

## **NIEUWE WETGEVING MEDISCHE HULPMIDDELEN GROTERE VEILIGHEID?**

20 mei 2020

Peter H.Th.J. Sleen

Op 26 mei 2020 zou de nieuwe Europese wetgeving voor medische hulpmiddelen ingaan. Deze wetgeving is vastgelegd in de zogeheten 'Medical Device Regulation' (MDR), die op 26 mei 2017 door de Europese Unie (EU) is aangenomen. In verband met het coronavirus heeft de Europese Commissie echter voorgesteld de invoering met een jaar uit te stellen. Na de invoering volgt nog een tweede overgangperiode tot 2025. De 'implant files' van het International Consortium of Investigative Journalists hebben diverse veiligheidsproblemen aangetoond, ontstaan door zwaktes in de oude regelgeving ([www.icij.org](http://www.icij.org)). De nieuwe eisen in de MDR zijn nog steeds minder streng dan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld, maar aanscherping moet garanderen dat de risico's bij het gebruik van medische hulpmiddelen omlaaggaan. De nieuwe regelgeving zal gefaseerd worden toegepast. De regels kunnen daardoor in de praktijk worden gebracht in een overgangperiode tot 2025. Ondanks deze voorbereidingstijd is het onzeker of de in de nieuwe wetgeving genoemde deadlines gehaald zullen worden.

### **Ge-Bu Plaatsbepaling**

- **In het verleden is veel misgegaan rondom medische hulpmiddelen. In de nieuwe wet zitten meer veiligheidsborgen. Onduidelijk is hoe deze in de praktijk gaan uitpakken.**
- **Er moet in een korte periode een grote inhaalslag plaatsvinden en het is de vraag of betrokkenen in het veld voldoende zijn voorbereid op alle veranderingen.**

### **Veranderingen in de nieuwe wetgeving**

De veranderingen in de nieuwe verordening medische hulpmiddelen (MDR) zijn uitgebreid besproken in de Europese Commissie en moeten een aanmerkelijke verbetering geven in de kwaliteit van medische hulpmiddelen.<sup>1</sup> De Europese Commissie is al vanaf september 2002 in uitgebreid overleg met alle betrokken partijen over het omschrijven van deze nieuwe regels. Een overzicht van de

wijzigingen is te vinden in tabel 1. Voor risicoklasse zie kader klassenindeling medische hulpmiddelen.

#### **Europese wetgeving**

Er zijn twee vormen van Europese regels binnen de EU:

1. een Europese verordening ('Regulation') zoals de 'Medical Device Regulation' (MDR), deze is na de ingangsdatum ook meteen een Nederlandse wet
2. Europese richtlijnen ('Directive'), zoals de oude 'Medical Devices Directive' (MDD), deze moeten binnen een bepaalde termijn worden omgezet in nationale wet- en regelgeving, meestal binnen 2 jaar nadat het besluit genomen is.

#### **De Notified Bodies**

De MDR hanteert nieuwe en strengere regels voor de aanwijzing van en het toezicht op aangemelde instanties. Deze zogenaemde 'Notified Bodies' zijn commerciële bedrijven die verantwoordelijk zijn voor de markttoelating van medische hulpmiddelen. Notified Bodies worden door de overheid aangewezen en gecertificeerd op basis van de vastgestelde criteria.<sup>2,3,4</sup> Zij verlenen de toestemming om de vermelding CE (Conformité Européenne) op het product te plaatsen, als het product aan alle gestelde eisen voldoet. Op deze manier is het medisch hulpmiddel gecertificeerd. Nieuw is dat deze Notified Bodies over voldoende gekwalificeerd en onafhankelijk personeel moeten beschikken om nieuwe medische hulpmiddelen goed te kunnen beoordelen. Tevens moeten zij onaangekondigde inspecties kunnen houden bij fabrikanten, ook nadat een medisch hulpmiddel op de markt is toegelaten. De inspectie gaat de Notified Bodies met ingang van de nieuwe MDR ook beter en intensiever controleren met betrekking tot hun taken. Vanwege deze nieuwe eisen moeten alle

## **I · N · H · O · U · D**

**Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen. Grotere veiligheid? 45**

**Weefselherstel door autoloog plaatjesrijk plasma? 52**

Notified Bodies opnieuw aangemeld en goedgekeurd worden en dat proces zou 26 mei 2020 afgerond moeten zijn. Op dit moment zijn echter slechts 14 van de 55 Europese Notified Bodies gecertificeerd in het kader van de MDR.<sup>5</sup> Een dergelijk klein aantal staat haaks op de toegenomen hoeveelheid werk die hen te wachten staat.

### Klinisch bewijs

De MDR stelt, met name voor hoog-risicoproducten, strengere eisen aan klinisch onderzoek en prestatiestudies (onderzoeken die via conformiteitsbeoordelingsprocedures aantonen dat een medisch hulpmiddel voldoet aan de geldende wettige vereisten) om zo over meer betrouwbare klinische gegevens te beschikken. Voorheen was aantonen van werkzaamheid in gerandomiseerd onderzoek niet verplicht en hoefde vaak alleen maar te worden aangevoerd dat een product voldeed aan de 'beoogde prestaties' (performance). Voordat de fabrikant nu een nieuw medisch hulpmiddel op de markt mag brengen, moet hij op drie onderdelen bewijs kunnen laten zien, in een klinisch dossier:

1. een kritische evaluatie van al uitgevoerd klinisch onderzoek naar bestaande, gelijkwaardige hulpmiddelen voor zover van toepassing
2. een kritische evaluatie van al het beschikbare klinische onderzoek met het eigen nieuwe hulpmiddel
3. een beschouwing van eventuele alternatieve behandelingsmethoden.

Ook aan de post-marketing surveillance worden hogere eisen gesteld. De Notified Bodies controleren of de post-marketing-surveillance-studies passend zijn om de veiligheid en prestaties van het medische hulpmiddel aan te tonen.

Onder de oude richtlijn was het belangrijkste onderdeel van een aanvraag voor toelating het pre-marketing onderzoek dat hoofdzakelijk technisch van opzet is. Dit was vooral het onderzoek van materialen zoals naar de biocompatibiliteit (het vermogen van een medisch hulpmiddel om zijn beoogde functie uit te oefenen binnen de patiënt zonder lokale of systemische effecten) en steriliteit, en onderzoek bij dieren. Aan het klinische onderzoek voorafgaand aan de markttoelating werd weinig belang gehecht en dat was er dan ook vaak niet. Ook de post-marketing surveillance had weinig aandacht. Zie als voorbeeld ook het artikel over borstprothesen in het Geneesmiddelenbulletin.<sup>6</sup>

### Hercertificeren

Onder de nieuwe wetgeving moeten medische hulpmiddelen regelmatig hercertificering ondergaan. Onder de oude richtlijn was het nodig de klasse III-hulpmiddelen één keer per 5 jaar te hercertificeren, waarbij in het algemeen weinig gegevens gevraagd werden.<sup>7</sup> In de nieuwe verordening moet een klasse III-hulpmiddel één keer per jaar opnieuw gecertificeerd worden. Bij deze hercertificering zijn gegevens uit bestaand klinisch onderzoek nodig en zijn gegevens uit post-marketing onderzoek essentieel. Deze nieuwe onderdelen moeten in het dossier aanwezig zijn. Wanneer deze nog niet eerder waren toegevoegd moet het dossier worden aangevuld en het onderzoek als nog worden verricht.

In een artikel in Medisch Contact wordt geopperd door de auteurs, dat de effectiviteit van een medisch hulpmiddel iedere 5 jaar met gerandomiseerd onderzoek moet worden aangetoond.<sup>8</sup> Dit bericht is echter niet juist. De MDR verplicht fabrikanten namelijk om in hun klinische evaluatieplan rekening te houden met de 'state-of-the-

**Tabel 1. Overzicht wijzigingen regelgeving medische hulpmiddelen.**

Instantie/maatregel	Voor ingangsdatum	Na ingangsdatum
Soort regelgeving	richtlijnen	verordening
Risicoklasse	I	software gebruikt bij diagnostiek of therapie naar IIa software gebruikt bij diagnostiek of therapie die kan leiden tot overlijden, naar III
	IIb	vaginale meshes en automatische externe defibrillator naar III
Notified Body	toekenning CE alléén door een Notified Body	aanwijzing en toezicht door Commissie en Nationale Zorgautoriteit deskundigenpanel vereist bij nieuwe medische hulpmiddelen bij aanwezigheid geneesmiddel ook overleg vereist met EMA
Nationale Autoriteit: in Nederland IGJ	weinig sturing en verschillend per lidstaat	meer uniform toezicht op fabrikanten van hoog risico medische hulpmiddelen, maar ook bij laag risico hulpmiddelen ook meer uniformiteit bij toezicht op de Notified Bodies
Hercertificering bekend medisch hulpmiddel	een keer per 5 jaar hercertificering vereist met weinig eisen	voor hoogste risicoklassen is een keer per jaar hercertificering vereist met klinisch dossier
Certificering nieuw medisch hulpmiddel	weinig tot geen premarketing onderzoek	pre- en post-marketing klinisch onderzoek vereist beoordeling door deskundigenpanel vereist
Klinische introductie medisch hulpmiddel in ontwikkeling of innovatie	'earn as you learn' of 'learn by doing'	medisch hulpmiddel mag alleen gebruikt in onderzoeksverband, niet als gecertificeerd medisch hulpmiddel
Transparantie	afwezig voor patiënt en zorgverleners	beter geregeld via EUDAMED
Traceerbaarheid medisch hulpmiddel	moeizaam	goed geregeld met UDI en patiëntenregisters

CE = Conformité Européenne, EMA = European Medicine Agency, EUDAMED = European Database on Medical Devices, IGJ = Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, UDI = Unique device identifier  
De verordening komt in de plaats van huidige richtlijn (zie kader). De aangescherpte eisen in de nieuwe MDR, waarvan er enkele hierna worden beschreven, gelden op een aantal gebieden.<sup>1</sup>

art' op het toepassingsgebied van het hulpmiddel. Zolang resultaten van bestaand onderzoek toepasbaar zijn, is er geen verplichting tot het uitvoeren van een nieuw klinisch onderzoek.

### Klassenindeling van medische hulpmiddelen

Binnen de EU zijn medische hulpmiddelen op basis van toenemend risico, samenhangend met het beoogde gebruik, ingedeeld in vier klassen (I, IIa, IIb en III). Uitgangspunten voor dit classificatiesysteem zijn onder meer de wijze waarop het middel wordt gebruikt (komt het in het lichaam en zo ja, waar?), de tijdsduur dat de patiënt aan het hulpmiddel wordt blootgesteld en de grootte van de risico's voor de patiënt als het hulpmiddel faalt.

**Klasse I-hulpmiddelen.** Voorbeelden van hulpmiddelen die in klasse I vallen, zijn stethoscopen, ziekenhuisbedden, gipsverband en wondpleisters. Deze hebben een laag risico voor de patiënt. Het is niet noodzakelijk dat er een externe kwaliteitskeuring wordt verricht. De fabrikant beoordeelt zelf of het hulpmiddel aan de gestelde eisen voldoet en bepaalt dus zelf of er een 'Conformité Européenne' (CE)-markering wordt aangebracht. Van het genoemde aantal van 500.000 medische hulpmiddelen in de EU valt ongeveer twee derde in klasse I.

**Klasse IIa-, IIb- en III-hulpmiddelen.** Klasse IIa-hulpmiddelen zijn bijvoorbeeld contactlenzen, injectienaalden en gehoorapparaten. Klasse IIb-voorbeelden zijn anesthesie- of radiotherapie-apparaten, bloedtransfusiezakken en botcement. Tot klasse III behoren onder meer hartkatheters, oplosbare hechtingen en spiraaltjes (zonder geneesmiddel). Bij deze klassen is betrokkenheid en een beoordeling door een Notified Body (aangemelde instantie) verplicht.

### Nieuwe (innovatieve) medische hulpmiddelen

Voor een nieuw medisch hulpmiddel waarvan nog geen vergelijkbaar product op de markt is, moet de veiligheid en effectiviteit door klinisch onderzoek worden aangetoond voor het een CE-markering kan krijgen. Onderzoek kan pas worden uitgevoerd na toestemming van een erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) in het kader van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Als er nog onvoldoende gegevens zijn om een medisch hulpmiddel in de dagelijkse praktijk te gebruiken, mag het alleen in onderzoeksverband gebruikt worden.<sup>9</sup> Klinische onderzoeken die in meer dan één EU-lidstaat plaatsvinden, hoeven slechts door één METC te worden getoetst en niet in alle lidstaten apart.

In het verleden is weinig goed onderzoek verricht. Suboptimale technologie werd en wordt nog steeds op patiënten toegepast om ervaring op te doen en financieel rendement op investeringen te behalen. Men spreekt ook wel van: 'Earn as you learn'.<sup>10</sup> De menselijke schade die

hieruit voortvloeit, heeft patiënten en de industrie veel gekost. Denk hierbij bijvoorbeeld aan juridische procedures en schadeclaims. Omdat bescherming van de patiënt in de MDR beter geregeld is, kan de schade nog hoger oplopen.<sup>11</sup> In de MDR is namelijk een regeling opgenomen die ervoor zorgt dat patiënten worden gecompenseerd als defecte medische hulpmiddelen schade veroorzaken.

### Meer controle bij hoog-risico hulpmiddelen

Voor bepaalde hoog-risico medische hulpmiddelen (klasse IIb en III, zie kader) zoals implantaten, is een extra controle noodzakelijk door een panel van experts op EU-niveau benoemd door de Europese Commissie. Deze controle vindt plaats voordat een nieuw product op de markt wordt toegelaten.<sup>12</sup> De Notified Body moet rekening houden met het advies van dit deskundigenpanel. Dergelijke panels van onafhankelijke experts en laboratoria spelen een belangrijke rol in het nieuwe wetgevende systeem. Indien nodig kunnen zij expertise en advies geven aan bevoegde instanties (overheden), Notified Bodies en fabrikanten.

Ook worden er meer controle- en monitoringseisen gesteld aan de nationale bevoegde autoriteiten (in Nederland de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd). Deze controleren de Notified Bodies, fabrikanten en distributeurs van medische hulpmiddelen.

### Fabrikanten

Met de nieuwe regels is er meer duidelijkheid over de aansprakelijkheid van de fabrikant als een hulpmiddel gebreken vertoont. Daarnaast zijn er strengere regels opgesteld om de kwaliteit, prestatie en veiligheid van (met name hoog-risico) medische hulpmiddelen na markttoelating te bewaken. De fabrikant blijft verantwoordelijk voor de kwaliteit van zijn hulpmiddelen gedurende de gehele levenscyclus van het product. Gebreken met hulpmiddelen worden meestal pas na verloop van tijd duidelijk. Door de nieuwe regels kan bij incidenten sneller worden ingegrepen. Ook kan de informatie over de prestaties van het product worden gebruikt voor productverbeteringen.

Een voorbeeld is het functioneren van een publieke automatische externe defibrillator (AED). De verantwoordelijkheid van de fabrikant stopt niet bij het afleveren van deze (kostbare) apparaten, waarvan er 100.000 in Nederland geplaatst zijn.<sup>13</sup> De producent kan aangesproken worden als de AED niet functioneert door problemen met de batterij en/of elektrodes. Uit de literatuur blijkt dat dit nogal eens is voorgekomen.<sup>14,15,16</sup>

### Actieve post-marketing surveillance

Het uitvoeren van actieve post-marketing surveillance is bedoeld om de ervaringen met het product in kaart te brengen, nadat het op de markt is gebracht. Er worden eisen gesteld aan de rapportage van de bevindingen van de post-marketing surveillance. Daarnaast worden er eisen gesteld aan eventuele acties die uit de rapportage voortkomen. De fabrikant moet beschikken over een systeem voor het rapporteren van incidenten en voor corrigerende acties in verband met de veiligheid in het veld ('field safety corrective actions'). Hij is verplicht een 'Periodic Safety Update Report' (PSUR) op te stellen. Voor hulpmiddelen klasse III

(zie kader) is het verplicht één keer per jaar een dergelijk PSUR op te stellen en aan de Notified Body door te geven.

### Indeling in hogere risicoklasse

Op basis van de nieuwe regels worden meer producten ingedeeld in een hogere risicoklasse. Bijvoorbeeld software die informatie geeft bedoeld voor het nemen van beslissingen voor diagnostische of therapeutische doeleinden, wordt volgens de MDR minstens als klasse IIa beschouwd. Sommige producten die nu niet onder regelgeving voor medische hulpmiddelen vallen doen dat straks wel. Bijvoorbeeld gekleurde contactlenzen, rimpelvullers voor cosmetisch gebruik of apparatuur voor liposuctie.

Voor producten in een hogere risicoklasse dan risicoklasse I beoordeelt de Notified Body of het product aan de eisen voldoet. Producten in risicoklasse I die steriel zijn (klasse I sterile), een meetfunctie hebben (klasse I measure) of herbruikbare chirurgische instrumenten moeten voor bepaalde aspecten door een Notified Body beoordeeld worden. De ingangsdatum voor deze laatste, nieuwe regel is verschoven naar mei 2024.<sup>17</sup>

Aan medische hulpmiddelen die geneesmiddelen bevatten, wordt in de MDR ook aandacht besteed. Deze medische hulpmiddelen hebben meestal een farmaceutische verschijningsvorm, zoals een zalf, shampoo of neusspray. Veel van deze medische hulpmiddelen worden met de nieuwe regels anders geclassificeerd.

Wanneer een geneesmiddel het belangrijkste onderdeel is van het medische hulpmiddel, dan is dit bepalend en behoort het beoordeeld te worden als geneesmiddel. Dit geldt bijvoorbeeld bij voorgevulde insulinespuiten of inhalatoren met een geneesmiddel. Als het geneesmiddel een secundaire rol heeft, bijvoorbeeld een coronaire stent met sirolimus, dan valt het onder de medische hulpmiddelen (risicoklasse III). De beoordeling en certificering ligt in dit geval bij de Notified Bodies. Vóór deze producten op de markt komen, vraagt de Notified Body advies aan de nationale geneesmiddelenautoriteiten of het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA).

### Meer transparantie

In de MDR wordt meer transparantie geëist: publicatie van informatie over hulpmiddelen en over klinische studies met betrekking tot hun conformiteit (overeenstemming met de MDR) wordt verplicht gesteld. Deze informatie wordt opgeslagen in de European Database on Medical Devices (EUDAMED). Voor patiënten staat er op deze website een begrijpelijke samenvatting, goedgekeurd door fabrikant en Notified Body, van de klinische gegevens, waardoor zowel patiënten als zorgprofessionals een geïnformeerde keuze kunnen maken. Veiligheid en klinische prestatie op lange termijn zijn een essentieel onderdeel van de informatie. Een samenvatting is overigens het enige dat voor het publiek openbaar toegankelijk is. De start van EUDAMED zou mei 2020 zijn. Maar deze datum is wegens tijdgebrek verschoven naar 2022.<sup>18</sup>

### Unieke hulpmiddelidentificatie

Een nieuw aspect van de regelgeving is het systeem voor unieke hulpmiddelidentificatie (Unique Device Identifiers,

UDI) in de vorm van een streepjescode. Hiermee verbetert de identificatie en de traceerbaarheid van medische hulpmiddelen. De fabrikant is verantwoordelijk voor het aanbrengen van de UDIs en het invoeren van de vereiste informatie, veiligheid en klinische prestatie op lange termijn in de UDI-databank die deel zal uitmaken van EUDAMED. Voor klasse III medische hulpmiddelen is het aanbrengen van een UDI verplicht, voor andere klassen wordt dit aanbevolen.

### Hoe verloopt de implementatie?

#### Overgangperiode

De Europese Commissie heeft op 3 april voorgesteld de datum van invoering van de MDR met een jaar uit te stellen, zodat de medische industrieën alle energie aan de pandemie (coronavirus) kunnen besteden. Op 26 mei besloot het Europees Parlement en de Raad hierover.<sup>19</sup> Omdat het voorstel nog niet is aangenomen, vermeldt onderstaand stuk nog de oude eindtijden.

De MDR wordt via een overgangperiode gefaseerd van kracht. Als eerste gaan de nieuwe bepalingen in over het aanwijzen van de Notified Bodies en het aanvragen van nieuwe certificaten ofwel CE-markeringen. Hulpmiddelen in de hogere risicoklassen met een certificaat dat conform de (oude) richtlijnen is uitgegeven voor mei 2020, mogen als het medisch hulpmiddel nieuw is en na 2020 uitgebracht tot mei 2024 op de markt worden gebracht en al gecertificeerde medische hulpmiddelen mogen tot en met mei 2025 op de markt blijven.

Aangezien er veel werk te verrichten is om aan de nieuwe regels en wetten te voldoen, verrast het pleidooi van de ministers van Volksgezondheid voor overgangsmaatregelen niet. Het voorstel is alle oude reeds op de markt zijnde medische hulpmiddelen buiten de nieuwe regels om tot 2025 of nog later toe te laten.<sup>20</sup>

#### Tijdrovend

Naleving van de MDR zal tijdrovend zijn voor onder meer bedrijven, Notified Bodies en ziekenhuizen door een ingewikkeld proces van gegevensverzameling en -validatie en het behalen van certificeringen. Te verwachten valt echter dat de MDR zal resulteren in een grotere veiligheid van medische hulpmiddelen, meer transparantie etc.

#### Te weinig gecertificeerde Notified Bodies

Er waren 55 gecertificeerde Notified Bodies in Europa, maar op dit moment zijn er pas 14 gecertificeerd op basis van de nieuwe wetgeving.<sup>15</sup> De fabrikanten hebben hierdoor moeite om hun producten goedgekeurd te krijgen. Dit wordt nog verder bemoeilijkt doordat de Notified Bodies onvoldoende deskundigen hebben (opgeleid). Het zou kunnen dat fabrikanten daarom niet-gecertificeerde producten van de markt gaan halen, met onzekere, onduidelijke gevolgen voor de markt.

Een voordeel van het certificeren van Notified Bodies is dat onder de Notified Bodies 'het kaf van het koren wordt gescheiden', en de betere over blijven. Eerdere schandalen zouden hiermee tot het verleden moeten behoren. Denk bijvoorbeeld aan het bekkenbodematje, dat

bestond uit een mandarijnennetje, waarmee TROS Radar drie Notified Bodies om de tuin leidde,<sup>21</sup> en aan de nepheuprothese, waarmee Britse onderzoekers twee Notified Bodies hebben misleid.<sup>7</sup>

### Fabrikanten

De verwachting is dat met de invoering van de MDR het aantal producenten van medische hulpmiddelen zal verminderen, evenals het aantal producten. Grotere fabrikanten zullen hun producten gaan saneren, kleinere fabrikanten zullen de toenemende kosten waarmee de MDR gepaard gaat niet meer kunnen opbrengen.

### De tijd dringt

Ziekenhuizen, artsen, fabrikanten, leveranciers en Notified Bodies zijn vaak niet op de hoogte van de wetswijziging en weten niet of hun organisatie goed is afgestemd op deze veranderingen. Ondertussen is het noodzakelijk haast te gaan maken met doorvoeren van de benodigde wijzigingen. Niet iedereen zal dit nog op tijd kunnen doen.

Inmiddels zijn in de dagbladen alarmerende berichten verschenen, waarin (over het algemeen juiste) informatie wordt gegeven, zie Het Financieele Dagblad<sup>22</sup>, de Volkskrant<sup>23</sup> en NRC<sup>24</sup>. Ook in de vakbladen wordt erover gerapporteerd, zoals in Medisch Contact.<sup>25,26</sup> In een eerder artikel in Medisch Contact, dat nastreeft artsen te informeren over nieuwe ontwikkelingen op medisch gebied, staat gedeeltelijk onjuiste informatie.<sup>8</sup> Dit artikel is vooral ingegeven door en gebaseerd op weerstand tegen deze veranderingen, die volgens de auteurs innovaties zullen afremmen.

## Achtergrondinformatie

### Vershil medische hulpmiddelen en geneesmiddelen

#### Omvang en diversiteit

Er zijn meer dan 500.000 zeer diverse medische hulpmiddelen op de markt en 'slechts' 10.000 werkzame stoffen (zogenoemde 'new chemical entities') in geneesmiddelen. De wereldwijde omzet aan medische hulpmiddelen is circa €400 miljard.<sup>27,28</sup> De geneesmiddelenomzet is iets meer dan €750 miljard.<sup>29</sup> De markt van de medische hulpmiddelen is met de grotere aantallen fabrikanten (meer dan 27.000)<sup>30</sup> moeilijker te overzien en te reguleren dan de farmaceutische markt met 'slechts' 7.000 leveranciers.

#### Registratie van bijwerkingen

De documentatie van veiligheidsdata ontbrak tot op heden voor medische hulpmiddelen. Bij geneesmiddelen is de documentatie van veiligheid en bijwerkingen veel beter geregeld. Bijwerkingen van geneesmiddelen worden bij het Bijwerkingencentrum Lareb gemeld. Ernstige meldingen stuurt Lareb binnen 15 dagen door naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Lareb stuurt meldingen ook door naar EudraVigilance, de Europese databank waarin bijwerkingen van geneesmiddelen worden gedocumenteerd. In een Ge-Bu artikel uit 2013 is meer te lezen over de verschillen tussen geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.<sup>7</sup>

### Implant files

In november 2018 publiceerden het International Consortium of Investigative Journalists (ICIJ) en haar mediapartners de zogenaamde 'Implant files', een grootschalig journalistiek onderzoek naar medische hulpmiddelen. De ICIJ is de eerste organisatie die een wereldwijde dekking van veiligheidsdata nastreeft. Medische hulpmiddelen zijn vaak inadequaat of helemaal niet getest. Meer dan 250 journalisten in 36 landen, verenigd in dit ICIJ, vroegen documenten op met een beroep op openbaarheid van bestuur. Via dit mondiale onderzoek wordt de door medische hulpmiddelen veroorzaakte schade vastgelegd.<sup>31</sup>

### De oude richtlijn: Medical Devices Directory

Voor 2017 bestond er sinds de late jaren 90 een richtlijn voor de marktoelating van medische hulpmiddelen: MDD ('medical devices directory').<sup>32,33,34</sup> Elk lid van de Europese Unie (EU) zette deze richtlijnen om in eigen wetgeving en regels, op basis van eigen interpretatie. Dit leidde tot verschillen in wet- en regelgeving met betrekking tot medische hulpmiddelen in de verschillende EU-lidstaten. In tegenstelling tot richtlijnen zijn verordeningen bindend voor elke lidstaat en direct toepasbaar. Ze worden niet eerst in nationale wet- en regelgeving omgezet en er is een meer uniforme toepassing van de regels. In de afgelopen drie jaren konden fabrikanten er nog voor kiezen de oude medical devices directives (MDD) of de nieuwe medical devices regulation (MDR) te volgen.

### Aanleiding voor de Medical Devices Regulation

We verwachten dat medische hulpmiddelen veilig zijn en gebaseerd op de laatste ontwikkelingen binnen wetenschap en technologie. Maar niets is minder waar. Er werden in een eerder artikel in het Ge-Bu al ernstige problemen gesignaleerd met de certificering van implantaten, het gebrek aan goed onderzoek en vooral het ontbreken van vergelijkingen tussen verschillende hulpmiddelen, en problemen met de registratie.<sup>7</sup>

In de afgelopen jaren zijn verschillende 'incidenten' in het Ge-Bu en andere media besproken, waarvan een samenvatting in tabel 2. Wat opvalt is dat de onveiligheid van medische hulpmiddelen pas na jarenlang gebruik duidelijk wordt en pas daarna resulteert in maatregelen zoals een recall.

### Opvallende voorbeelden

Een schrijnend voorbeeld, genoemd in tabel 1, is wel de Sprint Fidelis ICD. Het speurwerk van het ICIJ bracht aan het licht dat de laatste cijfers over incidenten en overlijdens in 2018 veel hoger bleken.<sup>36,40</sup> Ook borstprothesen voeren de ranglijst aan wat betreft ontbreken van veiligheidsgegevens.<sup>6</sup> Een vrij recent incident is met de Nanostim™ Leadless pacemaker. Deze pacemaker werd met veel enthousiasme door de fabrikant geïntroduceerd als een zeer belangrijke oplossing voor de eerdere problemen met pacemakers (met name met de geleiders, de zogenaamde 'leads'). Helaas waren de batterijen van onvoldoende kwaliteit en was de pacemaker niet altijd te verwijderen.<sup>41</sup>

Aan tabel 2 zijn meer voorbeelden toe te voegen, waarbij het klinisch onderzoek voor de markttoelating ernstig tekortschoot. Bijvoorbeeld de Cadisc™ L, een implantaat van kunststof, bedoeld als vervangingsproduct van een tussenwervelschijf, waardoor de bewegelijkheid van de rug behouden blijft en de discusshoogte en stabiliteit hersteld worden. Dit medische hulpmiddel kreeg na twee onderzoeken (bij zes bavianen gedurende 6 maanden en bij 30 patiënten gedurende 6 maanden) een CE-certificaat, waardoor het tot de Europese markt was toegelaten. Achteraf bleek uit een radiologisch rapport over de zes bavianen dat er al problemen waren gevonden: 'it found worrying changes between the implant and the bone in all but one subject'. Na plaatsing bij 30 patiënten bleek het implantaat bij deze patiënten op te lossen en zich te verplaatsen, waardoor verwijdering noodzakelijk werd. Na deze incidenten werden deze implantaten weer van de markt gehaald.<sup>42</sup>

**Juridische procedures**

Een juridisch gevolg van het falen of de onveiligheid van medische hulpmiddelen zijn de gerechtelijke procedures waarbij grote bedragen (in de miljarden) worden geëist en toegekend met faillissementen van fabrikanten ten gevolge.

**Innovatie?**

De problemen genoemd in tabel 2 zijn niet uitputtend.<sup>43</sup> In tabel 3 staan enkele voorbeelden waarbij het medische hulpmiddel, als innovatie opgevoerd, niet resulteerde in verbeteringen, maar wel in een toename van de kosten. Een duidelijk voorbeeld is de Da Vinci-robot, waarvan er inmiddels circa 2.000 wereldwijd zijn verkocht (in Nederland staan er 20 in 18 ziekenhuizen), maar waarbij in studies geen voordelen naar voren komen. Dit wordt uitvoeriger beschreven in een artikel met de sprekende titel: 'The

end of robotic laparoscopy?'.<sup>44</sup> De auteurs concluderen: de kosten zijn hoog, maar een overtuigend bewijs, dat het gebruik van robots ondersteunt, ontbreekt. Gebruik van robots blijkt niet superieur in termen van kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit en overleving.<sup>45</sup>

Recenter werden resultaten over robotchirurgie gepubliceerd bij liesbreukoperaties<sup>46</sup>, bij mastectomie<sup>47</sup> en colectomie wegens coloncarcinoom<sup>48</sup> waarbij geen verschil naar voren kwam tussen robotchirurgie en de traditionelere ingreep. De kosten waren wel verschillend en dan ten nadele van de robot.<sup>46,47,48</sup>

In tabel 4 staat het voorbeeld van de percutane coronaire interventie (PCI), die bij stabiele angina pectoris geen toegevoegde waarde heeft naast optimale medicamenteuze therapie.<sup>51,52</sup>

**Patiënt slechter af**

En dan is er nog een derde categorie studies, waarbij naar voren komt dat een nieuw medisch hulpmiddel slechter is dan een medisch hulpmiddel dat al langer op de markt is. Een duidelijk voorbeeld zijn de metaal-op-metaal heupprothesen, waarbij het revisiepercentage hoger is dan met de oudere typen heupprothese (tabel 5).<sup>53</sup> In Engeland werden in 2011 261 soorten heupprothesen gebruikt, waarvan slechts 48% (65.891 patiënten) voldoende bestudeerd waren. 52% werd wel geplaatst, maar er waren geen of onvoldoende data beschikbaar over effectiviteit en veiligheid. Bij heup- en knieprothesen is verder naar voren gekomen, dat zogenaamd innoverende prothesen een verslechtering bleken, en zeker niet beter.<sup>54</sup>

**Europese wetgeving vs. de regels van de FDA**

Een belangrijk verschil is dat het markttoelatingsproces in de Verenigde Staten (VS) volledig wordt uitgevoerd door de overheid (Food and Drug Administration - FDA). In de

**Tabel 2. Publicaties over problemen met medische hulpmiddelen.**

Medisch hulpmiddel	Periode op de markt	Aantal verkocht	Fout	Incidenten / sterfgevallen	Literatuur
Björk-Shiley hartklep	1978 -1986	86.000	breuk van de kunstklep	619/412	Gebu. 2013;47(6):63-69 <sup>7</sup>
Teletronics Pacemaker met Accufix 'J'-Leads	1987-1994	60.000	geleidingsdraden: breuk in de J-vorm van draad	cijfers onbekend	Van Hemel 2016 <sup>35</sup>
Sprint Fidelis leads van ICD	2004 - 2007	265.000	breuk geleidingsdraden	665/5	Gebu. 2013;47(6):63-69 <sup>7</sup>
idem				8.000/2.000	ICIJ 2018 <sup>36</sup>
Riata™ leads bij ICD	2002?-2011	227.000	breuk geleidingsdraden	geen data	Gebu. 2013;47(6):63-69 <sup>7</sup>
Nanostim™ Leadless pacemaker	2013 - 2017	1.423	batterij te snel leeg; niet te verwijderen	70-80 defecte batterijen	ICIJ 2018 <sup>36</sup>
Total hip prothese (M-op-M; kobalt-chroom)	2003-2013	> 1 miljoen	metaalionen spieren/bot/bloed	geen data	Gebu. 2013;47(6):63-69 <sup>7</sup>
Resurfacing heupprothesen (kobalt-chroom)	1996-2010	93.000	idem	geen data	Gebu. 2013;47(6):63-69 <sup>7</sup>
Meshes bij vaginale prolaps	2004-heden		veel lokale klachten		Gebu. 2017;51(4):36-42 <sup>37</sup>
Essure® (implantaat via cervix naar tubae)	2001-2016	750.000	chronische buikpijn en migratie van implantaat	ontbreken van goede data effectiviteit en veiligheid	Gebu. 2016;50(3):37-38 <sup>38</sup>
Stryker Wingspan Stent System: intracraniale arteriële stenose	2005-2012		beroerte en overlijden bij 451 patiënten: geneesmiddelen vs. geneesmiddelen+stent	5,8% vs. 14,7%	Gebu. 2013;47(6):63-69 <sup>7</sup> Alexander 2019 <sup>39</sup>
Borstprothesen Poly Implant Prothese (PIP)	2001-2010	400.000	industriële siliconengel: vaker scheuren en lekken		Gebu. 2020;54(4):33-40 <sup>6</sup>
Borstprothesen in het algemeen	1964-recent	>35 miljoen	ontbreken van adequate post-marketing surveillance	ontbreken van goede data effectiviteit en veiligheid; alleen data over lymfoom	Gebu. 2020;54(4):33-40 <sup>6</sup>

ICD = implantable cardioverter defibrillator; M-op-M= metaal-op-metaal

**Tabel 3. Wat gaat beter met de Da Vinci-robot?**

Ingrep	Resultaten	Kosten/duur operatie	Soort onderzoek	Literatuur
Resectie van rectumcarcinoom: laparoscopisch (n=230) vs. lap.+ robot (n=203)	conversie naar laparotomie: 28/230 (12,2%) vs. 19/203(8,1%); complicaties	meerkosten variabele € 938 en voor robot € 1.336; tijd 261 vs. 299 minuten	gerandomiseerd	Gebu. 2018;52(3):19-20 <sup>49</sup>
Radicaal nefrectomie voor niertumor: laparoscopisch (n=18.573) vs. lap.+ robot (n=5.180)	peri-operatieve complicaties: niet-significant verschillend	kosten: + € 2.221; tijd > 4 uur; 25,8 vs. 46,3 %	observatieel	Gebu. 2018;52(3):19-20 <sup>49</sup>
Blaascarcinoom: open radicale cystectomie + verwijderen bekkenlymfklieren + urineomleiding vs. idem + robot	2-jaar progressievrije overleving: 71,6% vs. 72,3%; perioperatieve complicaties en quality-of-life hetzelfde	geen kostenberekening	gerandomiseerd	Parekh 2018 <sup>50</sup>

**Tabel 4. PCI bij stabiele angina pectoris.**

Onderwerp	Ingrep	Resultaten	Soort onderzoek	Literatuur
PCI vs. farmacotherapie	PCI met farmacotherapie vs. farmacotherapie	mortaliteit 6,5 vs. 7,3%; niet-fataal hartinfarct 9,2 vs. 7,6%; angina pectoris 20,3 vs. 23,3%; niet-geplande revascularisatie 18,3 vs. 28,4%	meta-analyse van gerandomiseerde studies	Stergiopoulos 2014 <sup>51</sup>

**Tabel 5. Zijn 'Innovaties' slechter?**

Onderwerp	Resultaten tot 7 jaar	Resultaten na 7 jaar	Soort onderzoek	Literatuur
Totale heupprothesen metaal-op-metaal	standaard 7-jaarsoverleving: 3,3-4,9%	11,8% vervangen	observatieel	Cohen 2012 <sup>53</sup>
Resurfacing heupprothesen	standaard 7-jaarsoverleving: 3,3-4,9%	13,6% vervangen	observatieel	Cohen 2012 <sup>53</sup>

Europese Unie (EU) wordt dit uitgevoerd door de Notified Bodies, commerciële organisaties die hier specifiek voor zijn aangewezen en onder toezicht van de nationale overheden staan. Ook verschilt de manier waarop de risicoklasse wordt bepaald. In Europa bestaan daarvoor vast omschreven eisen, in de VS is dat minder eenduidig.<sup>55</sup>

Kritiek richt zich met name op producten, die op de markt werden toegelaten op basis van geclaimde gelijkwaardigheid met eerder geregistreerde hulpmiddelen. Fabrikanten claimden dan dat hun eigen product gelijkwaardig was aan deze bestaande producten. De metaal-op-metaal heupprothesen zijn zo zonder enig patiëntonderzoek op de markt gekomen. De veiligheid en werkzaamheid van de nieuwe producten hoefden daarvoor met aanzienlijk minder nieuwe onderzoeksgegevens te worden aangetoond. Dit was zowel in de VS als in de EU mogelijk. In de VS is de toelating van hoog-risico me-

dische hulpmiddelen niet mogelijk met alleen een beroep op equivalentie, maar eist de FDA wel een klinische studie.

In de VS is op de FDA-website de meeste informatie over markttoelating van medische hulpmiddelen voor het publiek toegankelijk. In de EU waren de data voor markttoelating alleen toegankelijk voor de bevoegde instanties (Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd - IGZ). Met de MDR is een begin naar grotere transparantie gemaakt: er komt een samenvatting van de gegevens op de website voor het publiek.

De CE-markering heeft geen officiële status in de VS en een FDA-goedgekeurd medisch hulpmiddel heeft geen officiële status in de EU.

#### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

## **WEEFSELHERSTEL DOOR AUTOLOOG PLAATJESRIJK PLASMA?**

26 mei 2020

Erik P Schwarz, Hein J.E.M. Janssens

Autoloog plaatjesrijk plasma (PRP) of autoloog geconditioneerd plasma (ACP) wordt met name toegepast als geneeskundige behandeling in de sport- en de cosmetische geneeskunde. De precieze omvang van het gebruik is niet bekend. De veronderstelde weefselregeneratieve effecten van plaatjesrijkplasma zijn in onderzoek niet aangetoond. Er is onvoldoende bewijs voor werkzaamheid van plaatjesrijkplasma om wekedelenletsels in het algemeen en achillespeesrupturen in het bijzonder te behandelen. Wettelijke regelgeving, toezicht en kwaliteitscontrole van plaatjesrijkplasma zijn niet geregeld.

### **Ge-Bu Plaatsbepaling**

- **Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van plaatjesrijkplasma**
- **De niet bewezen werking, de ontbrekende wettelijke regelgeving, het ontbreken van toezicht op productkwaliteit en de veiligheidsrisico's zijn voldoende argumenten tegen toepassing van plaatjesrijkplasma in de geneeskunde.**

### **Toepassing plaatjesrijkplasma**

De behandeling met autoloog plaatjesrijkplasma (PRP) of autoloog geconditioneerd plasma (ACP) wordt met name toegepast bij wekedelenletsels in de sport- en cosmetische geneeskunde. Het kent ook zijn toepassingen in de orthopedie en kaakchirurgie, in het bijzonder bij grote botdefecten. Hoe uitgebreid plaatjesrijkplasma wordt toegepast is onbekend. Plaatjesrijkplasma zou weefselherstel en/of aanmaak van nieuw weefsel bevorderen doordat het hoge doses groeifactoren en andere bioactieve proteïnen, zoals cytokinen zou afleveren in beschadigde weefsels. Zowel bij in-vitro-onderzoek als in dierstudies worden hierover echter tegenstrijdige bevindingen gemeld.<sup>1</sup> De Gezondheidsraad en Zorginstituut Nederland twijfelen aan de werkzaamheid van plaatjesrijkplasma<sup>2,3,4</sup> en het oordeel van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) over gebruik bij laterale epicondylaire tendinopathie (tenniselleboog) en bij artrose is negatief.<sup>5</sup>

Dit artikel richt zich op autoloog plaatjesrijkplasma bij wekedelenletsels. De toepassing van heteroloog plaatjesrijkplasma en de toepassing bij de behandeling van patiënten met trombocytopenie of trombocytopathie met heteroloog bloedplaatjesconcentraat valt buiten de scope van dit artikel.

### **Wat is plaatjesrijkplasma?**

Autoloog plaatjesrijkplasma is plasma dat is bereid uit volbloed van de patiënt zelf. Het plasma bevat na

centrifugeren van het volbloed en verwijdering van andere bloedbestanddelen een hogere concentratie bloedplaatjes dan het volbloed. Bloedafname, plasmabewerking en toediening van plaatjesrijkplasma worden meestal direct na elkaar uitgevoerd. Plaatjesrijkplasma wordt doorgaans per injectie toegediend. De injectie met 1 tot 5 ml plaatjesrijkplasma wordt eenmalig of vaker gegeven, met tussenpozen van enkele weken.

### **Geen constante samenstelling**

Door het gebruik van verschillende uitgangsvolumes, de vele manieren van bereiding van plaatjesrijkplasma en de individuele verschillen in samenstelling van het bloedplasma is het niet mogelijk een constante kwaliteit van plaatjesrijkplasma te verkrijgen. De concentratie bloedplaatjes in het plasma en de aan- of afwezigheid van een bepaalde concentratie witte bloedcellen, verschilt per methode van bereiding, maar ook per persoon. De concentratie bloedplaatjes in autoloog plaatjesrijkplasma ligt tussen 300 en 1900 x 10<sup>3</sup>/μl en de hoeveelheid plaatjesrijkplasma na bereiding varieert van 0,34 tot 7,5 ml.<sup>3,6,7</sup>

### **Geneesmiddel of niet?**

Het toezicht op de toepassing van plaatjesrijkplasma is op dit moment nog niet goed geregeld. Volgens de definitie van een geneesmiddel uit de Geneesmiddelenwet is plaatjesrijkplasma een geneesmiddel, omdat het een substantie is met therapeutische eigenschappen, met het doel om fysiologische functies te herstellen of te verbeteren. De Geneesmiddelenwet is echter niet van toepassing op bloed, plasma of bloedcellen van menselijke oorsprong. Derhalve is plaatjesrijkplasma geen geneesmiddel. Toezicht op de toepassing van plaatjesrijkplasma valt nu onder de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz), maar daarvoor zijn nog geen adequate richtlijnen opgesteld. De leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk (NIKP) zou daarvoor kunnen worden aangewend.<sup>8</sup>

### **Werkzaamheid bij wekedelenletsels en achillespeesruptuur**

#### **Onvoldoende bewijs bij wekedelenletsels**

Een Cochrane meta-analyse uit 2014 laat zien dat er onvoldoende bewijs te vinden is voor werkzaamheid van de toepassing van plaatjesrijkplasma bij wekedelenletsels van pees- en kapselletels van schouder, elleboog, hamstring, knie en voet.<sup>9</sup> Ook in onderzoek dat verscheen nadat de meta-analyse was gepubliceerd, werd geen bewijs voor werkzaamheid gevonden en leverde geen aanvullende informatie.<sup>10,11,12,1</sup>

De meta-analyse vergeleek de behandeling met plaatjesrijkplasma met een conservatieve of chirurgische behandeling.<sup>9</sup> Onder conservatieve behandeling werd verstaan afwachten, pijnstilling of fysiotherapie. Primaire uitkomstmaten van de onderzoeken waren: functie, pijn en bijwerkingen. Voor de primaire uitkomstmaten zijn de gegevens van 11 onderzoeken gebruikt.

De ingesloten onderzoeken vertoonden een hoge of onduidelijke vorm van bias en het bewijs in de onderzoeken was van erg lage kwaliteit. Bovendien was de



methode van bereiding van het plaatjesrijkplasma niet gestandaardiseerd, waardoor de resultaten niet goed zijn te vergelijken.

### Primaire uitkomsten

De auteurs concluderen dat er geen statistisch significant verschil is in verbetering van de functie op korte termijn (tot 3 maanden) tussen de plaatjesrijkplasma- en controlebehandeling. In het onderzoek werd een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD; zie <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1432>) gevonden van 0,26 (95%BI -0,19 tot 0,71, gebaseerd op 162 patiënten en 4 onderzoeken). Hetzelfde gold voor de functie op middellange termijn (3-12 maanden) met een SMD van -0,09 (95%BI -0,56 tot 0,39, 151 patiënten, 5 onderzoeken), en voor de functie op langere termijn (> 1 jaar) met een SMD van 0,25 (95%BI -0,07 tot 0,57, 484 patiënten, 10 onderzoeken).

Voor de uitkomst pijn op korte termijn is een statistisch significant, maar niet klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel van de plaatjesrijkplasmabehandeling. De onderzoekers vonden een gemiddeld verschil (MD; zie <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1424>) van -0,95 op een 10-puntsschaal (95%BI -1,41 tot -0,48, 175 patiënten, 4 onderzoeken). De gegevens voor pijn op middellange termijn en lange termijn zijn niet samengevoegd vanwege de grote heterogeniteit. Er is geen statistisch significant verschil gevonden in bijwerkingen tussen beide groepen: RR 1,31 (95%BI 0,48 tot 3,59, 486 patiënten, 11 onderzoeken). (Relatief Risico zie <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1672>).

### Primaire uitkomsten in subgroepen

Er is een subgroepanalyse uitgevoerd, waarbij de behandeling van tendinopathie (peesblessure zonder scheur) met plaatjesrijkplasma als enkelvoudige en als toegevoegde behandeling aan een chirurgische ingreep is onderzocht. Uit deze analyse volgde dat de verschillen met de controlebehandeling voor de drie primaire uitkomstmaten, niet significant zijn. Tot slot is ook per aandoening aangetoond dat de behandeling met plaatjesrijkplasma geen significante voordelen heeft boven de conservatieve behandeling. Vanwege een grote heterogeniteit tussen de studies zijn de resultaten vaak niet samengevoegd.

### Secundaire uitkomsten

In de meta-analyse konden de resultaten voor terugkeer van een ruptuur van de rotatorcuff van 3 respectievelijk 2 studies worden samengevoegd. Na 1 jaar (3 studies) en 2 jaar (2 studies) werden geen statistisch significante verschillen gezien wat betreft ruptuurrecidieven: in de plaatjesrijkplasma-groep, na 1 jaar, 10/101 versus 19/98 in de controlegroep (RR 0,55, 95%BI 0,30 tot 1,01; 3 studies), respectievelijk na 2 jaar, 19/36 in de plaatjesrijkplasma-groep versus 22/37 in de controlegroep (RR 0,88, 95%BI 0,59 tot 1,32; 2 studies)). Voor de overige secundaire uitkomstmaten zijn geen data samengevoegd, omdat deze slechts in een enkele studie zijn onderzocht.

### Geen verbeterde functie bij achillespeesruptuur

In een recent gerandomiseerd, placebogecontroleerd superioriteitsonderzoek werd plaatjesrijkplasma bij de meest voorkomende peesruptuur, namelijk de achillespeesruptuur, vergeleken met placebo. Het inspuiten van plaatjesrijkplasma leverde na 24 weken geen betere achillespeesfunctie op in vergelijking met placebo.<sup>13</sup>

### Methode

Bij patiënten met een acute, niet langer dan 12 dagen bestaande achillespeesruptuur werd 50 ml veneus bloed afgenomen om daarmee leukocyten bevattend plaatjesrijkplasma te kunnen maken met een speciale centrifuge. Kort hierna (ongeveer 17 minuten) werd na lokale verdoving een injectienaald geplaatst in de loze peesruimte, terwijl patiënten op hun buik lagen. Vervolgens werd in het lokaal verdoofde gebied of 4 ml plaatjesrijkplasma ingespoten of gedurende dezelfde tijd de injectiespuit ter plaatse gehouden zonder iets te injecteren. De plaatjesconcentratie en de leukocytenconcentratie waren hoger dan het volbloed: respectievelijk 4,1 keer hoger (95%BI 3,6 tot 4,5) en 2,2 (95%BI 2,0 tot 2,5).

### Geen verschil in functie na 24 weken

Berekend met een zogenoemde 'limb symmetry index' (zie kader) was er geen verschil in achillespeesfunctie volgens de zogenoemde 'heel rise endurance test' (zie kader). 24 weken na de behandeling werd voor plaatjesrijkplasma een functie van 34,7% en voor placebo van 38,5% gevonden, een gemiddeld verschil van -3,9% (95%BI -10,5% tot 2,7%).

Ook voor alle onderzochte secundaire uitkomstmaten werd geen verschil gevonden tussen plaatjesrijkplasma en placebo. Secundaire uitkomstmaten waren o.a. het aantal keer en hoe hoog de hak kon worden opgetild tijdens de 'heel rise endurance test', andere verder niet nader gespecificeerde functietesten, en pijnscores volgens een VAS-schaal. Ook was er geen verschil wat betreft bijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen betroffen recidief-ruptuur (5%), diep veneuze trombose (4 tot 5%), lokale huidondermijning of ulceratie (11%) en aanhoudend discomfort gerelateerd aan de injectieplaats (5 tot 6%).

### Testen van de achilleshielfunctie

'**Limb symmetry index**' is een maat waarbij een score voor de (functie)uitkomstmaat van de aangedane ledemaat gedeeld wordt door de score van de niet-aangedane ledemaat, vermenigvuldigd met 100%.

'**Heel rise endurance test**' is een gevalideerde uithoudingstest voor de achillespeesfunctie. Primair wordt gemeten hoe lang de patiënt het volhoudt om de hak repeterend tot een bepaalde hoogte op te tillen.

## Achtergrondinformatie

### Hoe wordt plaatjesrijkplasma bereid?

Voor de bereiding van plaatjesrijkplasma wordt meestal 6 tot 60 ml bloed in een buis afgenomen bij de patiënt. Deze afnamebuis bevat natriumcitraat, ACD ('acid-citrate-dextrose') of CPD ('citrate-phosphate-dextrose') als anti-stollingsmiddel. Na centrifugering gedurende 3 tot 17 minuten bij een snelheid van 180 tot 3200 g en een temperatuur van 12 tot 26 °C ontstaan 3 lagen. De middelste laag, de zogenaamde 'buffy coat', bevat de meeste bloedplaatjes, maar ook nog veel witte bloedcellen. Afhankelijk van de eisen aan het eindproduct worden de witte bloedcellen wel of niet verwijderd. Daarna kunnen de bloedplaatjes geactiveerd worden door toevoeging van calciumchloride, calciumgluconaat, humaan trombine, door UV-straling, of door auto-activatie op de plaats van toediening. Voor de bloedafname, de wijze van centrifugeren en het 'oogsten' van plaatjesrijkplasma zijn verscheidene medische hulpmiddelen met daarbij behorende protocollen in de handel.<sup>3,6,7</sup>

### Hoe werkt plaatjesrijkplasma mogelijk?

Als de bloedplaatjes in het plaatjesrijkplasma geactiveerd worden, stoten de alpha-granules binnen 10 minuten hun groeifactoren en cytokines uit. De groeifactoren platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor-β (TGF-β), vascular endothelial growth factor (VEGF), insuline-like growth factor-1 (IGF-1) en epidermal growth factor (EGF) spelen een rol bij de wondheling en weefselregeneratie. Zij zouden de angiogenese, vasculogenese, chemotaxis, celgroei, proliferatie en differentiatie van de doelcellen bevorderen.

### Meer toepassingen

Er is een lange lijst van andere medische aandoeningen, waarbij het effect van plaatjesrijkplasma is onderzocht. Op deze lijst komen onder andere voor: bottransplantatie in de kaak (eerste toepassing)<sup>14,15</sup> botbreuk, acute en chronische wonden, diabetische voetulcera, epitheeldefecten in het oog, ernstig droge ogen, seksuele disfunctie, artrose, infectieuze borstbeendefecten na thoraxchirurgie, IVF-falen en carpaletunnelsyndroom. In de cosmetische geneeskunde wordt plaatjesrijkplasma toegepast bij huidveroudering en kaalheid, als ondersteuning bij vettransplantaties en gezichtschirurgie ('Dracula facelift').<sup>2</sup>

### Details beschreven onderzoek

#### Moraes et al<sup>9</sup>

**Soort onderzoek:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Financiering:** Escola Paulista de Medicina, Federale universiteit van Sao Paulo, Brazilië

**Belangenverstrengeling:** door geen van de 5 auteurs gemeld

**Primaire uitkomstmaten:** functie (herstel van het letsel, gemeten met een subjectieve beoordelingsvragenlijst), pijn en bijwerkingen

**Secundaire uitkomstmaat:** tijdsduur tot het wel of niet terugkeren naar sport of werk, kwaliteit van

leven, terugkeer van de aandoening, noodzakelijkheid van een secundaire behandeling en patiënttevredenheid

**Insluitingscriteria:** (quasi) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken van 2005-2013

**Uitsluitingscriteria:** onderzoeken met osteoartritis en onderzoeken met een geneesmiddel zoals een corticosteroid als controle

**Aantal geanalyseerde onderzoeken:** 19, 17 gerandomiseerd en 2 quasi-gerandomiseerd, met 8 verschillende aandoeningen (rotatorcuffruptuur (6 onderzoeken), schouder 'impingement' syndroom (1), voorste kruisbandreconstructie (6), patellatendinopathie (1), laterale epicondylitis (3), achillestendinopathie (1) en achillespeesruptuur (1)). Voor de primaire uitkomstmaten zijn 11 onderzoeken met maximaal 486 patiënten gebruikt, alle onderzoeken werden uitgevoerd in één onderzoekscentrum.

**Interventies:** plaatjesrijkplasma-behandeling wordt vergeleken met placebo, volbloed of een conservatieve behandeling, of als aanvulling op een conservatieve behandeling

**Aantal patiënten:** 1.088, 23 tot 150 deelnemers per onderzoek

#### Keene et al<sup>3</sup>

**Onderzoeksnaam:** PATH-2 trial (Platelet-rich plasma in Achilles Tendon Healing)

**Belangenverstrengeling:** gemeld door 2 van de 12 auteurs

**Financiering:** het onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door het National Institute for Health Research, Londen, dat op zijn beurt primair wordt betaald door het Britse ministerie van Gezondheid en Sociale zaken, maar ook nauw samenwerkt met de farmaceutische industrie

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd, superioriteitsonderzoek, uitgevoerd in 19 Britse ziekenhuizen

**Primaire uitkomstmaat:** 'heel rise endurance test', de score ervan werd uitgedrukt als een zogenoemde 'limb symmetry index'

**Powerberekening:** 230 patiënten nodig (115 per arm) voor een power van 80% om een gestandaardiseerd verschil van 0,5 te kunnen detecteren voor de 'limb symmetry index' na 24 weken met een 5% significantie en een mogelijkheid van 20% follow-upverlies

**Insluitingscriteria:** een klinische diagnose van een complete achillespeesruptuur, maximaal 12 dagen oud

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** achillespeesrupturen ter hoogte van de bot- of spieraanhechting, eerdere grote beenverwondingen of -deformiteiten, diabetes mellitus, hematologische of bloedplaatjesafwijkingen, systemisch corticosteroidgebruik, gebruik van anticoagulantia, andere logische contra-indicaties als perifere arterieel vaatlijden, voetulcera, nierinsufficiëntie, chemotherapie of ernstige acute neurologische of psychiatrische condities

**Onderzoeksduur:** 24 weken

**Randomisatie:** computer gegenereerd en verzorgd door een externe organisatie, blokrandomisatie gestratificeerd per deelnemend ziekenhuis

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat

**Aantal patiënten:** in totaal 230 (114 plaatjesrijkplasma, 116 placebo), 201 analyse primaire uitkomstmaat (100 plaatjesrijkplasma, 101 placebo)

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 46 jaar, vrouw 25% en 32% voor respectievelijk plaatjesrijkplasma en placebo, gemiddeld ca. 5 dagen na het trauma

**Trialregistratie:** ISRCTN54992179

#### Literatuurreferenties

- Keene DJ, Alsousou J, Willett K. How effective are platelet rich plasma injections in treating musculoskeletal soft tissue injuries?. *BMJ*. 2016;352:i517. Published 2016 Feb 17. doi:10.1136/bmj.i517.
- Gezondheidsraad. Plaatjesrijk plasma. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019: publicatienr. 2019/01.
- Gezondheidsraad. Bereiding, effectiviteit en veiligheid van PRP. Achtergronddocument bij het advies Plaatjesrijk plasma. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019: publicatienr. 2019/01A.
- Zorginstituut Nederland. Standpunt van Zorginstituut Nederland: Plaatjesrijk plasma injectie(s) bij een laterale epicondylaire tendinopathie. 21 mei 2015. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2015/05/21/plaatjesrijk-plasma-injecties-bij-een-laterale-epicondylaire-tendinopathie>. Geraadpleegd op 22 mei 2020.
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging. Standpunten en adviezen. Via: <https://www.orthopeden.org/kwaliteit/kwaliteitsbeleid/standpunten-en-adviezen>. Geraadpleegd op 2 mei 2020.
- Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, et al. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2016;2(1):e000060. Published 2016 Feb 4. doi:10.1136/bmjsem-2015-000060.
- Michelson AD, Cattaneo M, Frelinger A, Newman P. *Platelets*. ISBN 978-0-12-813456-6. Academic Press, 4th ed. 2019;1161-5.
- Zorginstituut Nederland. Leidraad NIKP: Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk. 15 oktober 2014. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/publicatie/2014/10/15/leidraad-nikp-nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk/Leidraad+NIKP+%28Nieuwe+Interventies+in+de+Klinische+Praktijk%29.pdf>. Geraadpleegd op 22 mei 2020
- Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD010071. Published 2014 Apr 29. doi:10.1002/14651858.CD010071.pub3.
- Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, et al. Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2546-2547. doi:10.1056/NEJMc1402340.
- Holtby R, Christakis M, Maman E, et al. Impact of Platelet-Rich Plasma on Arthroscopic Repair of Small- to Medium-Sized Rotator Cuff Tears: A Randomized Controlled Trial. *Orthop J Sports Med*. 2016;4(9):2325967116665595. Published 2016 Sep 13. doi:10.1177/2325967116665595.
- Miller LE, Parrish WR, Roides B, Bhattacharyya S. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;3(1):e000237. Published 2017 Nov 6. doi:10.1136/bmjsem-2017-000237.
- Keene DJ, Alsousou J, Harrison P, et al. Platelet rich plasma injection for acute Achilles tendon rupture: PATH-2 randomised, placebo controlled, superiority trial. *BMJ*. 2019;367:l6132. Published 2019 Nov 20. doi:10.1136/bmj.l6132.
- Esposito M, Grusovin MG, Rees J, et al. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2010;3(1):7-26.
- Hou X, Yuan J, Aisaiti A, Liu Y, Zhao J. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):71. Published 2016 Aug 17. doi:10.1186/s12903-016-0261-5.

## NIEUWE APP



Android



iOS

## CME

## CME-toets

CME-toets Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen is beschikbaar



GENEESMIDDELEN **MEDISCHE**  
BULLETTIN **HULPMIDDELEN**

De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationale farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

### Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur a.i. | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur |  
dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/redacteur | dr CA van den Bogert, apotheker/redacteur |  
dr TF Veneman internist-intensivist/redacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw B Pronk, webredacteur |  
mw I Swaneveld, arts np/editorial manager

### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist |  
mw dr F van Stiphout, internist io

### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van  
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 282 33 60  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629