

Weeën in de wacht

Is de weeënremmer Nifedipine even effectief als het middel Atosiban? Gynaecoloog-perinatoloog Martijn Oudijk uit het AMC onderzocht het binnen het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen van ZonMw. Hij publiceert zijn onderzoeksresultaten in de mei-editie van The Lancet.

Bij een dreigende vroeggeboorte vóór 34 weken wordt doorgaans geprobeerd om de weeën voor minimaal 48 uur te remmen. Die twee dagen worden benut om de zwangere vrouw te transporteren naar een perinatologisch centrum waar de zorg voor het premature kind optimaal is. Tegelijkertijd krijgen de vrouwen corticosteroïden toegediend die bij het kind de longfunctie verbeteren en de kans op hersenbloedingen en sterfte verkleinen. Het hormoon bereikt het kind via de placenta en heeft twee dagen nodig voor een optimale werking. Martijn Oudijk is gynaecoloog-perinatoloog bij het AMC. 'Als het je lukt om de weeën 48 uur te remmen', zegt hij, 'dan heb je een enorme winst behaald.'

Twee typen weeënremmers

De twee meest voorgeschreven weeënremmers wereldwijd zijn Atosiban en Nifedipine. Ze grijpen aan op verschillende factoren in het weeënvormend proces. Atosiban is een oxytocine-receptor-antagonist. Oxytocine stimuleert spiercontracties van de baarmoeder; het hormoon wordt tijdens de bevalling geproduceerd. Zodra Atosiban de oxytocine-receptoren in de uterus blokkeert, kan het hormoon zijn werk niet meer doen. Nifedipine heeft een heel ander aangrijpingspunt. Het is een calciumantagonist. Calcium is nodig voor spiercontracties. Oudijk: 'Dit middel is oorspronkelijk ontworpen als bloeddrukverlager omdat het de spiertjes in de bloedvaten ontspant. Bij toeval is het weeënremmend effect ontdekt. Nifedipine wordt dus off-label toegediend als weeënremmer.'

Fiftyfifty

Voor beide type weeënremmers valt iets te zeggen. Atosiban is zo'n vijftien jaar geleden speciaal ontworpen voor het doel. Dat maakt het middel aantrekkelijk. Maar er is ook een nadeel. Oudijk: 'Zwangere vrouwen zijn voor fabrikanten geen rendabele doelgroep en er is altijd de zorg voor ongewenste bijwerkingen op het ongeboren kind. Dat zie je ook terug in de prijs van Atosiban; het kostte aanvankelijk zo'n € 750,- per patiënt.' Nifedipine is een generiek middel, vrij van octrooien en goedkoop; hooguit een of twee euro per patiënt. Oudijk: 'De richtlijn van de NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) vermeldt dat het geoorloofd is om Nifedipine toe te dienen, ook al is het middel niet als weeënremmer geïndiceerd. Daardoor is er een vreemde situatie ontstaan. In de helft van de ziekenhuizen kiest men voor het dure Atosiban, in de andere helft – soms tien kilometer verderop – krijgen vrouwen het goedkope Nifedipine. Dat vonden wij een onwenselijke situatie.'

Geen verschil

Oudijk wilde weten of er werkelijk geen verschil is tussen de twee typen weeënremmers. Hij startte de APOSTEL 3 studie (Alleviation of Pregnancy Outcome by use of Specific Tocolysis in Early Labor). Zeventien Nederlandse ziekenhuizen die participeren in het onderzoeksnetwerk NVOG consortium deden mee, waarvan alle tien de perinatologische centra. In totaal werden vijfhonderd patiënten bij de studie betrokken. Oudijk: 'Er zijn eerdere kleine studies gedaan naar weeënremmers. Daarbij keken onderzoekers naar het effect op de zwangerschapsduur. Wij vonden dat niet de meest relevante uitkomst. Want je geeft weeënremmers om de uitkomst voor het kind te verbeteren, niet per se om de zwangerschapsduur te verlengen. Wij hebben daarom vooral gekeken naar vijf typen complicaties bij de kinderen: overlijden in de eerste maand, longproblemen, hersenbloedingen, darmproblemen en infectie. We zagen geen verschil tussen beide weeënremmers. Althans, als we de *gezamenlijke* uitkomstmaten namen. In beide groepen kwam de pool van vijf typen complicaties dus evenveel voor.'

Toch verschil

Oudijk analyseerde ook de *afzonderlijke* uitkomstmaten. Daar zag hij wel verschillen, al waren die niet significant. In de groep van Atosiban was het aantal pasgeborenen met longproblemen verhoogd. In de groep van Nifedipine was meer sterfte. Oudijk: 'Een lastige uitkomstmaat; de neonat heeft immers alleen maar longproblemen als hij overleeft. We hebben als projectgroep lang gediscussieerd over de wijze waarop we de conclusie de wereld in brengen. Er moet vooral in doorklinken dat het voor het kind *clean cut* niet uitmaakt met welk middel je de weeën remt.' Binnenkort gaan de onderzoekers in overleg met de richtlijnencommissie van de NVOG om de bestaande richtlijn aan te passen. Oudijk: 'Inmiddels is ook het octrooi van Atosiban verlopen. De prijs is gehalveerd. Dat maakt het kostenaspect minder relevant.'

Wereldwijd

Tijdens het onderzoek stuitte Oudijk op een aantal hindernissen. Zo duurde het bij veel ziekenhuizen lang voordat de eigen lokale Medisch Ethische Commissie toestemming gaf voor uitvoering van de studie. Ook bleek het niet gemakkelijk om patiënten te vragen om mee te doen. Oudijk: 'De vrouwen met premature weeën zijn totaal van slag en komen vaak midden in de nacht met klachten. Onder die omstandigheden moet je hen informeren over het onderzoek en een informed consent laten tekenen. Veel artsen en verloskundigen schroomden om het te vragen.' Oudijk en zijn collega's van het NVOG consortium worden beloond voor de moeite; zij publiceren in mei in The Lancet. Oudijk; 'Zo'n internationale publicatie vergroot de impact van het onderzoek enorm. Onze resultaten zullen wereldwijd worden opgepikt.'

Tekst: Riëtte Duynstee

Relevante links

Goed Gebruik Geneesmiddelen> Programma

<http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/algemeen/>

Nifedipine versus Artosiban in the treatment of threatened preterm labour: APOSTEL III

<http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/nifedipine-versus-atosiban-in-the-treatment-of-threatenedpreterm-labour-apostel-iii/samenvatting/>

Online publicatie in The Lancet

<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2816%2900548-1.pdf>