

## UMBRELLA REVIEWS VAN GENEESMIDDELEN

24-11-2020

Leo M.L. Stolk

De hoeveelheid gepubliceerde systematische reviews van gerandomiseerde geneesmiddelenonderzoeken is de laatste jaren zeer sterk gestegen. Daarom zijn 'overviews' van systematische reviews, ofwel 'umbrella reviews', ontwikkeld. Deze umbrella reviews zijn vergelijkbaar met systematische reviews van gerandomiseerde geneesmiddelenonderzoeken, maar de basiseenheid is in dit geval de systematische review in plaats van het gerandomiseerde onderzoek. De reikwijdte van een umbrella review is veelal groter dan die van een systematische review en kan de oordeelsvorming over geneesmiddelen in de gezondheidszorg vergemakkelijken. Voor de samenstelling van umbrella reviews zijn richtlijnen opgesteld, die de lezer in staat stellen de kwaliteit te beoordelen. Valkuilen zijn elkaar tegensprekende systematische reviews en overlap in de studies die in de verschillende systematische reviews worden besproken.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Umbrella reviews kunnen tijdbesparend zijn en een grotere reikwijdte hebben dan systematische reviews.**
- **Een onvermijdelijk risico en mogelijk nadeel van umbrella reviews is dat de lezer nog verder komt af te staan van de primaire onderzoeken.**
- **Het is van belang de kwaliteit van umbrella reviews steeds kritisch te beoordelen.**
- **De valkuilen van umbrella reviews zijn overlap van onderzoek en tegenspraak in de samenstellende systematische reviews.**

### Meer overzicht door umbrella reviews

Het aantal publicaties van gerandomiseerde onderzoeken van geneesmiddelen neemt al jaren sterk toe. Om die reden worden onderzoeken gecombineerd in zogenaamde systematische reviews ofwel systematisch literatuuronderzoek (zie <http://www.minerva-ebm.be/Home/Glossary?alpha=s#glossaryId60>). In een systematische review kunnen soms meerdere gerandomiseerde onderzoeken worden gecombineerd in een meta-analyse om de nauwkeurigheid van de vergelijking te vergroten.

Meta-analyses en systematische reviews zijn eerder in het Geneesmiddelenbulletin besproken.<sup>1</sup>

Om nog meer overzicht te creëren, kunnen deze systematische reviews en meta-analyses vervolgens worden gebundeld tot een 'overview' van systematische reviews. Dit wordt ook wel een 'umbrella review' of 'review van reviews' genoemd (in dit artikel verder aangeduid met umbrella review). De vraagstelling kan breder zijn dan die van systematische reviews en de resultaten kunnen bijvoorbeeld van nut zijn bij het formuleren van richtlijnen. Umbrella reviews kunnen ook sneller worden samengesteld dan systematische reviews, waar veel onderzoek voor nodig is. Een nadeel is dat ze een mix kunnen zijn van recente en oude informatie.

De verschillende soorten reviews en de wisselende terminologie kunnen tot verwarring leiden. In tabel 1 in de Achtergrondinformatie is daarom een verklarende begrippenlijst opgenomen.

### Steeds meer umbrella reviews

"75 trials en 11 systematische reviews per dag. Hoe kunnen we dat ooit bijhouden?" is de titel van een artikel dat 10 jaar geleden verscheen.<sup>2</sup> Inmiddels heeft ook de hoeveelheid systematische reviews en meta-analyses epidemiologische proporties bereikt en is ook het aantal umbrella reviews sterk toegenomen. Tussen 1991 en 2014 steeg de hoeveelheid geïndexeerde jaarlijkse publicaties van systematische reviews in PubMed met 2.783% en voor meta-analyses met 2.635%, terwijl de totale hoeveelheid publicaties slechts met 153% steeg. Waarschijnlijk is een gedeelte van deze reviews niet noodzakelijk, dubbelop en soms zelfs misleidend.<sup>3</sup>

Het aantal 'hits' op de trefwoorden 'overview of systematische review' en 'umbrella review' is tussen 2010 tot 2019 gestegen van respectievelijk 149 naar 738 en van 53 naar 287 (zoekactie <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 1 september 2020).

## I · N · H · O · U · D

**Umbrella reviews van geneesmiddelen** 117

**'Vervuilde' geneesmiddelen** 121

**Ballerine® koperspiraal** 123

## Samenstelling umbrella review

In het 'Cochrane Handbook of Systematic Reviews' is een apart hoofdstuk opgenomen, waarin staat beschreven hoe umbrella reviews kunnen worden samengesteld.<sup>4</sup> Daarnaast zijn er veel richtlijnen opgesteld die gevolgd kunnen worden om umbrella reviews samen te stellen.<sup>5,6,7</sup>

### Onderzoeksvraag en zoekcriteria

Een belangrijk onderdeel bij het samenstellen van een umbrella review is het opstellen van de onderzoeksvraag. Een volledige onderzoeksvraag bestaat uit een beschrijving van de deelnemers, interventies, vergelijkende behandeling en resultaat (ofwel PICO: participants, intervention, comparators and outcome). Uit de onderzoeksvraag volgen de criteria waaraan een systematische review moet voldoen om in aanmerking te komen voor inclusie. De geïncludeerde systematische reviews moeten ook voldoen aan kwaliteitscriteria zoals bijvoorbeeld minimaal risico op bias en zo groot mogelijke homogeniteit. De volledige criteria staan onder andere beschreven in het 'Cochrane Handbook of Systematic Reviews'.<sup>8</sup>

### Weergave van de resultaten

De geïncludeerde systematische reviews worden weergegeven in een tabel met de belangrijkste karakteristieken, een rationele beoordeling en een inschatting van de kwaliteit van de samenstellende geneesmiddelenonderzoeken. De resultaten van de verschillende reviews worden eveneens samengevat in een tabel (summary of findings).

## Valkuilen van umbrella reviews

### Kwaliteit samenstellende systematische reviews

De kwaliteit van de geïncludeerde systematische reviews en meta-analyses is van groot belang voor die van de resulterende umbrella review (garbage in, garbage out). Daarnaast is ook een goede beschrijving van overlappende en tegenstrijdige gegevens van belang.<sup>9</sup>

### Overlappende gegevens

Omdat het aantal systematische reviews is toegenomen, is de kans groter dat dezelfde gerandomiseerde onderzoeken worden behandeld in de reviews die in de umbrella review worden geïncludeerd. Omdat deze primaire onderzoeken op deze manier meermalen worden meegeteld wordt bias geïntroduceerd. Een oplossing zou kunnen zijn alleen Cochrane-reviews te includeren omdat Cochrane het beleid heeft om slechts één review per onderwerp te publiceren.<sup>4</sup> De Cochrane-reviews zijn echter in de minderheid en bestrijken niet altijd het gewenste interessegebied.<sup>10</sup> Wanneer zowel Cochrane- als niet-Cochrane-reviews worden geïncludeerd, moeten de onderzoekers controleren of er overlap zit in de besproken gerandomiseerde onderzoeken. Is dit het geval, dan kan worden overwogen een van de reviews met overlappende onderzoeken te laten vervallen, of in ieder geval de doublure duidelijk te melden in het umbrella review.

## Tegenstrijdige resultaten en conclusies

Er is een richtlijn ontwikkeld die aangeeft hoe kan worden omgegaan met tegenstrijdige resultaten in de verschillende reviews.<sup>11</sup> In de eerste plaats is het van belang om te kijken in hoeverre de vraagstelling in de geïncludeerde systematische reviews gelijk is. Verschillen in zoekstrategie kunnen immers verschillende resultaten opleveren. Vervolgens is de vraag of er dezelfde gerandomiseerde onderzoeken in de verschillende reviews zijn geïncludeerd. De volgende stap is de wetenschappelijke kwaliteit van de systematische reviews te vergelijken. Indien er verschil is, moet alleen de review met de hoogste kwaliteit worden geïncludeerd in de umbrella review. Als ook de kwaliteit van de reviews vergelijkbaar lijkt, kan tenslotte nog gekeken worden naar mogelijke verschillen in gegevensextractie, naar de (on)mogelijkheid de studies te combineren (heterogeniteit) en de methode van synthese van de gegevens van de reviews.

## Inzicht in de kwaliteit van umbrella reviews

Om een indruk te krijgen van de kwaliteit van een umbrella review zijn de volgende vragen een leidraad:

- Wordt in de publicatie beschreven of er een protocol werd gebruikt, geregistreerd en/of gepubliceerd bij het samenstellen van de umbrella review?
- Is de zoekstrategie beschreven en zijn de aantallen in- en uitgesloten systematische reviews in een flowschema weergegeven?
- Zijn de systematische reviews gecontroleerd op kwaliteit? Voor de controle op kwaliteit bestaan verschillende mogelijkheden, bijvoorbeeld de richtlijnen van het 'Cochrane Handbook of Systematic Reviews'<sup>8</sup>, de 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses'<sup>12</sup>, of AMSTAR (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews).<sup>13</sup>
- Is het risico op bias van de gerandomiseerde onderzoeken in de systematische reviews onderzocht? Dit kan bijvoorbeeld met de 'Cochrane risk of bias tool' of de ROBIS (risk of bias in systematic reviews)-tool.<sup>14</sup>
- Zijn de systematische reviews gecontroleerd op overlap en op tegenstrijdige resultaten?
- Is er een tabel met de geïncludeerde systematische reviews met een indicatie van de kwaliteit?
- Is er een tabel met een samenvatting van de resultaten van de systematische reviews?
- Worden de beperkingen (limitations) van de umbrella review door de auteur(s) besproken?

Een voorbeeld van een umbrella review met de vereiste kwaliteitscontroles is de Cochrane overview of systematic reviews van Cates 2012.<sup>15</sup> Een ander voor iedereen toegankelijk (open access) voorbeeld is het 'systematic overview of reviews and meta-analyses' van Barbateskovic uit 2018.<sup>16</sup>

### Kwaliteit in de praktijk valt tegen

Voor een publicatie in 2010 werd een literatuuronderzoek gedaan in PubMed, the Cochrane library, Embase, en ISI Web of Knowledge met de termen 'overview of review' en/of 'meta-analyse review' of 'umbrella review'. Van de



41 geselecteerde umbrella reviews vermeldde 69% de inclusiecriteria, 76% de zoekstrategie, 49% de selectiemethode van de reviews, 44% het proces van gegevensverzameling, 5% de rapportagekwaliteit, 46% de methodologische kwaliteit en 20% het bewijsniveau van iedere uitkomst.<sup>17</sup> In een ander onderzoek werden via Medline

at random 50 umbrella reviews geselecteerd over vragen in de gezondheidszorg in de periode 2015 tot 2017. Een minderheid van de onderzochte umbrella reviews rapporteerde methoden om de specifieke problemen van umbrella reviews af te handelen: 30% meldde overlap in de primaire studies, 14% discrepantie of incomplete gege-

## Achtergrondinformatie

Tabel 1. Begrippenlijst overzichtsartikelen van geneesmiddelen.

Soort overzicht	Omschrijving
Review	Een literatuuroverzicht dat niet is opgebouwd volgens de criteria van een systematische review (zie systematische review). Een dergelijke review wordt ook wel beschrijvende (narrative) review genoemd. Deze kan zeer waardevol zijn, maar de auteurs pretenderen niet te voldoen aan de regels voor een systematische review.
Systematische review	Een systematische review is een literatuuroverzicht dat op een gestructureerde wijze wordt uitgevoerd. Op basis van een vraagstelling wordt gezocht in meerdere elektronische gegevensbanken. In- en exclusiecriteria worden gehanteerd om de in aanmerking komende artikelen te selecteren. De basiseenheid is het gerandomiseerde onderzoek. De samenstelling is aan regels gebonden. <sup>8</sup> Indien mogelijk kunnen de resultaten worden samengevoegd (gepooled) in een meta-analyse.
Meta-analyse	In een systematische review kunnen bij voldoende homogeniteit soms de resultaten van de samenstellende gerandomiseerde onderzoeken worden samengevoegd, waardoor een nauwkeuriger resultaat kan worden verkregen. In een standaard meta-analyse worden over het algemeen twee geneesmiddelen of één geneesmiddel met placebo direct vergeleken. Een meta-analyse gaat vrijwel altijd samen met een systematische review. <sup>1</sup>
Netwerk meta-analyse	Netwerk meta-analyse is een techniek om meerdere geneesmiddelenonderzoeken gezamenlijk te kunnen beoordelen. Het breidt de principes van de gewone meta-analyse uit, en maakt het mogelijk onderzoek naar meerdere geneesmiddelen in één analyse te evalueren, ook wanneer deze geneesmiddelen nooit direct met elkaar zijn vergeleken. Een netwerk meta-analyse kan in tegenstelling tot een meta-analyse zowel direct als indirect bewijs combineren. <sup>18</sup>
Systematische review en meta-analyse	Deze combinatie kan voorkomen wanneer de resultaten van de gerandomiseerde onderzoeken uit de systematische review bij voldoende homogeniteit kunnen worden samengevoegd. Door de meta-analyse kan een nauwkeuriger resultaat worden verkregen. <sup>8</sup>
Overview van reviews	Een systematische review met als basiseenheid de systematische review. <sup>6</sup> Een andere naam is umbrella review. <sup>7</sup>
Umbrella review	Een umbrella review is een andere naam voor overview van reviews. <sup>7</sup>
Umbrella review en netwerk meta-analyse	De combinatie van twee verschillende soorten overzichtsartikelen in één publicatie namelijk een umbrella review met als basiseenheid de systematische review en een netwerk meta-analyse met als basiseenheid het gerandomiseerde onderzoek.

vens en 20% tegenstrijdige resultaten en conclusies.<sup>9</sup> De umbrella reviews bestonden uit 13 systematische reviews (mediaan), 22% van de umbrella reviews werkte volgens een protocol, 36% volgde gestandaardiseerde rapportagegeregels (bv. PRISMA), 34% volgde methodologische richtlijnen (bv. het Cochrane Handbook).

### Verschillende soorten overzichtsartikelen combineren

Een umbrella review van systematische reviews wordt soms in één publicatie gecombineerd met een netwerk meta-analyse. De techniek van netwerk meta-analyses is onlangs besproken in het Geneesmiddelenbulletin.<sup>18</sup> Bij deze techniek worden gerandomiseerde onderzoeken gecombineerd en wordt een meta-analyse gedaan over directe en indirecte vergelijkingen. Systematische reviews zijn dan de eenheid van de Umbrella review en gerandomiseerde onderzoeken de eenheid van de netwerk meta-analyse. Een dergelijke combinatie van een umbrella review en een netwerk meta-analyse moet voldoen aan de kwaliteitseisen van beide technieken. In de laatste jaren worden vaker dergelijke combinaties<sup>19</sup> of protocollen voor het samenstellen ervan gepubliceerd<sup>20,21</sup>.

### Literatuurreferenties

- Dekkers OM. Meta-analyse mogelijkheden en beperkingen. *Gebu.* 2012;46(8):85-92.
- Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med.* 2010 Sep 21;7(9):e1000326. doi: 10.1371/journal.pmed.1000326.
- Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016 Sep;94(3):485-514. doi: 10.1111/1468-0009.12210.
- Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* (updated March 2020). Cochrane, 2020. Via: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Geraadpleegd op 24-5-2020
- Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Feb 3;11(1):15. doi: 10.1186/1471-2288-11-15.
- Hunt H, Pollock A, Campbell P, Estcourt L, Brunton G. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview. *Syst Rev.* 2018 Mar 1;7(1):39. doi: 10.1186/s13643-018-0695-8.
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc.* 2015 Sep;13(3):132-40. doi: 10.1097/XEB.0000000000000055.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* (updated July 2019). Cochrane, 2019. Via: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Geraadpleegd op 24-05-2020.
- Lunny C, Brennan SE, Reid J, McDonald S, McKenzie JE. Overviews of reviews incompletely report methods for handling overlapping, discordant, and problematic data. *J Clin Epidemiol.* 2020 Feb;118:69-85. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.09.025.
- Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med.* 2016 May 24;13(5):e1002028. doi: 10.1371/journal.pmed.1002028.
- Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ.* 1997 May 15;156(10):1411-6.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
- Pollock M, Fernandes RM, Hartling L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2017 Mar 23;17(1):48. doi: 10.1186/s12874-017-0325-5.
- Whiting P, Savovi J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, et al.; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016 Jan;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.
- Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10(10):CD010005. doi: 10.1002/14651858.CD010005.pub2.
- Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MQ, Larsen LK, Jakobsen JC, et al. Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2019 Feb 19;9(2):e024562. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024562.
- Li L, Tian J, Tian H, Sun R, Liu Y, Yang K. Quality and transparency of overviews of systematic reviews. *J Evid Based Med.* 2012 Aug;5(3):166-73. doi: 10.1111/j.1756-5391.2012.01185.x.
- Stolk LML. Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen. *Gebu.* 2020;54(8):89-95.
- Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Nov 4;161(9):639-49. doi: 10.7326/M14-0511. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2015 Apr 21;162(8):600. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2015 May 19;162(10):739.
- Gan J, Ma D, Xiong T. Efficacy and safety of levetiracetam in children with epilepsy: protocol for an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019 Jul 10;9(7):e029811. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029811.
- Xu T, Lei H, Zhang Y, Huang S, Wang Z, et al. Interventions for cancer-related pain: Protocol of an umbrella systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;98(45):e17844. doi: 10.1097/MD.00000000000017844.

## ‘VERVUILDE’ GENEESMIDDELEN

25-11-2020

Leo M.L. Stolk

Recent waren regelmatig de zogenoemde ‘vervulde’ geneesmiddelen in het nieuws. Het probleem is echter niet vervuiling, maar verontreiniging met onzuiverheden die zijn ontstaan bij de productie van de werkzame stof. Deze onzuiverheden waren het gevolg van een wijziging van het productieproces door de producent, en konden met de gebruikelijke kwaliteitscontroles niet worden opgespoord. Na deze gebeurtenissen is een aantal maatregelen ter verbetering doorgevoerd om nieuwe problemen zo veel mogelijk te voorkomen.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Bij de recent gerapporteerde ‘vervulde’ geneesmiddelen waaronder de ‘sartanen’ zoals valsartan, blijkt de werkzame stof verontreinigd door wijziging van het productieproces.**
- **De kwaliteitscontroles in het productieproces van de werkzame stof moeten zodanig zijn dat de kans op eventuele verontreinigingen minimaal is of tijdig wordt opgespoord.**
- **Bij bereiden van geneesmiddelen door fabrikanten en door (ziekenhuis)apotheken moet de kwaliteit van de (ingekochte) werkzame stof afdoende zijn gewaarborgd.**

### Veel ophef over ‘vervulde’ geneesmiddelen

Valsartan kwam in de zomer van 2018 wereldwijd in het nieuws toen bekend werd dat de kankerverwekkende stof NDMA (N-Nitrosodimethylamine) in dit bloeddrukverlagende geneesmiddel was gevonden. In het najaar van 2019 moesten apothekers vanwege dezelfde verontreiniging, op last van de inspectie, geneesmiddelen met de maagzuurremmer ranitidine terughalen bij 150.000 mensen. Eind 2019 diende zich de derde NDMA-vervuiling aan. Landen riepen partijen metformine, een geneesmiddel bij diabetes, terug. Najaar 2020 is er opnieuw ophef ontstaan over de aangetroffen verontreinigingen in geneesmiddelen.<sup>1,2,3,4,5</sup> Het eigenlijke probleem wordt echter in geen van deze publicaties duidelijk benoemd. Er is hier sprake van een probleem in de kwaliteit van de werkzame stof die in de geneesmiddelen is verwerkt. Deze was verontreinigd met onzuiverheden die ontstonden in het productieproces van de werkzame stof.

### Het productieproces van geneesmiddelen

#### Toedieningsvorm

Geneesmiddelen worden geproduceerd door een farmacologisch werkzame stof samen met de benodigde hulpstoffen te verwerken in een toedieningsvorm. Aan deze toedieningsvorm worden kwaliteitseisen gesteld. De toedieningsvorm moet bijvoorbeeld de juiste hoeveelheid

werkzame stof per eenheid bevatten en, in het geval van een orale toedieningsvorm, geschikt zijn om de opname van de werkzame stof in de maag en/of de darm zo optimaal mogelijk te laten verlopen.

#### Werkzame stof

Bij de bereiding van een toedieningsvorm wordt uitgegaan van de werkzame stof. Deze werkzame stof wordt vaak bereid door een andere fabrikant dan degene die de werkzame stof verwerkt in een toedieningsvorm. In de laatste decennia is veel productie van zowel werkzame stof als het uiteindelijke geneesmiddel, verplaatst naar landen buiten de Europese Unie (EU) zoals China en India.<sup>6</sup>

#### Productie werkzame stof

De productie van werkzame stoffen vindt meestal plaats via een aantal opeenvolgende chemische reacties. In een aantal bereidingsstappen (chemische of synthese-stappen) wordt de uiteindelijke werkzame stof geproduceerd. Bij iedere reactiestap kunnen naast het gewenste tussenproduct ook (soms ongewenste) nevenproducten ontstaan. Het gewenste tussenproduct moet dus worden gezuiverd van deze ongewenste nevenproducten. De uiteindelijke werkzame stof moet van hoge kwaliteit zijn en mag zo min mogelijk ongewenste nevenproducten bevatten.

#### Kwaliteitscontrole

De fabrikant is verplicht de zuiverheid van de werkzame stof te controleren. Aan de kwaliteit van werkzame stoffen zijn internationaal eisen gesteld, die zijn vastgelegd in de Europese Farmacopee.<sup>7</sup> In de EU heeft de Europese Farmacopee een wettelijke status. In dit standaardwerk staat per werkzame stof wat het minimale gehalte moet zijn en hoeveel en welke nevenproducten (verontreinigingen) maximaal toelaatbaar zijn. De methoden en analysevoorschriften om deze eisen te controleren zijn eveneens in de Farmacopee opgenomen. Voor vaststelling van de eisen en analysemethoden voor de nevenproducten is uitgegaan van de verontreinigingen, die men kan verwachten met de bekende bereidingsstappen van de werkzame stof. Wijzigingen in de bereiding moeten daarom door de fabrikant van de werkzame stof worden bewaakt en gemeld.

#### Wijziging van het bereidingsproces

Wanneer het bereidingsproces van de werkzame stof wordt gewijzigd, is dat mogelijk van invloed op de aard en de hoeveelheid van de nevenproducten. Dan kan het zijn dat ook de eisen en analysemethoden, vastgesteld voor de oorspronkelijke bereidingswijze, niet meer kloppen. Dit was het geval bij valsartan en de andere sartanen. De Chinese fabrikant had het bereidingsproces van valsartan gewijzigd met de bedoeling de opbrengst hiervan te verhogen.<sup>8</sup> Dit leidde tot de vorming van onzuiverheden zoals N-Nitrosodimethylamine (NDMA). De kwaliteitscontrole van de fabrikant hield geen rekening met deze verontreiniging en daarom werd deze niet opgemerkt. Uiteindelijk stelden de EU-autoriteiten de producent onder verscherpt toezicht.<sup>9</sup>

## Oplissing voor het probleem

### Quality by design

Fabrikanten zijn in de eerste plaats zelf verantwoordelijk voor de kwaliteit van de door hen geproduceerde werkzame stoffen en zij bewaken deze via hun kwaliteitscontrole. 'Quality by design' kan hierbij een hulpmiddel zijn.<sup>10</sup> De essentie van quality by design is dat kwaliteit als het ware moet zijn 'ingebouwd' in het product, rekening houdend met de aard en de risico's van het productieproces. De toezichthoudende autoriteiten doen ook kwaliteitscontroles, maar alleen steekproefsgewijs.

### Certificate of suitability

Fabrikanten die alleen toedieningsvormen bereiden, en dus gebruikmaken van werkzame stoffen die door andere fabrikanten zijn gemaakt, zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit van de ingekochte werkzame stof. Deze ingekochte werkzame stof moet voldoen aan de kwaliteitseisen en ook de inkopende fabrikant moet dit controleren. Om dit te vergemakkelijken heeft de European Medicines Agency (EMA) een 'certificate of suitability' voor werkzame stoffen in het leven geroepen. Een dergelijk certificaat garandeert dat de kwaliteit van een werkzame stof afdoende gecontroleerd kan worden met het in de Europese Farmacopee opgenomen voorschrift. Zo nodig kunnen deze worden aangevuld met testen zoals aangegeven op het certificaat. Deze certificaten kunnen na controle en goedkeuring door de EMA aan fabrikanten van werkzame stoffen worden verleend.

### Aangescherpte eisen

In de Europese Farmacopee zijn inmiddels de eisen voor de soort en de hoeveelheid onzuiverheden in werkzame stoffen aangescherpt en uitgebreid. Ook heeft de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) extra informatie op hun website geplaatst. Deze informatie is specifiek bedoeld voor bereidingen door apothekers.<sup>11</sup>

## Achtergrondinformatie

### Verandering van het bereidingsproces van valsartan

Het bereidingsproces van valsartan werd gewijzigd om de opbrengst bij de vorming van de zogenaamde tetrazol-ring van valsartan te verhogen. Tributylazide is vervangen door natriumazide met dimethylformamide als oplosmiddel. Natriumnitriet werd gebruikt om de overmaat aan natriumazide te neutraliseren. In zuur milieu ontstaat waterstofnitriet uit de toegevoegde natriumnitriet. Waterstofnitriet kan reageren met dimethylamine, dat aanwezig is in het dimethylformamide, om uiteindelijk NDMA te vormen.<sup>8</sup>

### Bereidingen in de (ziekenhuis)apotheek

Als voorschrijvers bij de behandeling van hun patiënten niet uitkomen met geregistreerde geneesmiddelen, mogen apothekers een geneesmiddel zelf bereiden. Dit kunnen zogenoemde doorgeleverde bereidingen zijn. Deze bereidingen vinden plaats in gespecialiseerde apotheken en worden vervolgens geleverd aan de apotheek die ze aan de patiënt verstrekt. Het aantal in deze bereidingsapo-

theken op voorraad bereide geneesmiddelen, afgeleverd door de openbare apotheek, is aanzienlijk: 6,4 miljoen bereidingen voor ruim 2 miljoen patiënten in 2019.<sup>12</sup> Daarnaast worden er ook op maat gemaakte geneesmiddelen bereid in (ziekenhuis)apotheken.

Bij al deze bereidingen wordt een werkzame stof in een toedieningsvorm verwerkt. Deze werkzame stof wordt altijd ingekocht. De bereidende (ziekenhuis)apotheker moet zich ervan vergewissen dat de ingekochte werkzame stof voldoet aan de kwaliteitseisen.

## Literatuurreferenties

1. NRC. Honderdduizenden mensen kregen vervuilde pillen. Hoe kon dat? 09-09-2020 <https://www.nrc.nl/nieuws/2020/09/09/honderdduizenden-mensen-kregen-vervuilde-pillen-hoe-kon-dat-a4011417>. Geraadpleegd op 11-10-2020
2. BNNVARA. Alle feiten op een rij over vervuilde medicijnen-Zembla – 11-09-2020. Via: <https://www.bnnvara.nl/zembla/artikelen/alle-feiten-op-een-rij-over-vervuilde-medicijnen>. Geraadpleegd op 11-10-2020
3. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Updates: Verontreiniging met nitrosamines in geneesmiddelen. Via: <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-nieuws-over-veiligheid-van-medicijnen/ontwikkelingen-nitrosamines>. Geraadpleegd op 12-10-2020
4. Jilesen DP, Kramers C, Kerkvliet CT, Bosch FH. Vervuiling van Valsartan. Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:D3699
5. Kramers C, Smit JC, Greupink R, Heemskerck S, Helsloot I. Zwarte deeltjes in plasma en kankerverwekkende pillen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5373
6. van den Houdt F. Productie kan terug, maar met prijskaartje. Pharm Weekblad 2020;155:12-14
7. Council of Europe. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition. Via: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>. Geraadpleegd op 12-10-2020
8. Charoo NA, Ali AA, Buha SK, Rahman Z. Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities. AAPS PharmSciTech. 2019 Apr 15;20(5):166. doi: 10.1208/s12249-019-1376-1.
9. European Medicines Agency. EU authorities take further action in ongoing review of sartans: Zheijiang Huahai placed under increased supervision; Aurobindo Pharma stopped from supplying irbesartan to the EU. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-take-further-action-ongoing-review-sartans-zheijiang-huahai-placed-under-increased#\\_ftn1](https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-take-further-action-ongoing-review-sartans-zheijiang-huahai-placed-under-increased#_ftn1). Geraadpleegd op 12-10-2020
10. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. AAPS J. 2014 Jul;16(4):771-83. doi: 10.1208/s12248-014-9598-3.
11. Inspectie Gezondheid en Jeugd. Eigen bereidingen apotheek. Via: <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/geneesmiddelen-zonder-handelsvergunning/eigen-bereidingen-apotheek> Geraadpleegd op 13-10-2020. Infographic eigen bereidingen: elk medicijn moet veilig zijn. Via: <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/publicaties/publicaties/2018/11/28/elk-medicijn-moet-veilig-zijn> Geraadpleegd op 13-10-2020
12. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Doorgeleverde bereiding voor 2 miljoen mensen. Pharm Weekbl 2020;155:11

## BALLERINE® KOPERSPIRAAL

8-12-2020

Frans M. Helmerhorst, Peter H.Th.J. Slee,  
Mariëlle A.E. Nieuwhof

De 'intrauterine ball' Ballerine®, een spiraal voor anticonceptie met koperballetjes (koperoppervlak 300 mm<sup>2</sup>), heeft geen bewezen meerwaarde ten opzichte van de eerstekeuze koperspiralen zoals T-vormige en hoefijzervormige koperspiralen (koperoppervlak > 300 mm<sup>2</sup>). De leverancier claimt betrouwbaarheid en veiligheid, maar kan deze bewering niet onderbouwen. De gegevens uit het technische dossier dat is ingeleverd bij de Notified Body, zijn niet in te zien door zorgverleners en patiënten. De producent heeft pre- en post-marketing voldoende gelegenheid gehad om effectiviteit en bijwerkingen aan te tonen in gerandomiseerd onderzoek. Echter in het gepubliceerde onderzoek werd voor de gegevensverzameling gebruik gemaakt van enquêtes, een methode die onvoldoende betrouwbare resultaten oplevert. Omdat de spiraal daarnaast relatief duur is en er geen aangetoonde meerwaarde is ten opzichte van de bestaande spiralen, krijgt Ballerine van het Ge-Bu een negatieve 'pil'waardering.



### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goede vergelijking te kunnen maken met de huidige eerstekeuze koperspiralen.**
- **Er zijn onvoldoende betrouwbare gegevens over het aantal zwangerschappen dat ontstaat tijdens het dragen van Ballerine, en er zijn aanwijzingen dat onder meer expulsie niet minder vaak voorkomt dan spiralen met een T- of hoefijzervormig frame.**
- **Op grond van de op dit moment beschikbare onderzoeken heeft Ballerine geen aantoonbare voordelen ten opzichte van de bestaande koperspiralen, waar veel ervaring mee is opgebouwd.**

### Een nieuwe betrouwbare koperspiraal?

Wanneer een nieuw medisch hulpmiddel op de markt wordt gebracht, mag worden verwacht dat het op zijn minst even goed werkt en dat het bij voorkeur voordelen heeft

ten opzichte van de bestaande alternatieven. De producent van een nieuw anticonceptief koperspiraal, dat in 2019 op de Nederlandse markt is gekomen, claimt: "IUB™ Ballerine® is een nieuw, betrouwbaar spiraaltje zonder hormonen. Het werkt op een vergelijkbare wijze als andere koperspiralen en is effectief gedurende 5 jaar. Door de unieke en soepele 3D-vorm is de Ballerine een mooi alternatief voor vrouwen die minder goed reageren op de andere koperspiralen." (<https://ballerine.nl/professionals/>).

Deze claims worden echter niet onderbouwd door onderzoek. Zo ontbreekt direct vergelijkend onderzoek over het risico op zwangerschap. Ook zijn er geen aanwijzingen dat pijn bij het inbrengen, menstruatiepijn, ernstiger bloedverlies tijdens het gebruik of expulsie minder vaak voorkomen dan bij koperspiralen die al langer op de markt zijn en waar al veel ervaring mee is opgebouwd. Uit eerder onderzoek is gebleken dat een andere vorm van een spiraal, een wijziging in kopergehalte of een nieuwe insertie of ontplooiingstechniek van invloed kan zijn op de werkzaamheid en eventuele bijwerkingen.<sup>1</sup> Omdat de producent geen gerandomiseerd onderzoek heeft uitgevoerd, er in het beschikbare observationele onderzoek essentiële gegevens ontbreken en er voldoende alternatieven zijn waarmee veel ervaring is opgebouwd, is er op dit moment geen reden voor zorgverleners om de Ballerine aan te raden. De Ballerine is bovendien duurder dan de meeste bestaande spiralen (inkoop prijs 104,17 vs. ca. 45 euro). De Ballerine krijgt daarom een negatieve Ge-Bu-'pil'waardering.

### Wat is de Ballerine?

Officieel heet de spiraal 'IUB™ Ballerine® MIDI', waarbij IUB staat voor 'intrauterine ball'. Het spiraaltje dat uit 17 koperen balletjes bestaat, ontvouwt zich in de baarmoeder tot een bol met een diameter van 15 mm (Figuur 1). De Ballerine-spiraal heeft een bolvorm, in tegenstelling tot de gebruikelijke spiraaltjes die een plat frame hebben in de vorm van een 'T' of een hoefijzer. Het totale koperoppervlak is 300 mm<sup>2</sup>. De draad waarover de bolletjes zijn geregen bestaat uit een legering van nikkel en titanium. De draad is bedekt met een laagje polyethyleentereftalaat, meer bekend met de afkorting 'PET'. De nikkel-titanium draad gaat aan de onderkant over in twee monofilamente draadjes van polypropyleen die in de vagina zichtbaar moeten zijn om de spiraal zo nodig weer te kunnen verwijderen. De diameter

Figuur 1. De Ballerine spiraal uitgevouwen en in de inbrenghuls



van de inbrenghuls is 3,2 mm. De spiraal wordt ingebracht via deze inbrenghuls, waarna de spiraal zich ontvouwt in de baarmoeder.<sup>2</sup> Koperspiralen voor anticonceptie vallen onder de medische hulpmiddelen, in risicoklasse III. Bij deze klasse is betrokkenheid en een beoordeling door een 'Notified Body' verplicht.<sup>3</sup>

## Onderzoek naar de Ballerine-spiraal

### Registratieonderzoek niet te raadplegen

Onder de huidige, binnenkort te vervangen wetgeving medische hulpmiddelen zijn technische gegevens en klinische onderzoeken die leiden tot certificering en introductie van een nieuw medisch hulpmiddel, alleen in te zien door de Notified Body, de producent en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Op grond van welke klinische onderzoeken Ballerine op de markt is toegelaten, is op dit moment dan ook niet openbaar. Met de nieuwe wetgeving (MDR 2017/745) worden deze gegevens gedeeltelijk openbaar in de Europese databank voor Medische Hulpmiddelen (EUDAMED, European Databank on Medical Devices).<sup>4</sup> Deze databank zal pas vanaf mei 2021 gefaseerd beschikbaar komen. Voor consumenten en zorgverleners zal, waarschijnlijk vanaf 2022, een door de producent en de Notified Body goedgekeurde samenvatting van de klinische gegevens beschikbaar zijn. Veiligheid en klinische prestatie op langere termijn zijn een essentieel onderdeel.<sup>3,4</sup>

### Certificering Ballerine

De Ballerine-spiraal is in 2014 nog onder de oude regelgeving door een Notified Body in de Europese Unie op de markt toegelaten. De klinische gegevens en een technisch dossier met materiaaleisen die leidden tot deze certificering waren en zijn nog niet openbaar toegankelijk. Waarschijnlijk is bij de eerste beoordeling en certificering een beroep gedaan op het gelijkwaardigheidsbeginsel: de nieuwe spiraal werd gelijkgesteld aan de andere spiralen die al tot de markt waren toegelaten. Daar zijn vraagtekens bij te stellen, Ballerine is een bolvormig spiraal in tegenstelling tot de andere koperspiralen die op de markt zijn, en zoals eerder opgemerkt, kan elke wijziging van invloed zijn op de werking of bijwerkingen.<sup>1</sup>

### Hercertificering

Koperspiralen vallen onder risicoklasse III van de medische hulpmiddelen. Dit betekent dat er na de eerste certificering elke vijf jaar een hercertificering noodzakelijk is. Vanaf 2021, wanneer de nieuwe wetgeving rondom medische hulpmiddelen ingaat, wijzigt dit in elk jaar. Onder de oude regelgeving lag de focus meer op goedkeuring op technische gronden, minder op klinisch onderzoek en nog minder op post-marketing klinisch onderzoek. In post-marketingonderzoek moeten alle betrokken patiënten worden ingesloten in een aaneensluitende serie ('real life' functioneren).<sup>5</sup> Naast de Notified Body hebben ook de nationale inspecties (in Nederland de IGJ) een rol hierin.

Een gedegen post-marketingonderzoek ontbreekt op dit moment, maar dat was onder de oude regelgeving geen vereiste.<sup>3</sup> Een Engels wetenschappelijk instituut heeft al in 2019 op grond van de op dat moment aanwe-

zige klinische gegevens geconcludeerd, dat voor Ballerine gegevens over veiligheid, effectiviteit en aanvaardbaarheid uit robuuste, onafhankelijke en vergelijkende studies ontbraken.<sup>6</sup>

Per september 2021 is voor Ballerine een hercertificering onder de nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen vereist (mededeling Titus Health Care). Wat dit zal inhouden, is terug te vinden in de Achtergrondinformatie bij dit artikel.

### Ballerine-onderzoeken in de medische literatuur

In de medische literatuur zijn een aantal onderzoeken met de Ballerine-spiraal terug te vinden, maar niet alle onderzoeken betreffen de spiraal zoals deze nu op de markt is verschenen. Er werd een tweetal kleinschalige gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd, maar deze worden niet besproken omdat in deze onderzoeken spiralen met een afwijkende grootte of koperoppervlak werden gebruikt (12 mm/380 mm<sup>2</sup>).<sup>7,8</sup> Daarnaast is een gerandomiseerd onderzoek van de producent (Ocon Medical Ltd.) op ClinicalTrials.gov terug te vinden. In dit onderzoek wordt echter opnieuw de kleinere 12 mm, 300 mm<sup>2</sup> spiraal vergeleken met een TCu380 koperspiraal ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), 19-10-2020, NCT02036177).<sup>9</sup>

Drie retrospectieve observationele studies, gesponsord en uitgevoerd door de producent van Ballerine, onderzoeken de op de markt verschenen spiraal (Ø15 mm, 300 mm<sup>2</sup>, Ocon Medical Ltd.).<sup>10,11</sup> Een daarvan, een post-marketing studie met de Ballerine ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), 4-11-2020, NCT 02778061), werd voortijdig gestaakt vanwege een te laag aantal aanmeldingen (45 van de benodigde 200, mededeling Titus Health Care).

### 'Real-world experience'

De auteurs van de twee overgebleven, hieronder besproken onderzoeken gebruiken de term 'real-world experience' als titel voor hun onderzoek. Deze term wordt hier gebruikt voor een tevredenheidsonderzoek en gegevensverzameling met behulp van enquêtes. De bewijskracht van deze onderzoeken is zeer laag.

### Het eerste onderzoek

In het eerste onderzoek werd een vragenlijst voorgelegd aan 207 vrouwen van 18 jaar en ouder die tenminste 12 maanden geleden een Ballerine-spiraal geplaatst hadden gekregen.<sup>10</sup> In deze online-enquête stonden onder meer vragen over insertie, verwijdering of expulsie van het spiraaltje en over zwangerschap. De 153 (73,9%) vrouwen die 12 maanden na insertie nog steeds de Ballerine droegen, kregen daarnaast ook vragen over het huidige menstruatiepatroon, over hun fysieke toestand en over de tevredenheid over het gebruik van het spiraaltje. Er was geen controlegroep. Vrouwen vulden hun antwoord in met behulp van een tienpuntsschaal (1 = zeer tevreden, 10 = zeer ontevreden).

Ten tijde van de enquête, gemiddeld 14 maanden na plaatsing, droegen 140 van de 207 (67,6%) vrouwen nog steeds de Ballerine-spiraal. Bij 11 van de 207 (5,3%) vrouwen vond een gedeeltelijke of volledige expulsie plaats. Bij 33 vrouwen (15,9%) werd het spiraal



verwijderd vanwege hevige menstruele bloedingen, en bij 20 (9,7%) vanwege hevige kramp. In drie gevallen werd het spiraaltje verwijderd vanwege zwangerschap. 92 van de 140 (65,7%) vrouwen die na 12 maanden nog steeds het spiraaltje droegen, waren tevreden over het gebruik. Dit is 44,4% van de vrouwen die de spiraal geplaatst kregen.

Problemen bij het inbrengen, zoals ernstige pijn, werden gerapporteerd door de arts. Bij 27 van de 207 vrouwen (13%) waren er problemen bij het inbrengen. Bij 4 van de 207 vrouwen (1,9%) werd ernstige pijn bij het inbrengen gemeld. In de groep vrouwen van 18 tot 25 jaar (die veelal nog geen zwangerschap hebben doorgemaakt) waren de cijfers vergelijkbaar. Bij 11 van de 44 jonge vrouwen (15,4%) werden problemen met inbrengen gemeld, bij 1 van deze 44 vrouwen (2,6%) was dit ernstige pijn. Gegevens werden verzameld vanuit notities in het patiëntendossier meer dan een jaar na insertie, waardoor een hoog risico op vertekening van de resultaten bestaat.<sup>10</sup>

### Het tweede onderzoek

Het tweede onderzoek was wat betreft opzet gelijk aan het eerste onderzoek.<sup>11</sup> 175 van 201 vrouwen die een Ballerine geplaatst hadden gekregen werden geïnccludeerd. Ten tijde van de enquête, gemiddeld 17,3 maanden na plaatsing, droegen 131 van de 175 vrouwen (74,9%) nog steeds het spiraaltje. 38 spiraaltjes (21,7%) werden op verzoek verwijderd. Bij 14 vrouwen gebeurde dat vanwege hevige menstruele bloedingen. Bij zes vrouwen (3,4%) vond een gedeeltelijke of volledige expulsie plaats. Bij één vrouw werd de Ballerine verwijderd vanwege zwangerschap.

Problemen bij het inbrengen, zoals ernstige pijn, werden gerapporteerd door de arts. Bij 23 van de 175 vrouwen (13,1%) waren er problemen bij het inbrengen. Bij 18 van de 175 vrouwen (10,3%) werd ernstige pijn bij het inbrengen gemeld. In de groep vrouwen van 18 tot 25 jaar (die veelal nog geen zwangerschap hebben doorgemaakt) lagen de cijfers hoger. Bij 9 van de 27 jonge vrouwen (33,3%) werden problemen met inbrengen gemeld, bij 7 van deze 27 vrouwen (25,9%) was dit ernstige pijn. Het valt op dat het percentage pijn bij het inbrengen in dit onderzoek veel hoger ligt dan in het eerste onderzoek. In het eerste onderzoek werd echter in sommige gevallen pijnstilling gebruikt, zoals bij 29 vrouwen die de Ballerine post-abortum geplaatst hadden gekregen. Uit de resultaten met betrekking tot problemen bij het inbrengen valt daarom zonder aanvullend onderzoek geen conclusie te trekken.<sup>11</sup>

### Vergelijking met andere spiralen

Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin de Ballerine-spiraal direct wordt vergeleken met andere spiralen. De resultaten van de verschillende onderzoeken kunnen worden vergeleken, maar geven alleen een indicatie van de prestaties van Ballerine ten opzichte van de andere spiralen.

### Bescherming tegen zwangerschap

Uit de twee eerder beschreven onderzoeken blijkt uit de enquêtes onder de deelnemende vrouwen dat na 12 maanden bij respectievelijk 3 van 207 vrouwen en 1 van 175 vrou-

wen de Ballerine werd verwijderd vanwege zwangerschap. Vanwege de gebruikte methode is het onduidelijk hoe volledig de gegevens zijn.<sup>10,11</sup> De claim van de producent dat de Ballerine gedurende vijf jaar effectief is, werd mogelijk gebaseerd op de werkingsduur van andere koperspiralen ([www.ballerine.nl](http://www.ballerine.nl)). De onderzoeken naar de Ballerine geven echter geen informatie over de effectiviteit na het eerste jaar en kunnen deze bewering niet onderbouwen.<sup>10,11</sup>

### Zwangerschap bij koperspiralen met een 2D-frame

Een Cochrane-review vond voor spiralen met plat frame en een koperoppervlak van 300 mm<sup>2</sup> of meer, een cumulatief zwangerschapspercentage van 0,1 tot 1,0% in het eerste jaar. Voor spiralen met een plat frame en minder dan 300 mm<sup>2</sup> koperoppervlak was dit 0,5 tot 2,2%.<sup>12</sup> In de bijsluiter van Ballerine wordt gemeld dat koperspiralen met een koperoppervlak van minstens 300 mm<sup>2</sup> een Pearl Index hebben van 0,1 tot 1,4.<sup>2</sup> Deze cijfers zijn gebaseerd op een literatuuronderzoek dat voor koperspiralen met een oppervlak van 300 mm<sup>2</sup> of meer deze range vond aan Pearl Indexen.<sup>13</sup> Het is echter onduidelijk of de resultaten van de bestaande spiralen zonder meer kunnen worden geëxtrapoleerd naar de Ballerine.

### Aantal expulsies

Een Cochrane-review vond voor spiralen met een plat frame een expulsiepercentage dat varieerde van 0 tot 10,3% (gemiddeld ongeveer 4,7%).<sup>12</sup> De cijfers die in de twee onderzoeken van Ballerine zijn gevonden (5,3% en 3,4%) geven geen aanleiding te vermoeden dat het bij deze spiraal veel slechter of beter zal zijn. Het is echter de vraag hoe volledig en betrouwbaar de cijfers over de Ballerine zijn omdat ze niet zijn gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek.<sup>10,11</sup>

### Achtergrondinformatie

#### Hercertificering onder de nieuwe wetgeving

Onder de nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen zijn grenzen gesteld aan het gelijkwaardigheidsprincipe. In risicoklasse III mag het gelijkwaardigheidsprincipe niet meer worden toegepast. Koperspiralen kunnen dus niet meer op grond hiervan worden gecertificeerd.<sup>4</sup> Voor hercertificering moet de producent onder andere voldoende klinisch bewijs leveren dat het hulpmiddel voldoet aan de algemene eisen voor veiligheid en prestatie. Het klinisch bewijs bestaat uit drie onderdelen:

1. Een kritische evaluatie van al uitgevoerd klinisch onderzoek naar bestaande, gelijkwaardige hulpmiddelen voor zover van toepassing. Omdat er voor de Ballerine geen goed vergelijkbare koperspiralen op de markt zijn, is het waarschijnlijk dat deze eis vervalt.
2. Een kritische evaluatie van al het beschikbare klinische onderzoek met het eigen nieuwe hulpmiddel.
3. Een beschouwing van eventuele alternatieve behandelingsmethoden.<sup>4</sup> Concreet houdt dit in dat de Ballerine in gerandomiseerd onderzoek met een standaardspiraal moet worden vergeleken. Dit onderzoek ontbreekt op dit moment.

Ook aan de post-marketing klinische follow-up worden hogere eisen gesteld. In Nederland worden, gekoppeld aan de afleveringsaantallen, percentages berekend op basis van het aantal meldingen bij de leverancier, de IGJ, Meldpunt en Expertisecentrum Bijwerkingen Implantaten (MEBI) en eventueel Bijwerkingencentrum Lareb. Deze post-marketing klinische follow-up is passief. Bij deze zogenoemde opt-in registratiemethode geven professionals, industrie en patiënten de gegevens vrijwillig door. Een algemeen kritiekpunt op een dergelijke methode is dat het incomplete, inaccurate, niet-geverifieerde of bevooroordeelde gegevens oplevert.<sup>14</sup> Op termijn moeten incidenten met medische hulpmiddelen bij EUDAMED worden gemeld.

Omdat koperspiralen onder risicoklasse III vallen, krijgen ze vanaf mei 2021 een streepjescode en worden ze opgenomen in het systeem voor unieke hulpmiddelidentificatie (UDI).<sup>15</sup> Op dit moment is er in Nederland geen verplichting om spiralen in het Landelijk Implantaten Register vast te leggen. Met de nieuwe EU-wetgeving (vanaf 2021) is opname van incidenten in een register voor medische hulpmiddelen risicoklasse III verplicht. EUDAMED zal daarvoor geschikt gemaakt worden.

### Werking koperspiraal

Het koperspiraal werkt doordat geleidelijk koper in de baarmoeder wordt afgegeven. Koper heeft een celdodende werking op de zaadcellen en maakt de zaadcellen minder beweeglijk. Ook veroorzaakt het spiraal een steriele ontstekingsreactie en gaat het innesteling van een bevruchte eikel tegen. Koper versterkt de ontstekingsreactie en het verstoort bovendien een aantal enzymatische processen waardoor uitrijping van het baarmoederslijmvlies wordt verhinderd.<sup>16</sup>

### In Nederland beschikbare koperspiralen

**Tabel 1. Gegevens in Nederland beschikbare koperspiralen<sup>20,21</sup>**

Naam <sup>®</sup>	mm <sup>2</sup> koper	afmeting (mm)	inkoopprijs/ stuk* (€) (excl. BTW)	leverancier	beschikbaar vanaf
Ballerine	300	ø 15	104	Titus Health Care	2019
Flexi T 300	300	129 b 23	44,98	Will Pharma	1998
Flexi T+ 300	300	132 b 28	43,98	Will Pharma	
Flexi T+ 380	380	132 b 28	43,98	Will Pharma	
Flexi T 300D	300	129 b 23	43,98	Will Pharma	
Gynefix	200	120	160,55	B-Medical Fisher	1999
MI-DIU load375**	375	135	39,00	Qliniq	2018
MI-DIU sert mini**	380	130,5	37,50	Qliniq	
MI-DIU sert**	380	133	37,50	Qliniq	2018
MI-DIU T 380	380	136	37,50	Qliniq	2017
Multi-Arm 375 Be Free	375	135,5 b 19	42,00	MML Medical	2018
Multi-Arm 375 Short Be Free	375	129,5 b 19	42,00	MML Medical	2018
Multi-Safe 375	375	134,8 b 19,5	42,00	Titus Health Care	2014
Multi-Safe 375 Short	375	129,4 b 19,5	42,00	Titus Health Care	2014
TCU380A Be Free	380	136 b 32	49,00	MML Medical	2018
TCU380A T Protect	380	136	46,00	Titus Health Care	2020
T-Safe	380	136 b 32	49,00	Titus Health Care	2010

\* Inkoopprijs G-Standaard oktober 2020 \*\* Bevat naast koper ook zilver

### Gouden standaard koperspiraal

Het Ge-BU beschreef in 2008 de TCU380A als “het meest effectieve en veilige koperhoudende spiraal” dat toentertijd echter tijdelijk niet verkrijgbaar was in Nederland.<sup>17</sup> Deze conclusie was gebaseerd op een Cochrane systematische review op basis van gerandomiseerde onderzoeken waarin wordt geconcludeerd dat de TCU380A of de TCU380S het meest effectief waren van de onderzochte spiralen.<sup>12</sup> In 2017 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de technische specificaties samengevat.<sup>18</sup>

De recente NHG-Standaard Anticonceptie van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) stelt dan ook: “In het algemeen gaat de voorkeur uit naar een T-spiraal (380 mm<sup>2</sup> koper) of een hoefijzer-vormige spiraal (375 mm<sup>2</sup> koper).”<sup>19</sup>

### Literatuurreferenties

- Grimes DA, Lopez LM, Manion C, Schulz KF. Cochrane systematic reviews of IUD trials: lessons learned. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S55-9. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.004.
- Productinformatie Ballerine<sup>®</sup>. Via: [https://ballerine.nl/wp-content/uploads/2020/08/Bijsluiter-arts-Ballerine-IFUB\\_NL2019.pdf](https://ballerine.nl/wp-content/uploads/2020/08/Bijsluiter-arts-Ballerine-IFUB_NL2019.pdf). Geraadpleegd op 19-10-2020.
- Slee PH Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen. Grotere veiligheid? *Gebu*. 2020;54(5):45-51.
- (legislative acts) Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Annex XIV, section 3 en art. 61.1-61.3. Via: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>. Geraadpleegd op 31 december 2019.

5. MDCG 2020-7 Post-market clinical follow-up (PMCF) Plan Template A guide for manufacturers and notified bodies April 2020 [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md\\_sector/docs/md\\_mdcg\\_2020\\_7\\_guidance\\_pmcf\\_plan\\_template\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_7_guidance_pmcf_plan_template_en.pdf). Geraadpleegd op 31 december 2019.
6. The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, Edinburgh. Via: [www.fsrh.org/documents/new-product-review-intrauterine-ball-iub-scu300b-midi-february/](http://www.fsrh.org/documents/new-product-review-intrauterine-ball-iub-scu300b-midi-february/). Geraadpleegd op 29-10-2020
7. Wiebe E, Trussell J. Discontinuation rates and acceptability during 1 year of using the intrauterine ball (the SCU380A). *Contraception*. 2016 Apr;93(4):364-366. doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.002.
8. Baram I, Weinstein A, Trussell J. The IUB, a newly invented IUD: a brief report. *Contraception*. 2014;89(2):139-41. doi: 10.1016/j.contraception.2013.10.017.
9. Ocon Medical Ltd, April 2016, Interim first year performance of the IUBTM SCU300A in comparison with the IUD TCu380A intrauterine Device. Via: [www.oconmed.com/fileadmin/user\\_upload/OCON\\_12M\\_IUB\\_SCU300A\\_vs\\_TCu380A\\_Report.pdf](http://www.oconmed.com/fileadmin/user_upload/OCON_12M_IUB_SCU300A_vs_TCu380A_Report.pdf). Geraadpleegd op 29-10-2020.
10. Yaron M, Viviano M, Guillot C, Aharon A, Shkolnik K. Real-world experience with the IUB Ballerine MIDI copper IUD: an observational study in the French-speaking region of Switzerland. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Aug;24(4):288-293. doi: 10.1080/13625187.2019.1618447.
11. Baram I, Aharon A, Klein R, Shkolnik K. Real-world experience with the IUB Ballerine MIDI copper IUD: an observational, single-centre study in Israel. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Feb;25(1):49-53. doi: 10.1080/13625187.2019.1699048.
12. Kulier R, O'Brien PA, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, D'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD005347. doi: 10.1002/14651858.CD005347.pub3.
13. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010 Dec;15 Suppl 2:S19-31. doi: 10.3109/13625187.2010.532999.
14. Slee PH. Lymfeklierkanker door borstprothesen. *Gebu*. 2020;54(4): 33-40.
15. Overheid.nl. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden. Besluit van 3 juli 2018, houdende voorschriften in verband met de traceerbaarheid van implantaten ter bescherming van de gezondheid van cliënten (Besluit registratie implantaten). Via: <https://officielebekendmakingen.nl/stb-2018-223.html>. Geraadpleegd op 4-11-2020.
16. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2020. Via: <https://www.knmp.nl/producten/knmp-kennisbank>. Geraadpleegd op 4-11-2020.
17. Helmerhorst FM. Ontwikkelingen in anticonceptie. *Gebu*. 2008;42(11):99-105.
18. WHO/UNFPA. TCu380A Intrauterine Contraceptive Device (IUD) WHO/UNFPA Technical Specification and Prequalification Guidance 2016. Via: [https://www.unfpa.org/sites/default/files/resource-pdf/TCu380A\\_IUD\\_WHO\\_UNFPATechnicalSpec\\_Guidance\\_updated2017.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/resource-pdf/TCu380A_IUD_WHO_UNFPATechnicalSpec_Guidance_updated2017.pdf). Geraadpleegd op 20-10-2020.
19. Barnhoorn PC, Bruinsma ACA, Bouma M, Damen Z, De Swart SM, Koetsier MJE, et al. NHG-Standaard Anticonceptie, versie 2.0, mei 2020. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anticonceptie>. Geraadpleegd op 20-10-2020.
20. G-Standaard handelsproducten. Via: KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 13-10-2020
21. Productinformatie. [www.ballerine.nl](http://www.ballerine.nl), [www.flexi-tnl.nl](http://www.flexi-tnl.nl), [www.gynefix.nl](http://www.gynefix.nl), [www.koper-spiraal.nl](http://www.koper-spiraal.nl). Geraadpleegd op 13-10-2020.

## Voor de wetenschappelijke adviesraad zoeken wij een specialist in medische hulpmiddelen

Sinds 2013 publiceert Ge-Bu over medische hulpmiddelen, naast rationale farmacotherapie.

De wetenschappelijke adviesraad is belast met het -gevraagd en ongevraagd- uitbrengen van advies aan het bestuur, de hoofdredacteur en de redactiecommissie. De wetenschappelijke adviesraad van de stichting bestaat uit een door het bestuur vast te stellen aantal van ten minste tien en ten hoogste twintig natuurlijke personen. Leden van de wetenschappelijke adviesraad worden benoemd voor een periode van ten hoogste vijf jaar en treden af volgens een door het bestuur vast te stellen rooster van aftreden; een volgens het rooster aftredend lid is onmiddellijk herbenoembaar.

**Zie**

**[ge-bu.nl/over-gebu/wetenschappelijke-adviesraad](http://ge-bu.nl/over-gebu/wetenschappelijke-adviesraad)  
[ge-bu.nl/over-gebu/doel-en-werkwijze](http://ge-bu.nl/over-gebu/doel-en-werkwijze)**

### **Functie-inhoud**

Specifiek gericht op medische hulpmiddelen refereer je wetenschappelijke artikelen voor het Ge-Bu. Daarbij vorm je een eigen oordeel op basis van de beschikbare evidence based, praktijkgegevens, meningen van deskundigen en claims van marktpartijen. Medische technologie dient in dit verband breed opgevat te worden. Dat wil zeggen van hulpmiddelen in de chronische zorg tot innovatieve diagnostische apparatuur, al dan niet ondersteund door machine learning, en e-health. Twee keer per jaar is er een vergadering (fysiek of digitaal).

### **Functieprofiel**

De collega die wij zoeken:

- is opgeleid als onderzoeker en/of ontwikkelaar in de medische technologie, heeft kennis en ervaring op het gebied van medische hulpmiddelen en heeft een kritische en onafhankelijke houding in deze;
- heeft bij voorkeur praktijkervaring in wetenschappelijk onderzoek en het schrijven van publicaties op het gebied van medische hulpmiddelen;
- heeft geen belangenverstrengelingen met de farmaceutische en medische hulpmiddelenindustrie.

### **Het aanbod**

Er is een vergoedingensysteem.

### **Meer informatie?**

Informatie kan worden ingewonnen bij de voorzitter van de wetenschappelijke adviesraad dr Willem Koch ([info@Ge-Bu.nl](mailto:info@Ge-Bu.nl); tel. 030 727 1717).

### **De procedure**

Je kunt een schriftelijke sollicitatie met een beknopt curriculum vitae sturen naar de voorzitter van de wetenschappelijke adviesraad dr Willem Koch ([info@Ge-Bu.nl](mailto:info@Ge-Bu.nl); tel. 030 727 1717).

Je schriftelijke sollicitatie dient voor 3 januari 2021 ontvangen te zijn.

*Acquisitie naar aanleiding van deze advertentie  
wordt niet op prijs gesteld.*



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele 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 ai | mw M Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/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 | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | mw dr F van Stiphout, internist io (ouderengeneeskunde)/klinisch farmacoloog i.o.

#### 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 - 727 17 17  
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