

|                  |  |
|------------------|--|
| Onderwerp:       | <b>Onvoldoende bewijs voor effectiviteit van Spraygel ter voorkoming van hernieuwde adhesievorming intra abdominaal na adhesiolysis bij laparoscopie</b>                                 |
| Samenvatting:    | Toepassing van Spraygel ten behoeve van preventie van intra abdominale adhesies en voor behandeling van chronische buikpijn is geen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. |
| Soort uitspraak: | AaZ = adviesaanvraag Zvw   |
| Datum:           | 2 juni 2009  |
| Zorgvorm:        | Medisch-specialistische zorg   |

Onderstaand de volledige uitspraak.

### **Rapport**

## **Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Spraygel®**

### **Samenvatting**

#### **Spraygel®**

Het College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van de toepassing van Spraygel® ter voorkoming van hernieuwde of de novo adhesievorming intra abdominaal na adhesiolysis bij laparoscopie. Daarnaast is gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van Spraygel® bij de laparoscopische adhesiolysis ter behandeling van chronische buikpijn. Uit de systematische review blijkt dat er slechts 2 kleine placebo gecontroleerde RCT's zijn gepubliceerd met onvoldoende power. Vergelijkend onderzoek met andere middelen ontbreekt geheel. Als uitkomstmaat wordt slechts gesproken over aard, uitgebreidheid en localisaties van adhesies. Klinische uitkomstmaten, zoals het effect op chronische buikpijn, worden niet genoemd. Het CVZ concludeert dat toepassing van Spraygel® ten behoeve van preventie van intra abdominale adhesies en voor behandeling van chronische buikpijn geen zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

### **Inleiding**

## ***Aanleiding***

Bij een Nederlandse patiënte is in Duitsland een laparoscopische adhesiolyse toegepast met gebruikmaking van Spraygel<sup>®</sup> met de bedoeling recidiverende, dan wel nieuwe, adhesies te voorkomen. Chronische buikpijn was de indicatie voor de behandeling. De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen heeft het CVZ gevraagd aan te geven of het gebruik van Spraygel<sup>®</sup> ter voorkoming van hernieuwde of de novo adhesievorming intra abdominaal na adhesiolyse bij laparoscopie een behandeling is die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

In een tweede achtergrondrapportage bij dit geschil is het CVZ ingegaan op de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van de toepassing van laparoscopische adhesiolyse bij chronische buikpijn.

## ***Begrippen***

### ***Achtergrond Spraygel<sup>®</sup> en adhesiepreventie***

Spraygel<sup>®</sup> Adhesion Barrier (Confluent Surgical, Waltham, MA) is een synthetische hydrogel die direct op het weefsel wordt aangebracht met de bedoeling abnormale verklevingen tussen weefsels te voorkomen.

## ***(Patho)fysiologie***

Na intra abdominale chirurgie of pathologie kunnen abnormale verklevingen ontstaan tussen weefseloppervlaktes in de buik of tussen weefseloppervlaktes en de binnenbekleding van de buikholte (meestal de voorste buikwand).

## ***Prevalentie***

Geschat wordt dat dit tot in 90 % van de gevallen zich kan voordoen.

## ***Spontaan beloop***

Meestal geven verklevingen intra abdominaal geen klachten. Verklevingen kunnen echter soms leiden tot bijvoorbeeld onvruchtbaarheid, of darmassage problemen. Mogelijk ook tot chronische buikpijn. Verklevingen in de buik worden veroorzaakt door beschadiging van het buikvlies rond de organen en/of het buikvlies wat de bekleding vormt van de buikholte. Een ontsteking van bijvoorbeeld de blinde darm kan verklevingen veroorzaken; verklevingen kunnen ook veroorzaakt worden door operaties in de buikholte. Operateurs zoeken naar middelen die na een operatie in de buikholte kunnen worden achtergelaten om zo de kans op verklevingen te verkleinen.

***Standaardbehandeling*** Ter voorkoming van adhesievorming zijn vele producten

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b><i>deling</i></b>                  | op de markt. Er is geen Nederlandse richtlijn over dit onderwerp met een voorstel tot standaardbehandeling.   |
| <b><i>Nieuwe interventie</i></b>      | Voor Spray gel <sup>®</sup> is geen distributeur op de Nederlandse markt. Het middel wordt dan hier vermoedelijk ook niet gebruikt.   |
| <b><i>Vraagstelling</i></b>           | <b><i>Vraagstelling literatuuronderzoek</i></b><br>Wat is de effectiviteit en veiligheid van Spray gel <sup>®</sup> betreffende het voorkomen van de vorming van recidiverende of nieuw ontstane adhesies? Wat is de klinische betekenis van het gebruik van Spray gel <sup>®</sup> bij laparoscopische adhesiolysis voor de behandeling van chronische buikpijn? |
| <b><i>Relevante uitkomstmaten</i></b> | Als primaire uitkomstmaat de klinische betekenis van Spray gel voor het verminderen van chronische buikpijn. Secundaire uitkomstmaat: adhesievorming omschreven in oppervlak; dichtheid en aantal localisaties intra abdominaal.  |

## **Zoekstrategie & selectie van geschikte studies**

|  |  |
|--|--|
| <b><i>Zoektermen</i></b>               | Het CVZ heeft in juni 2009 een literatuur search verricht met de zoektermen Spray gel <sup>®</sup> . De zoekterm hy drogel AND adhesions leverde geen aanvullende artikelen over Spray gel <sup>®</sup> op; het bekijken van de 'related articles' evenmin.  |
| <b><i>Databases &amp; websites</i></b> | De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor een niet vooraf bepaalde periode.<br><br>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent Spray gel <sup>®</sup> :<br><br>AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, Gezondheidsraad, Regence Group, KCE, NICE, en de HTA-database (CRD).<br><br>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor Spray gel <sup>®</sup> :<br>National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE |
| <b><i>Selectiecriteria</i></b>         | In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de  |

abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Geen preklinische dierstudies
- Alleen studies betreffende intra abdominale adhesies
- Alleen publicaties over de uiteindelijke resultaten van een studie werden meegenomen. Tussentijdse publicaties over dezelfde patiëntengroep werden buiten beschouwing gelaten.

## Resultaten

### ***Resultaten literatuursearch***

Cochrane review: Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery 2006. In de review zijn 2 RCT's (Mettler L, Johns DA) geïnccludeerd over Spraygel®. Na publicatie van de review is er nog 1 observationele studie verschenen (Kruschinski) over Spraygel®.

De geselecteerde studies zijn weergegeven in tabel 1

De gevonden richtlijnen en standpunten zijn weergegeven in bijlage 2 zijn 2 standpunten over Spraygel®.

### ***Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies***

De meta analyse bevat de twee RCT's die over Spraygel® zijn verschenen. Het gaat om kleine studies met onvoldoende power voor discriminering. Vergelijking met andere middelen voor adhesiepreventie ontbreekt. De meta analyse concludeert dan ook dat er onvoldoende bewijs is voor gebruik van Spraygel® ter preventie van adhesies. Toegevoegd is daarnaast een observationele studie van lage kwaliteit: het gaat om een gering aantal patiënten; zeer korte follow up; en meerdere nieuwe interventies tegelijkertijd. De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Tabel 1.

### ***Effectiviteit***

Bewijs voor de effectiviteit van Spraygel® als middel om intra abdominale adhesies te voorkomen is ontoereikend. Over mogelijke klinische uitkomstmaten als het effect op chronische buikpijn zijn geen gegevens.

### ***Standpunt en richtlijnen***

Spraygel<sup>®</sup> wordt in richtlijnen niet genoemd.  
Het standpunt van de Australia and New Zealand  
Horizon Scanning Network (ANZHSN) geeft aan dat  
Spraygel<sup>®</sup> niet geadviseerd wordt door de geringe  
evidence en het voorhanden zijn van alternatieven.  
Spraygel<sup>®</sup> is niet toegelaten in Canada en de US.

**Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies**

| Eerste auteur, Jaar van publicatie | Type Onderzoek, follow-up duur   | Aantal patiënten                                     | Interventie en vergelijkende behandeling   | Indicatie   | Relevante uitkomstmaten   | Resultaten  | Commentaar   | Bewijsklasse <sup>1</sup> |
|------------------------------------|--|--|--|---|---|---|--|---------------------------|
| Métwally M 2006                    | Meta-analyse Cochrane Collaboration. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery | 80 voor Spraygel®<br>Mettler L 2004<br>Johns DA 2003 | Spraygel® versus niets doen  | Preventie van adhesies na gynaecologische operaties   | Kans op zwangerschap. Bij second look laparoscopie bepaling van voorkomen van adhesies, oppervlak met adhesies, vermindering of verergering van adhesies. | Zwangerschapsdijfers werden niet genoemd in de studies. Er was geen bewijs voor een significant verschil tussen behandel en controlegroep wat betreft de uitkomstmaten voor adhesies.   | Slechts twee kleine RCT met toepassing van Spraygel®. Onvoldoende bewijs voor gebruik van Spraygel® ter preventie van adhesies. Klinische uitkomstmaten worden niet genoemd. | B                         |
| Kruschinski D                      |  | 35. 33 vrouwen en 2 mannen                           | Laparoscopische adhesiolyse met gasloze lift laparoscopie; toepassing Spraygel® en second look laparoscopie voor vroege aanvullende adhesiolyse van de novo adhesievorming | Chronische buikpijn. Bij de meeste patiënten was al eerder (mislukte) adhesiolyse verricht. | Scores van oppervlak, ernst en gradering van adhesies.  | Bij de second look laparoscopie bleek er een reductie in adhesies van gemiddeld 89,8%. 5 patiënten ondergingen een derde laparoscopie na 6 maanden ivm persistente buikpijn. 4 van deze patiënten hadden intrabdominale adhesies, maar 91,5% minder dan bij de eerste laparoscopie. | Observationele studie, 1 operateur, meerdere interventies tegelijk, geen klinische uitkomstmaten, korte follow up bij 30 patiënten na 7 dagen.                               | C                         |

## Bespreking

Er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit van Spraygel® ter preventie van intra abdominale adhesievorming. Over dit onderwerp zijn slechts 2 kleine RCT's beschikbaar waarin Spraygel® wordt vergeleken met placebo. Vergelijkend onderzoek met andere middelen ontbreekt. Klinische uitkomstmaten worden in deze studies in het geheel niet gegeven. Door inclusie van een beperkt aantal patiënten is de power van deze studies bovendien onvoldoende. Er is geen bewijs voor effectiviteit van Spraygel® bij de laparoscopische behandeling van chronische buikpijn. In geen van de geselecteerde onderzoeken wordt deze uitkomstmaat in relatie met Spraygel® (als monotherapie) genoemd. Naast deze 2 RCT's is een observationele studie gepubliceerd waarin 35 patiënten (met symptomen van buikpijn en infertiliteit) een gasloze laparoscopische adhesiolyse ondergingen met achterlating van Spraygel® intra abdominaal. De follow up duur was 7 dagen; bij laparoscopie werd op dat moment de adhesievorming in kaart gebracht. Lange termijn resultaten en het effect van de gecombineerde behandeling op de symptomatologie ontbreken.

## Inhoudelijke consultatie

Niet verricht gezien de beperkte evidence over Spraygel®

## Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Toepassing van Spraygel® ten behoeve van preventie van intra abdominale adhesies en voor behandeling van chronische buikpijn is geen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

## *Ingangsdatum*

## Literatuurlijst

1. Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, van Erp WF, Janssen IM, Bonjer HJ, Jeekel J. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1247-51.

Kruschinski D, Homburg S, D'Souza F, Campbell P, Reich H. Adhesiolysis in severe and recurrent cases of adhesions related disorder (ARD) - a novel approach utilizing lift (gasless) laparoscopy and SprayGel adhesion barrier. *Surg Technol Int*. 2006;15:131-9.

Horizon Scanning Technology Prioritising Summary Spraygel

adhesion barrier system. May 2007. Australia and New Zealand  
Horizon Scanning Network (ANZHSN). [www.ag.gov.au/cca](http://www.ag.gov.au/cca)

Surgical adhesion prevention. Health technology assessment.  
HTA Reports and Publications. Health technology update. Issue  
4, september 2006. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)



## Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

## Bijlage 2: Overzicht van standpunten

| Organisatie | Omschrijving  | Standpunt   | Datum     |
|-------------|---|---|-----------|
| ANZHS N     | Horizon Scanning Technology<br>Prioritising Summary Spraygel<br>adhesion barrier system | HealthPACT Conclusion: Though the evidence suggests that Spraygel is somewhat effective in reducing adhesion formation, there is lack of studies comparing Spraygel to other adhesion barriers as well as documenting the long term effects of this adhesion barrier. It is recommended that Spraygel be archived in view of the limited evidence and the alternative barriers currently available. | Mei 2007  |
| CADTH       | Surgical Adhesion Prevention  | Spraygel is currently not licensed voor Canada or the US  | Sept 2006 |

## Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen

| Organisatie | Aanbevelingen | Datum |
|-------------|---------------|-------|
|-------------|---------------|-------|

<sup>1</sup> Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgn. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.