



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Essure[®]-sterilisatieveertjes

Een literatuuronderzoek

Essure®-sterilisatieveertjes

Een literatuuronderzoek

RIVM-rapport 2023-0473

Colofon

© RIVM 2024

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2023-0473

J. van Baal (auteur), RIVM
T. van der Maaden (auteur), RIVM
J. Vermeij (auteur), RIVM
J. de Vries (auteur), RIVM
R. van der Bel (auteur), RIVM

Contact:

J.W. van Baal
RIVM/Gezondheidsbescherming
jantine.van.baal@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van IGJ in het kader van toezichtsondersteuning programma 8 TGM, Thematisch Onderzoek V/080193.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Essure®-sterilisatieveertjes

Een literatuuronderzoek

Essure® is een implantaat om vrouwen te steriliseren. Kleine metalen veertjes worden in de eileiders gezet, waardoor ze dichtgroeien. Sommige vrouwen met Essure® melden gezondheidsklachten. Bijvoorbeeld pijn, vermoeidheid, hevige bloedingen en geheugenverlies. Soms zijn de klachten zo ernstig dat de gynaecoloog het implantaat verwijdert. In Nederland hebben sinds 2002 naar schatting 30.000 vrouwen dit implantaat gekregen. Sinds juli 2017 wordt Essure® niet meer in Nederland verkocht.

Het RIVM onderzocht of metalen die uit Essure® kunnen vrijkomen mogelijk schadelijk zijn voor de gezondheid. Gekeken is wat hierover in de wetenschappelijk literatuur bekend is en zijn experts en interne deskundigen bevroegd.

Het is onwaarschijnlijk dat deze metalen schadelijk zijn voor de gezondheid, concludeert het RIVM. Veel implantaten, zoals heupimplantaten en stents, zijn net als Essure® gemaakt van metalen. Als metaal in het lichaam wordt gebracht, is het normaal dat daar metaaldeeltjes uitkomen. Doordat Essure® een klein implantaat is, gaat het om kleine hoeveelheden metalen.

Verder blijkt dat er weinig wetenschappelijk onderzoek naar is gedaan. De literatuur die er is, wijst er niet op dat deze metalen schadelijke effecten voor de gezondheid kunnen hebben. Grotere studies met een goede studieopzet zijn nodig om een verband tussen metalen uit Essure® en deze gezondheidsklachten echt uit te sluiten.

Het RIVM heeft ook gekeken naar de mogelijkheden om Essure® te verwijderen en of daarmee de klachten verminderen. De klachten blijken in dezelfde mate te verminderen bij de verschillende operatietechnieken om Essure® te verwijderen. Volgens experts is er daarom geen reden om de behandeling in Nederland aan te passen. In Nederland worden bij voorkeur beide eileiders met de Essure®-implantaten weggehaald. Dat is naar schatting bij ruim 4000 vrouwen in Nederland gedaan.

Dit onderzoek is in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) uitgevoerd.

Kernwoorden: Essure®, sterilisatieveertjes, implantaat, metalen, verwijdering, gezondheidsklachten

Synopsis

Essure® sterilisation coils

A literature review

Essure® is an implant used for female sterilisation. Small metal coils are placed in each of the fallopian tubes to induce closure of the fallopian tubes. Some women with Essure® have reported health complaints such as pain, fatigue, heavy bleeding, and memory loss. Sometimes the complaints are serious in such a way that a gynaecologist removes the implants. Since 2002, an estimated 30,000 women have received this implant in the Netherlands. Since July 2017, Essure® has not been sold in the Netherlands.

RIVM has investigated if metals released from Essure® could be harmful to women's health. It reviewed existing scientific literature and consulted experts and in-house specialists on the subject.

It is unlikely that these metals are harmful to women's health, concludes RIVM. Many implants, like hip implants and stents, are made out of metals, like Essure®. The introduction of metals into the body typically results in the release of metal particles. As Essure® is a small implant, the amounts of metals released are minimal.

Additionally, the investigation highlighted a lack of extensive scientific research in this area. The available literature does not indicate that these metals could be harmful to health. Larger studies with robust study designs are needed to definitively rule out a connection between metals released from Essure® and the reported health complaints.

The RIVM investigated the possibilities of removing Essure® and whether this reduces the health complaints. The health complaints decrease to the same extent with the various surgical techniques to remove Essure®. According to experts, there is no reason to modify the current treatment approach. In the Netherlands, it is the preference to remove both fallopian tubes with the Essure® implants. In the Netherlands an estimated 4000 women have had Essure® removed.

This investigation was commissioned by the Health and Youth Care Inspectorate.

Keywords: Essure®, sterilisation coils, implant, metals, removal, health complaints

Inhoudsopgave

Samenvatting – 9

1 Introductie – 11

- 1.1 Achtergrond – 11
- 1.2 Aanleiding van het onderzoek – 12
- 1.3 Doel van het onderzoek – 13
- 1.4 Leeswijzer – 13

2 Eerder onderzoek naar Essure® – 15

- 2.1 Gezondheidsklachten – 15
- 2.2 Aandacht voor Essure® bij andere overheden – 16

3 Methode – 19

- 3.1 Wetenschappelijk literatuuronderzoek – 19
- 3.2 Grijze literatuuronderzoek – 20
- 3.3 Duiding – 20

4 Resultaten – 21

- 4.1 Resultaten literatuur – 21
 - 4.1.1 Metalen en toxiciteit – 21
 - 4.1.2 Verwijdering van Essure® – 26
- 4.2 Duiding – 28
 - 4.2.1 Perspectieven klinisch experts – 28

5 Samenvatting en conclusie – 33

- 5.1 Samenvatting – 33
- 5.2 Conclusie – 34

6 Referenties – 35

Annex 1 Zoekstrategie literatuuronderzoek – 41

Annex 2 Zoekstrategie LexisNexis – 42

Samenvatting

Tussen 2002 en 2017 werden in Nederland bij ongeveer 30.000 vrouwen Essure®-sterilisatieveertjes in de eileiders geïmplanteerd om permanente sterilisatie te bewerkstelligen. In Nederland wordt Essure® sinds juli 2017 niet meer verkocht. Er zijn verschillende gezondheidsklachten gemeld door vrouwen na sterilisatie met Essure®. Dit zijn gezondheidsklachten zoals pijn, vermoeidheid, hevige bloedingen, geheugenverlies en klachten gerelateerd aan allergische reacties. Deze gezondheidsklachten kunnen zo ernstig zijn dat de sterilisatieveertjes verwijderd moeten worden. Naar schatting hebben op dit moment in Nederland nog 26.000 vrouwen Essure® sterilisatieveertjes.

Essure® is een implantaat dat meerdere metalen bevat die ook in andere implantaten gebruikt worden, zoals in stents en orthopedische implantaten. Het RIVM heeft opdracht gekregen van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) om onderzoek te doen naar de veiligheid en risico's van potentieel toxische metalen afkomstig uit Essure®-sterilisatieveertjes. Voor dit onderzoek hebben de auteurs wetenschappelijke en grijze literatuur (internet) geanalyseerd en met klinisch experts, chemici en een toxicoloog gesproken.

De hoeveelheid literatuur en de kwaliteit van onderzoek in vrouwen naar metalen uit Essure® is beperkt. De studies betrekken doorgaans kleine groepen vrouwen en er wordt vaak geen controlegroep meegenomen. Resultaten moeten daarom met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Over de metalen platina en iridium werden geen artikelen gevonden in relatie tot Essure®. Nikkel, titanium, tin, chroom, ijzer, molybdeen en zilver zijn in de gevonden artikelen beschreven, waarvan nikkel het meest uitgebreid is onderzocht.

Verschillende klinische onderzoeken lieten zien dat de gezondheidsklachten niet gerelateerd kunnen worden aan nikkelallergie. Ook zijn er in de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen gevonden voor een algemeen verhoogd gezondheidsrisico door metalen afkomstig uit Essure®. Er is één onderzoek gevonden met een beperkte groep vrouwen waarin wel een controlegroep werd meegenomen en concentraties van nikkel, chroom en tin in eileiderweefsel en peritoneaal vloeistof werden gemeten. Echter liet deze studie een aanzienlijke overlap zien in de data tussen de Essure®-groep en de controlegroep die geen Essure® had.

Twee chemici en een toxicoloog die betrokken werden bij het onderzoek geven aan dat ieder metaal dat in het lichaam wordt gebracht in enige mate ionen en/of oxiden aan het omringende weefsel zal afgeven. De metalen die verwerkt zijn in Essure® komen veelvuldig voor in andere implantaten, gebruiksvoorwerpen en het milieu. Omdat daarnaast de hoeveelheid metaal dat in een Essure®-implantaat zit beperkt is, achten zij het zeer onwaarschijnlijk dat er dermate grote hoeveelheden metaalionen of -oxiden vrijkomen om gezondheidsklachten te kunnen veroorzaken. De experts vermoeden geen relatie tussen de

gezondheidsklachten die vrouwen rapporteren en mogelijke metaaltoxiciteit. Het mechanisme dat de relatie tussen Essure®-sterilisatieveertjes en gezondheidsklachten zou kunnen verklaren blijft onduidelijk. Er lopen nog verschillende onderzoeken die mogelijk nieuwe inzichten gaan verschaffen.¹

In de gevonden wetenschappelijke literatuur komt naar voren dat door het verwijderen van Essure® gezondheidsklachten bij vrouwen afnemen. Verschillende operatietechnieken laten vergelijkbare resultaten zien wat betreft het verminderen van gezondheidsklachten. De klinisch experts geven aan dat in Nederland de voorkeur wordt gegeven aan het verwijderen van beide eileiders met de Essure®-sterilisatieveertjes erin. Dit is een relatief kleine ingreep met beperkt bloedverlies en een laag risico op nabloedingen.

Concluderend bevat de huidige wetenschappelijke en grijze literatuur geen aanwijzingen op verhoogde gezondheidsrisico's door metalen die afkomstig zijn uit Essure®. De bevroegde chemici en toxicoloog verwachten niet dat de gezondheidsklachten veroorzaakt kunnen worden door metalen die vrijkomen uit Essure®, omdat het om kleine hoeveelheden gaat en deze metalen veelvuldig in andere implantaten, gebruiksvoorwerpen en het milieu voorkomen. Er zijn echter grotere studies met een goede studieopzet nodig om een verband tussen metalen uit Essure® en deze gezondheidsklachten met meer zekerheid uit te sluiten. Wetenschappelijk onderzoek en geraadpleegde experts geven geen doorslaggevende redenen om aan te nemen dat er aanpassingen nodig zijn in de huidige klinische praktijk rond het chirurgisch verwijderen van Essure®.

¹ Post-marketonderzoek van de fabrikant Bayer, onderzoeken geïnitieerd door de Amerikaanse en Franse toezichhouders FDA en ANSM, onderzoek in Nederland door de vakgroepen van Prof. Dr. Veersema en Bongers.

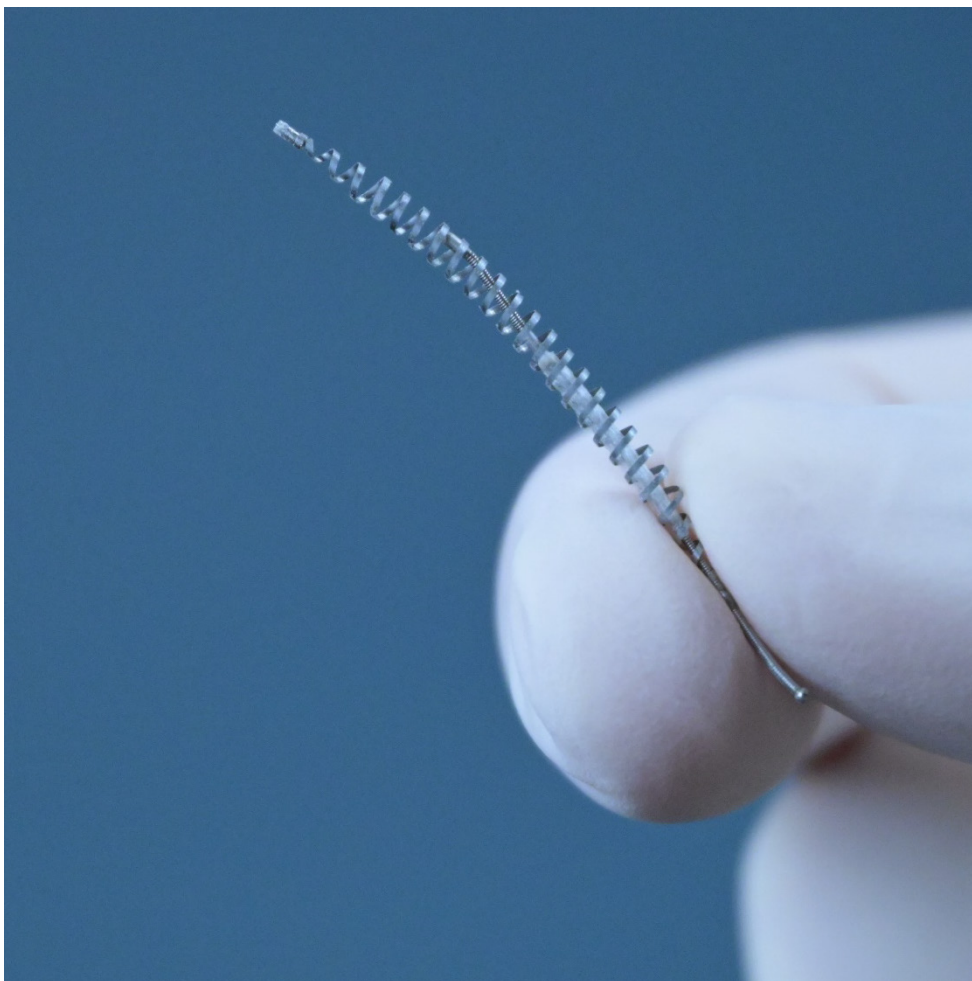
1 Introductie

1.1 Achtergrond

Essure[®] is een implantaat dat in het lichaam werd geplaatst, tussen 2002 en 2017, met als doel permanente sterilisatie bij vrouwen te bewerkstelligen. De implantatie werd uitgevoerd door een gynaecoloog, die daarbij via de baarmoeder een klein metalen veertje in iedere eileider plaatste. De veertjes ontvouwen zich en binnen drie maanden zorgden de veertjes voor verkleving van de eileiders, waardoor deze werden afgesloten. In Nederland is deze vorm van sterilisatie tussen 2002 en 2017 bij ongeveer 30.000 vrouwen toegepast [1]. Wereldwijd zijn er naar schatting bij zo'n 750.000 vrouwen Essure[®]-sterilisatieveertjes geplaatst, waarvan de meeste in de Verenigde Staten (VS) [2, 3].

Sinds 2001 was Essure[®] op de Europese markt verkrijgbaar en sinds 2002 was Essure[®] goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA, VS). Initieel werd Essure[®] door Conceptus, een startup die in 2014 werd opgekocht door Bayer, op de markt gebracht. Het plaatsen van Essure[®] was een minimaal invasieve ingreep die ongeveer 10 minuten duurde. De sterilisatieveertjes konden zonder algehele verdoving via de vagina en baarmoeder in de eileiders worden geplaatst [1, 4]. De toepassing van het implantaat bood voordelen in vergelijking met de traditionele laparoscopische (kijkoperatie) sterilisatie. Nadat Essure[®] op de markt was toegelaten, werden al snel enkele incidenten gemeld van ontstaan of verergering van nikkelallergie [5-7], pijn [8-10], Essure[®]-migratie [6, 11, 12] en mislukte anticonceptie [13]. Tegelijkertijd lieten studies waarin Essure[®]-sterilisatieveertjes met de traditionele laparoscopische sterilisatie werden vergeleken, de effectiviteit, tolerantie en veiligheid van Essure[®]-sterilisatieveertjes zien [14-16].

Om commerciële redenen is fabrikant Bayer definitief gestopt met de verkoop van Essure[®] [17]. In Nederland wordt Essure[®] sinds juli 2017 niet meer verkocht [17].



Figuur 1 Foto van een Essure®-sterilisatieveertje.

1.2 Aanleiding van het onderzoek

De Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) houdt toezicht op naleving van wetgeving rond markttoelating van medische hulpmiddelen en toepassing daarvan. Essure® werd in 2002 tot de Europese markt toegelaten. Volgens de toen geldende wetgeving was het toegestaan om risicoklasse III medische hulpmiddelen, zoals Essure®, een CE-markering toe te kennen op basis van wetenschappelijke literatuurstudies en bestaande klinische evaluaties van vergelijkbare medische hulpmiddelen.

Na markttoelating werd Essure® als innovatief implantaat in grote aantallen toegepast. Op het moment van markttoelating was er nog geen zicht op de lange termijn risico's en gezondheidsklachten die zich mogelijk konden voordoen bij vrouwen met een Essure®-implantaat. Sinds 2011 ontvangt de IGJ meldingen over Essure®. De meeste meldingen komen van de fabrikant. Ook ontvangt de IGJ meldingen van vrouwen. Veel meldingen gaan over gezondheidsklachten die zij ervaren, zoals rugpijn, buikpijn, spierpijn, gewrichtspijn, bloedingen, vermoeidheid en nikkelallergie. De laatste jaren ontvangt de IGJ met name meldingen van de fabrikant over vrouwen die naar aanleiding van gezondheidsklachten Essure® hebben laten verwijderen.

Recent verschenen er wetenschappelijke publicaties over het vrijkomen van potentieel toxische metalen uit Essure[®] welke mogelijk een negatieve impact op de gezondheid zouden kunnen hebben [4, 18, 19]. In twee van deze wetenschappelijke publicaties wordt aangegeven dat het vrijkomen van metalen mogelijk gevolgen zou kunnen hebben voor de te kiezen aanpak van verwijdering van Essure[®] [18, 19]. Om kennis over de veiligheid en risico's van geïmplanteerde Essure[®]-sterilisatieveertjes te vergroten, heeft IGJ opdracht gegeven aan het RIVM om onderzoek uit te voeren naar potentieel toxische metalen afkomstig uit Essure[®]-sterilisatieveertjes. Daarnaast heeft IGJ RIVM gevraagd te onderzoeken welke verschillen in uitkomsten er zijn tussen de behandelingen om Essure[®]-sterilisatieveertjes te verwijderen.

1.3 Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is inzicht krijgen in de veiligheid en risico's van potentieel toxische metalen afkomstig uit Essure[®]-sterilisatieveertjes. Deze kennisvraag bestond uit twee onderdelen:

1. Analyse van wetenschappelijke en grijze literatuur over potentieel toxische metalen, mogelijk gerelateerde gezondheidsklachten en de operatieve verwijdering van Essure[®].
2. Duiding door deskundigen op het gebied van chemie en toxicologie en met klinisch experts om de verkregen resultaten uit het literatuuronderzoek te duiden.

1.4 Leeswijzer

De scope van dit onderzoek beperkt zich tot de veiligheid en risico's van potentieel toxische metalen afkomstig uit Essure[®]-sterilisatieveertjes en verschillen in uitkomsten na operatietechnieken om Essure[®] te verwijderen. Voor de interpretatie van de onderzoeksresultaten is meer informatie en begrip van de context rondom Essure[®] noodzakelijk. Om die reden wordt in hoofdstuk 2 een overzicht gegeven van gezondheidsklachten bij Essure[®]-sterilisatieveertjes op basis van (eerder) onderzoek. Vervolgens geeft hoofdstuk 2 ook een overzicht van aandacht voor Essure[®] bij andere overheden. Hoofdstuk 3 zet de methode en uitvoering van het huidige literatuuronderzoek naar potentieel toxische metalen uiteen. Vervolgens worden de resultaten van dit onderzoek en resultaten van gesprekken met experts en interne deskundigen in hoofdstuk 4 beschreven. De samenvatting en conclusie staan in hoofdstuk 5.

2 Eerder onderzoek naar Essure®

2.1 Gezondheidsklachten

Overzicht van gezondheidsklachten

Sommige vrouwen krijgen gezondheidsklachten² na implantatie van Essure®-sterilisatieveertjes. Voorbeelden hiervan zijn hevige bloedingen, vermoeidheid, haaruitval, depressie, verlies van libido, pijn, spierpijn, spierzwakte, gewrichtspijn, schommelingen in gewicht, slapeloosheid, geheugenverlies en cognitieve veranderingen [20-22].

In 2016 heeft het RIVM in opdracht van de IGJ een rapport gepubliceerd over Essure®-sterilisatieveertjes [1]. Het RIVM analyseerde 372 meldingen die vrouwen met Essure® deden bij het Landelijk Meldpunt Zorg (LMZ) van de IGJ. De meest genoemde gezondheidsklachten onder deze 372 meldingen waren pijn en vermoeidheid. Bij pijnklachten ging het om pijn in de buik, de rug en het hoofd. Ook werden hevige bloedingen tijdens en tussen de menstruatie(s), stemmingswisselingen, geheugenverlies of concentratieproblemen en gezondheidsklachten gerelateerd aan allergische reacties gerapporteerd. Het werkelijk aantal vrouwen met gezondheidsklachten na een implantatie van Essure® was onbekend [1].

In 2017 gaf gynaecoloog prof. dr. B. Veersema in een interview aan dat ruim 4.000 vrouwen zich gemeld hadden met gezondheidsklachten na Essure®-implantatie [23]. Begin 2024 bracht het Meldpunt en Expertisecentrum Bijwerkingen Implantaten (MEBI) een factsheet uit over Essure® [24]. Hierin werden 42 meldingen beschreven over Essure® die tussen juli 2017 en september 2023 binnenkwamen. De gemelde gezondheidsklachten kwamen overeen met de eerder door LMZ ontvangen 372 meldingen. Ook liet het zien dat op dit moment nog gezondheidsklachten worden ervaren door vrouwen met Essure®.

Verscheidene internationale wetenschappelijke studies onderzochten de gezondheidsklachten die werden gemeld na implantatie van Essure®-sterilisatieveertjes. In 2013 onderzocht Al-Safi *et al.* de gezondheidsklachten die waren gemeld in de Amerikaanse MAUDE-database (fabrikant- en gebruikerservaringen database) [25]. Gedurende de periode 2002-2012 werden er 457 incidenten gerapporteerd. Bijna de helft van de gerapporteerde gezondheidsklachten waren pijnklachten. De overige meldingen waren met name complicaties tijdens de ingreep, zoals defecten van de Essure® insertiekatheter, weefselperforatie, bloedingen en een verkeerde positie van het implantaat. Daarnaast was 13,3 procent van de klachten ongewenste zwangerschap en 4,4 procent van de gezondheidsklachten waren symptomen die bij een allergische reactie worden gezien. Dit laatste is gebaseerd op het vertonen van allergiegerelateerde symptomen, niet op een positieve (patch)

² In de internationale wetenschappelijke literatuur wordt vaak gebruikgemaakt van één term om gezondheidsklachten en complicaties te beschrijven: 'adverse events'. In dit rapport gebruiken we de term gezondheidsklachten waar in de literatuur vaak 'adverse events' wordt gebruikt.

testuitslag of op ander onderzoek. Uit het onderzoek werd niet duidelijk hoe groot de totale groep vrouwen in VS is bij wie Essure[®] is geplaatst.

In 2015 werden de resultaten van de verlengde follow-up van fase 3 klinisch onderzoek naar Essure[®] gepubliceerd [26]. In dit internationale multicenteronderzoek in opdracht van de fabrikant werden 366 vrouwen tot 5 jaar na plaatsing gevolgd. Gedurende 5 jaar bleef de verdraagbaarheid in 99 procent van de gevallen goed tot uitstekend. In de laatste 4 jaar van de follow-up werden 15 gezondheidsklachten gerapporteerd die mogelijk aan Essure[®] gerelateerd konden worden, waaronder zware menstruatie met en zonder pijn, onregelmatige menstruatie, dyspareunie (pijn tijdens het vrijen) en beperkt bloedverlies tijdens eisprong. Twee vrouwen meldden ernstige gezondheidsklachten (serious adverse events). De eerste meldde lage buikpijn met zware menstruatie en de tweede onregelmatige menstruatie. Enige vorm van bekkenpijn werd door 10,6 procent van de vrouwen gemeld na 5 jaar. De auteurs concludeerden dat de resultaten in lijn waren met voorgaande klinische follow-up-studies en dat de resultaten de effectiviteit en veiligheid van Essure[®] onderschreven.

Het grootste onderzoek met de langste follow-up werd uitgevoerd in Italië. In 2017 publiceerden Franchini *et al.* de effectiviteits- en veiligheidsresultaten na 11 jaar follow-up onder 1.968 vrouwen die Essure[®]-sterilisatieveertjes geïmplantieerd kregen [14]. De resultaten van dit onderzoek zijn in lijn met eerdere studies. Er werden 114 gezondheidsklachten die mogelijk gerelateerd zijn aan Essure[®] gemeld. De incidentie van pijnklachten lag in dit onderzoek opvallend laag. De auteurs gaven daarnaast aan dat gezondheidsklachten als heftige/onregelmatige menstruatie, hoofdpijn, vermoeidheid en gewichtstoename als 'normaal' werden gezien en niet door alle vrouwen gerelateerd werden aan Essure[®]. Gedurende de 11 jaar follow-up, werd Essure[®] bij 9 vrouwen met bekkenpijn verwijderd.

Interpretatie van gezondheidsklachten

De aard van de beschreven gezondheidsklachten, zoals pijn, vermoeidheid en hevige bloedingen, variëren sterk en de gezondheidsklachten komen daarnaast veel voor in de algemene populatie van vrouwen tussen de 40 en 50 jaar [1, 27]. Sommige gezondheidsklachten zijn te verklaren door de menopauze of het stoppen met de anticonceptiepil. Hierdoor is het onduidelijk welke gezondheidsklachten wel en niet door Essure[®]-sterilisatieveertjes worden veroorzaakt [1, 27].

De in wetenschappelijke studies beschreven gezondheidsklachten komen overeen met de gezondheidsklachten die in 2016 in het RIVM-rapport werden beschreven en de meldingen die het MEBI ontving [1, 24]. De voor dit onderzoek geanalyseerde literatuur bevatte geen nieuwe gezondheidsklachten.

2.2 Aandacht voor Essure[®] bij andere overheden

Essure[®] werd in veel landen op de markt gebracht. Naast Nederland doen andere overheden zoals de Amerikaanse en Franse nog steeds onderzoek naar Essure[®].

Food and Drug Administration (FDA)

Eind 2015 heeft de FDA in reactie op de toenemende zorgen over de veiligheid van Essure® in Amerika een bijeenkomst georganiseerd om de beschikbare wetenschappelijke literatuur over Essure® te bespreken en de meningen en zorgen van artsen en vrouwen met Essure® te horen [28]. Hierna gaf de FDA in 2016 fabrikant Bayer de opdracht om een post-market-surveillancestudie uit te voeren naar de voordelen en risico's van Essure®-sterilisatieveertjes. Dit onderzoek loopt nog steeds en hierin worden vrouwen gevolgd die gesteriliseerd zijn met de Essure®-methode en vrouwen die behandeld zijn met laparoscopische sterilisatie [29]. Er wordt gekeken naar het aantal gezondheidsklachten, inclusief ongeplande zwangerschap, buikpijn en andere symptomen en het aantal operaties om Essure® te verwijderen.

De post-market surveillance studie is nog niet afgerond, wel werden er jaarlijkse tussentijdse analyses gepubliceerd. Hierin werden groepen vrouwen die waren gesteriliseerd met Essure® vergeleken met vrouwen gesteriliseerd via laparoscopisch operatie. De tussentijdse analyses van 2020 tot en met 2023 lieten zien dat vrouwen gesteriliseerd met de Essure®-methode meer buik- of bekkenpijn en abnormale bloedingen lijken te hebben dan vrouwen die laparoscopisch gesteriliseerd zijn. Een groot deel (48 procent) van de geïncludeerde vrouwen is echter zonder aangegeven reden vroegtijdig gestopt met deelname aan het onderzoek. Hierdoor zijn er over hen geen gegevens bekend, wat mogelijk een rapportage bias kan geven [29].

De FDA ontving tussen 2002 en 2021 ruim 67.000 medical device reports gerelateerd aan Essure® [30]. Hiervan waren de meest gerapporteerde gezondheidsklachten pijn of buikpijn (56 procent van de gezondheidsklachten), heftigere of onregelmatige menstruatie (25 procent), perforatie (13 procent), hoofdpijn (13 procent), vermoeidheid (10 procent), gewichtsschommelingen (9 procent) en migratie van de sterilisatieveertjes (8 procent).

Frans nationaal agentschap voor de veiligheid van medicijnen en gezondheidsproducten (ANSM)

Als reactie op het toegenomen aantal meldingen van pijn en bloedingen na Essure®-implantatie in Frankrijk verhoogde het Frans nationaal agentschap voor de veiligheid van medicijnen en gezondheidsproducten (ANSM) het toezicht op Essure® in 2015 [31].

In een publieke bijeenkomst in 2017 [32] presenteerde ANSM hun evaluatie van de preklinische gegevens zoals opgenomen in de technische documentatie van de fabrikant Bayer [33]. ANSM uitte hun zorgen over de kwaliteit van de biocompatibiliteitstesten zoals uitgevoerd door de fabrikant voor markttoelating. ANSM oordeelde dat de laboratoriumtesten niet representatief waren voor de fysiologische situatie en ze concludeerde dat er mogelijk corrosie kan optreden. De aanbeveling van ANSM was dat karakterisatie van corrosieproducten en verdere analyse op explantaten en omliggende weefsels gewenst zijn [32]. Voor het RIVM is het onduidelijk of deze analyses uitgevoerd zijn.

Daarnaast is er in Frankrijk een actieplan opgesteld om de zorg voor vrouwen met Essure® te verbeteren, meer informatie beschikbaar te

stellen voor deze vrouwen en hun artsen, en om meer onderzoek te doen naar verwijdering van Essure[®] [34]. In Frankrijk mogen alleen geselecteerde zorginstellingen Essure[®] verwijderen [35]. Bovendien werd als onderdeel hiervan in Frankrijk in april 2023 een nationaal register opgericht dat gegevens verzamelt van vrouwen met problemen die mogelijk gerelateerd zijn aan Essure[®] [36]. Dit register kan in de toekomst bijdragen aan monitoring van de kwaliteit van leven na het verwijderen van Essure[®].

3 Methode

3.1 Wetenschappelijk literatuuronderzoek

Zoekstrategie

Met behulp van een informatiespecialist van het RIVM is een zoekstrategie uitgevoerd in de wetenschappelijke literatuurdatabase Embase (inclusief MEDLINE) naar relevante publicaties die tot en met oktober 2023 zijn verschenen. Bij deze zoekstrategie is gefocust op bronnen die een combinatie beschrijven van Essure®, potentieel toxische metalen en gezondheidsklachten of bronnen die rapporteren over operatieve verwijdering van Essure®. De gebruikte zoekstrategie is te vinden in Annex 1. Enkele voorbeelden van kernwoorden uit de zoekstrategie zijn: 'Essure', 'metal', 'adverse event', 'side effects', 'fallopian tube microinsert', 'nickel', 'chromium', 'tin', 'device safety'.

Enkele wetenschappelijke artikelen die werden aangedragen door de opdrachtgever kwamen ook in de opgestelde zoekstrategie naar voren.

De titels en abstracts van deze referenties werden door één van de auteurs beoordeeld op relevantie voor het huidige onderzoek. Wanneer relevantie onvoldoende kon worden vastgesteld op basis van titel en abstract werd het volledige artikel gelezen. De volgende exclusiecriteria werden gehanteerd:

- Artikel gaat over een ander onderwerp dan Essure®.
- Artikel geschreven in een taal anders dan het Engels of Nederlands.
- Artikel beschrijft een enkele casus of een caseseries van minder dan 30 cases.
- Artikel heeft substantiële methodologische tekortkomingen.
- Conclusie van het artikel sluit niet aan bij de resultaten.

De referenties van de geïncludeerde artikelen werden gescand en opgenomen indien ze aanvullende relevante informatie bevatten.

Kwaliteitscontrole en inclusie

Op basis van expertise en ervaring in het onderzoeksteam is een kwaliteitsanalyse uitgevoerd van de artikelen waarbij de focus lag op studie-opzet (doel, methodes die bij elkaar passen, gebruik controlegroepen), volledigheid van data, mogelijke bias en/of de conclusie bij de resultaten past. Bij twijfel over de kwaliteit vond er discussie plaats tot er consensus was onder de teamleden.

Artikelen die vanuit de opdrachtgever de aanleiding waren voor dit onderzoek, worden in de resultaten sectie behandeld [4, 18, 19].

Data extractie

Uit de geïncludeerde artikelen hebben we gegevens geëxtraheerd over:

- Het type en voorkomen van gezondheidsklachten na Essure®-implantatie.
- Klinische effectiviteit van het implantaat.
- Metalen aanwezig in Essure®.

- Metalen die vrijkomen uit Essure®.
- Toxiciteit van metalen aanwezig in/die vrijkomen uit Essure®.
- Methoden voor verwijdering van Essure® en het succes van deze ingrepen.

3.2 Grijze literatuuronderzoek

Er zijn op verschillende manieren zoekacties in de grijze literatuur (internet; niet peer reviewed literatuur) uitgevoerd. In Google is gebruikgemaakt van de zoekterm 'Essure', in combinatie met 'toxicity' of 'toxisch', 'metal' of 'metaal'/'metalen', 'nickel' of 'nikkel', 'chromium' of 'tin'. In de databases PiCarta (www.picarta.nl) en WorldCat (www.worldcat.org) is gezocht naar alle artikelen in de grijze literatuur met de zoekterm 'Essure'. Als laatste is in de LexisNexis-database (<https://advance.lexis.com/>) gezocht naar berichtgeving in nationale en internationale kranten en opiniebladen naar artikelen over Essure® volgens zoekacties weergegeven in Annex 2.

De opdrachtgever IGJ stelde, na toestemming van de fabrikant, de Nederlandstalige Europese Instructions For Use (IFU) ter beschikking. Dit betrof de laatste versie uit 2015 [37].

3.3 Duiding

Als aanvulling op de resultaten verkregen uit het literatuuronderzoek over metalen die vrijkomen uit Essure® en de operatieve aanpak om Essure® te verwijderen, raadpleegde het RIVM twee klinisch experts: gynaecologen met uitgebreide ervaring op het gebied van Essure®-verwijdering. Deze gynaecologen waren door de Nederlandse Vereniging voor Gynaecologie en Obstetrie (NVOG) aan het RIVM voorgedragen. Daarnaast spraken de teamleden met een toxicoloog en 2 chemici van het RIVM. De volgende personen werden hiervoor geraadpleegd:

- Dr. I.M.E. Bakker-'t Hart (Chemicus, RIVM)
- Prof. dr. M.Y. Bongers (Gynaecoloog, Maxima MC)
- Dr. J. Ezendam (Toxicoloog, RIVM)
- Dr. A.P.T. Hartendorp (Chemicus, RIVM)
- Prof. dr. S. Veersema (Gynaecoloog, UMC Utrecht)

In de gesprekken met de gynaecologen lag de nadruk op het duiden van de verkregen resultaten uit het literatuuronderzoek, met als specifieke focus potentieel toxische metalen, gerelateerde gezondheidsklachten en de operatieve aanpak om Essure®-sterilisatieveertjes te verwijderen. In de gesprekken met de toxicoloog lag de nadruk op het duiden van resultaten uit het literatuuronderzoek die gerelateerd zijn aan metingen van vrijgekomen metalen en mogelijke toxiciteit hiervan. In de gesprekken met de chemici lag de focus op duiding van bevindingen over corrosiemechanismen en of de mogelijkheid bestaat dat er andere chemische verbindingen ontstaan met andere (toxische) eigenschappen. De bevindingen uit deze gesprekken zijn verwerkt in hoofdstuk 4.2.

4 Resultaten

In zowel de wetenschappelijke literatuur als de grijze literatuur werd gezocht naar informatie over de veiligheid en risico's van potentieel toxische metalen van Essure[®]-sterilisatieveertjes. Hierbij stonden de onderwerpen potentieel toxische metalen, gerelateerde gezondheidsklachten en operatietechnieken voor het verwijderen van Essure[®] centraal. De bevindingen uit deze zoekopdrachten worden in paragraaf 4.1 gezamenlijk beschreven. Daarnaast werden de bevindingen besproken met klinisch experts, chemici en een toxicoloog. Gegevens uit die gesprekken staan in paragraaf 4.2.

4.1 Resultaten literatuur

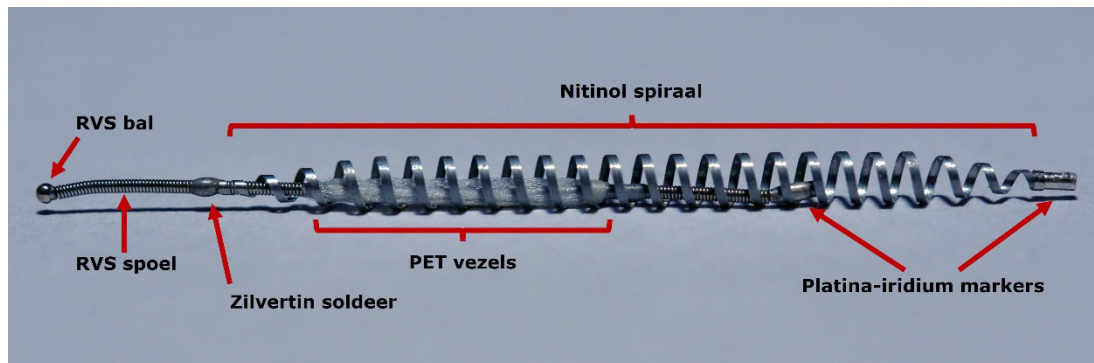
De zoekstrategie (Annex 1) leverde in totaal 252 hits op. Op basis van de exclusiecriteria werden 64 referenties geëxcludeerd. Van de overgebleven referenties bestond een aanzienlijk deel uit congres abstract (60) en casereport of caseseries (46). Overige publicatievormen en dubbelingen betroffen 32 van de 252 hits. Er werden 50 wetenschappelijke artikelen gevonden die originele onderzoeksresultaten omschreven. In dertien van deze 50 artikelen werden metalen omschreven. Deze artikelen worden besproken in paragraaf 4.1.1. In 18 artikelen werd ingegaan op de verwijdering van Essure[®], resultaten uit deze artikelen worden besproken in paragraaf 4.1.2.

4.1.1 *Metalen en toxiciteit*

In zeven van de 13 wetenschappelijke artikelen waarin metalen werden omschreven, werd gerapporteerd over metingen van metalen of metaaldeeltjes in weefsel. We hebben deze zeven wetenschappelijke artikelen samengevat in Tabel 1.

Welke metalen zitten in Essure?

Essure[®]-sterilisatieveertjes bevatten Nitinol (een legering van nikkel en titanium), 316L roestvast staal (RVS, een legering van ijzer, chroom, nikkel, molybdeen), zilver-tin soldeer en platina-iridium [38]. Figuur 2 laat zien waar in het Essure[®]-implantaat welk materiaal werd gebruikt. De meeste van deze bestanddelen worden ook in andere implantaten gebruikt. Zo wordt Nitinol al meer dan 30 jaar toegepast in verschillende implantaten zoals in perifere arteriële stents en orthopedische nietjes [39, 40]. RVS wordt veelvuldig gebruikt in orthopedische implantaten en chroom, onder andere in pacemakers, orthopedische en tandimplantaten [41].



Figuur 2 Foto van een Essure®-sterilisatieveertje met indicatie van de verschillende materialen. N.B. PET vezels zijn geen metalen.

Welke metalen werden aangetoond in het lichaam?

De zeven gevonden onderzoeken werden in-vitro, histopathologisch (op menselijk weefsel verkregen bij het verwijderen van Essure®) en in bloed uitgevoerd. Naast nikkel werd gekeken naar het vrijkomen van chroom, tin, ijzer, molybdeen, titanium en zilver. De aanwezigheid van deze metalen werd aangetoond in het operatief verwijderde weefsel van patiënten [4, 18, 19, 42-44]. In de huidige zoekopdrachten werden over de metalen platina en iridium in relatie tot Essure® geen artikelen gevonden. Tabel 1 geeft aan welke artikelen over welke metalen rapporteerden.

De meeste studies werden uitgevoerd met behulp van massaspectroscopie (MS). Met deze techniek worden (metaal)ionen gemeten en kunnen onder meer metaaldeeltjes en ook metaaloxiden in het weefsel aangetoond worden. In één studie werden met elektronenmicroscopie (SEM) in combinatie met energy-dispersive x-ray (EDX) enkel metaaldeeltjes geanalyseerd die zichtbaar zijn in het microscopiebeeld [44].

Tabel 1 overzicht van resultaten uit wetenschappelijke studies die afgifte van metaal door Essure® beschrijven.

Studie		Geanalyseerde metalen aanwezig in Essure®	Metalen aangetoond in (deel van) weefsel	Analyse methode	Type studie	Aantal deelnemers	Omvang controle groep	Relatie tot Gezondheidsklachten	Opmerkingen
Eerste auteur	Jaar								
Catinon#	2020	Chroom, molybdeen, nikkel, tin, titanium, ijzer, zilver	Chroom, molybdeen, nikkel, tin, titanium, ijzer, zilver	SEM, EDX	Case serie	10	N.v.t.	Niet onderzocht	Alleen metaaldeeltjes werden onderzocht. Geen moleculen zoals metaaloxiden.
Parant*	2020	Chroom, nikkel	Chroom, nikkel	MS	Prospectief cohort	37	N.v.t.	Concentratie van metalen in relatie tot mate van systemische gezondheidsklachten werd onderzocht. Er werd geen relatie gevonden.	
Raison-Peyron	2020	Nikkel	Nikkel	DMG	Prospectief cohort	39	N.v.t.	Relatie tussen Essure® en nikkel sensibilisatie werd onderzocht. Deze werd niet gevonden.	
Aslan†	2022	Nikkel, tin, titanium	Nikkel, tin, titanium	MS	In-vitro	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	
Catinon#	2022	Chroom, nikkel, tin	Chroom, nikkel, tin	MS	Retrospectief cohort	18	N.v.t.	Niet onderzocht	
Parant*	2022	Chroom, nikkel, tin	Chroom, nikkel, tin	MS	Prospectief cohort	131	92	Kon geen relatie worden gevonden.	
Goodwin†	2023	Chroom, molybdeen, nikkel, tin, titanium, ijzer, zilver	Chroom, molybdeen, nikkel, tin, titanium, ijzer, zilver	MS	Pilot case series	4	N.v.t.	Hier werden geen gegevens over verzameld.	

SEM: scanning electron microscopy, EDX: energy-dispersive x-ray, MS: massaspectrometrie, DMG: dimethylglyoxime test

* gelijke auteurslijst en overlappende data

† # overlap in auteurslijst

Schuingedrukte auteurs geven artikelen aan die voor de opdrachtgever aanleiding waren voor dit onderzoek.

Metalen in Essure® en gezondheidsklachten

Een deel van de gezondheidsklachten die vrouwen met Essure® hebben gerapporteerd, werd gezien als mogelijke uiting van een allergische reactie. Daarom werd er in de wetenschappelijke literatuur relatief veel aandacht besteed aan een mogelijk verband tussen Essure® en nikkelallergie. In recent onderzoek is met name aandacht voor het vrijkomen van tin uit Essure® en hoe gezondheidsklachten mogelijk daarmee zouden kunnen samenhangen [4, 18, 19].

Nikkel en nikkelallergie

Zowel grijze als wetenschappelijke literatuur liet zien dat bij de ontwikkeling van Essure® rekening werd gehouden met het vrijkomen van nikkel uit Essure®-sterilisatieveertjes en dit werd gezien als een mogelijke veroorzaker van allergie-gerelateerde gezondheidsklachten onder vrouwen met Essure® [1, 38]. De fase I-onderzoeken naar Essure® lieten echter zien dat in vergelijking met andere nikkel-bevattende implantaten, de hoeveelheid nikkel die van Essure®-sterilisatieveertjes afkomt veel lager is [45].

Er zijn verschillende wetenschappelijke studies uitgevoerd waarin onderzoek werd gedaan naar de relatie tussen nikkel en gezondheidsklachten bij vrouwen met Essure®. In een review van relevante klinische onderzoeken concludeerden Zurawin *et al.* in 2011 dat de incidentie van nikkelallergie zeer klein is (<0,01 procent) onder vrouwen die Essure® geïmplantiseerd hebben gekregen [6]. In deze studie werd geen statistische verhoging gezien in nieuw ontwikkelde allergische huidreacties nadat Essure® werd geïmplantiseerd [6]. Daarnaast konden Siemons *et al.* en Raison-Peyron *et al.* geen relatie aantonen tussen nikkelallergie en gezondheidsklachten die werden toegekend aan Essure® [39, 46].

Het beschikbare onderzoek naar de relatie tussen nikkelallergie en het Essure®-implantaat is omvangrijk en van goede kwaliteit. Het bevat gegevens uit grote klinische- en databasestudies met honderden tot duizenden geïnccludeerde vrouwen. Daarnaast zagen we goed opgezette prospectieve studies van voldoende omvang, specifiek gericht op het onderzoeken van nikkelallergie. Limitaties van deze onderzoeken zaten in de beperkte betrouwbaarheid van de test op nikkelallergie (zogenoemde nikkel-patchtest). Daarbij is de patchtest ontwikkeld om een vermoedelijke allergische huidreactie na huidcontact met nikkel vast te stellen en is het onbekend of de test een goede indicatie geeft over hoe een lichaam reageert als er nikkel in het lichaam geplaatst is, wat het geval is bij een implantaat [47].

Uit de huidige literatuur kan worden samengevat dat de gerapporteerde gezondheidsklachten niet gerelateerd kunnen worden aan nikkelallergie, verergering van nikkelallergie of het nieuw ontstaan van nikkelallergie. Ook de FDA concludeerde dat het bewijs voor een causaal verband tussen Essure® en nikkelallergie beperkt en niet eenduidig is [48]. Initieel was het hebben van een nikkelallergie een contra-indicatie voor het plaatsen van Essure®. In een update van de instructions for use (IFU) van Essure® werd de contra-indicatie nikkelallergie geschrapt, vanwege het gebrek aan een causaal verband tussen nikkelallergie en

Essure[®]-implantatie [6]. De FDA keurde deze aanpassing in de IFU goed in 2011 [39, 49]. Textbox 1 geeft additionele informatie over de IFU.

Textbox 1.

De Europese en Amerikaanse Instructions For Use (IFU) van Essure[®] waren beschikbaar voor dit onderzoek. Alleen in de Amerikaanse IFU werd aangeduid om welke versie van het implantaat het gaat, namelijk ESS305. In beide IFU's werd gewaarschuwd dat de implantatie van Essure[®] een allergische reactie kan veroorzaken in vrouwen die bekend zijn met een overgevoeligheid voor nikkel en titanium. De Amerikaanse IFU betrok hier ook platinum, RVS en PET (polyethyleen teraphthalaat) bij. Daarnaast waarschuwde de Amerikaanse IFU dat sommige vrouwen een allergie voor nikkel of andere metalen kunnen ontwikkelen na Essure[®]-implantatie. Ook beschreef de Amerikaanse IFU dat deze waarschuwingen voor implantatie met Essure[®] in een adviesgesprek tussen de arts en de vrouw besproken moesten worden [38]. De Europese IFU bevatte geen instructies over patiëntenvoorlichting [37].

Mogelijke relatie tussen tin en chroom en gezondheidsklachten bij vrouwen met Essure[®]

De wetenschappelijke literatuur die onderzoek naar het vrijkomen van tin en chroom uit Essure[®] beschrijft, was zeer beperkt. Het aantal publicaties in absolute zin was klein met vier studies. Twee publicaties omschreven deels dezelfde onderzoeksdata [18, 19]. Ook de omvang en kwaliteit van de onderzoeken was beperkt. De publicatie van Catinon *et al.* uit 2022 kende daarnaast grote hiaten in de verzamelde data en verschillen in gebruikte meetmethode, waardoor correcte interpretatie van de resultaten eigenlijk onmogelijk is [4, 50].

Uit het prospectieve histopathologische onderzoek van Parant *et al.* van weefsel verkregen van vrouwen bij wie Essure[®] verwijderd werd kan het volgende opgemaakt worden [18]. Het onderzoek beschreef de analyse van eileiderweefsel en peritoneaal vloeistof (vocht in buikholte) van 131 vrouwen op de aanwezigheid van nikkel, chroom en tin met behulp van massaspectrometrie en vergeleek deze resultaten met metingen in een controle groep [18]. Er werd geen relatie gevonden tussen de concentratie van de metalen in het weefsel en de tijdsduur dat het implantaat in het lichaam zat. Ook kon er geen relatie gevonden worden tussen de concentratie van de metalen in het weefsel en de mate waarin de patiënten last hadden van gezondheidsklachten. De concentraties van nikkel en chroom waren sterk aan elkaar gerelateerd. Ook werd er een afnemende concentratiegradiënt gezien over toenemende afstand tot het implantaat. Daarmee suggereerden de auteurs dat de metalen afkomstig waren uit het Essure[®]-implantaat [18].

De gevonden wetenschappelijke literatuur rapporteerden ook over de afgifte van chroom door Essure[®], echter de auteurs gingen daar niet verder op in [18]. Omdat chroom in veel metaallegeringen wordt gebruikt en daarmee ook in metalen implantaten, heeft het RIVM eerder uitgebreid literatuuronderzoek gedaan naar chroom in implantaten. Het rapport uit 2022 liet zien dat er in de huidige wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen zijn dat chroom in medische implantaten tot nadelige gezondheidseffecten leidt [41].

4.1.2 *Verwijdering van Essure®*

De gezondheidsklachten die vrouwen na Essure®-implantatie ervaren kunnen dermate ernstig zijn dat de implantaten verwijderd worden. In de huidige zoekstrategie kwamen 18 artikelen naar voren die verwijdering van Essure®-sterilisatieveertjes beschrijven. Deze artikelen omvatten deels kleinere (<50 deelnemers) en grotere (>50 deelnemers) caseseries en cohort-onderzoeken. Enkele studies vergeleken verschillende operatietechnieken. Daarnaast werd een recent systematisch review hierover gevonden. De grijze literatuur beschrijft informatie van andere overheden en resultaten van enkele Nederlandse onderzoeken. Deze resultaten werden ook teruggevonden in de geanalyseerde wetenschappelijke literatuur. De onderzochte grijze literatuur bevatte geen informatie die afweek van de bevindingen die werden omschreven in de wetenschappelijke literatuur. In deze paragraaf beschrijven we de uitkomsten van die onderzoeken. Hierbij hebben we gefocust op de grotere onderzoeken met >50 deelnemers en de genoemde review.

De onderzoeken richtten zich op één of meer van de volgende onderwerpen:

- Beloop van gezondheidsklachten na verwijdering Essure® [21, 51-53].
- Vergelijking tussen verschillende operatietechnieken [52, 54].
- Complicaties en bevindingen tijdens de operatie [51, 55].

Algemeen

De Amerikaanse IFU beschrijft dat de plaatsing van Essure® in principe onomkeerbaar is [38]. Alleen in het geval van complicaties, klinische indicaties en op verzoek van de vrouw zouden Essure®-sterilisatieveertjes verwijderd kunnen worden. De NVOG heeft eerder aan de IGJ aangegeven dat er tot halverwege 2018 bij zo'n 2231 vrouwen Essure®-implantaten werden verwijderd.

Beloop van gezondheidsklachten na verwijdering Essure®

De wetenschappelijke literatuur toonde dat bij de meerderheid van de patiënten de gezondheidsklachten afnamen na het verwijderen van Essure® [21, 51-53]. Ook wanneer specifiek gekeken werd naar niet-gynaecologische en systemische gezondheidsklachten [56]. Dit was tevens de conclusie van een recent systematisch review [57]. De mate waarin de gezondheidsklachten afnamen, leek afhankelijk te zijn van het type klacht [53]. Gezondheidsklachten betreffende vaginaal bloedverlies en dyspareunie verdwenen in 95 procent van de gevallen, terwijl andere gezondheidsklachten zoals slaapstoornissen, buikpijn en geheugenproblemen niet of beperkt afnamen [53]. Daarnaast speelde tijd een belangrijke rol in het herstel. Het onderzoek met de langste follow-up-periode (2 jaar) meldde ook 2 jaar na verwijdering nog verbetering van gezondheidsklachten [52]. In 15-17 procent van de gevallen ondervond de patiënt slechts beperkte tot geen verbetering van de gezondheidsklachten [21, 52].

De beoordeelde grijze literatuur liet vergelijkbare percentages zien wat betreft het verminderen of verdwijnen van de gezondheidsklachten na het verwijderen van Essure® [58]. Uit de FDA device removal reports bleek dat na verwijdering van Essure® 43 procent van de vrouwen geen

gezondheidsklachten meer had, 45 procent gaf aan dat de gezondheidsklachten deels waren verdwenen en 12 procent merkte geen verbetering [59]. Uit Nederlands vragenlijstonderzoek onder bijna 1.600 patiënten bleek dat de gezondheidsklachten bij 87 procent van de vrouwen verminderd waren 3 maanden na het verwijderen van Essure® en dat de resultaten 12 maanden na verwijdering verder waren verbeterd [23, 60].

Vergelijking tussen verschillende operatietechnieken

De IFU's beschreven verschillende mogelijkheden om Essure® te verwijderen [37, 38]. Binnen zeven weken na plaatsing kon hysteroscopie gebruikt worden om Essure® zonder operatie te verwijderen. Na het ingroeien van Essure® werd een operatie noodzakelijk om de sterilisatieveertjes te verwijderen. Mogelijkheden die werden omschreven waren het opensnijden van de eileiders, waarna de Essure®-sterilisatieveertjes voorzichtig verwijderd konden worden. Een andere optie was het verwijderen van de complete eileiders, inclusief Essure®-sterilisatieveertjes (salpingectomie). Daarnaast werd aangegeven dat het in sommige gevallen nodig zou zijn dat ook (een deel van) de baarmoeder verwijderd werd (cornulectomie of hysterectomie) [38]. Deze operaties konden minimaal invasief uitgevoerd worden, laparoscopisch dan wel vaginaal, tenzij dit wegens patiëntspecifieke redenen niet mogelijk was [52].

Jegaden *et al.* en Cho *et al.* onderzochten of er een verschil was in complicatierisico en uitkomst van de operatie na hysterectomie of salpingectomie [52, 54]. Beide onderzoeken vonden geen verschil in mate of ernst van complicaties tussen de twee benaderingen. Tevens vonden zij een vergelijkbare mate van afname van gezondheidsklachten [52, 54]. Complicatie risico bij het verwijderen van Essure® werd beschreven als 'laag' (1,6 tot 3,9 procent) en de ernst als 'gering', ongeacht de gekozen operatieve aanpak [51, 52, 55].

Complicaties en bevindingen tijdens de operatie

Artikelen van Horsten *et al.* en Antoun *et al.* beschreven de lokale anatomie die aangetroffen werd tijdens operaties om Essure® te verwijderen [51, 55]. Horsten *et al.* beschreef een Nederlands retrospectief cohort-onderzoek onder 274 patiënten. Bij 22,8 procent van de patiënten werden afwijkingen gezien aan de eileiders. Onder andere werd in 15,4 procent van de patiënten gezien wat de auteurs omschrijven als het 'kippenvleugenteken'. Hierbij vouwde de eileider over het meest distale deel van het Essure®-implantaat [55]. Verder werd in 1,9 procent van de patiënten gedeeltelijke perforatie van de eileider gezien en in 0,2 procent (n=1) van de patiënten een perforatie met migratie van het Essure®-implantaat [55]. In de studie van Antoun *et al.* werden 1087 vrouwen geïncludeerd die Essure®-implantaten kregen [51]. Bij 61 van de 1.087 patiënten werden de implantaten later verwijderd. Van deze 61 patiënten werd in 93 procent correct gesitueerde Essure®-implantaten aangetroffen tijdens de verwijderingsoperatie. Bij 7 procent werd een perforatie van een eileider gezien [51]. De FDA rapporteerde in 10 procent van de device removal reports complicaties van de verwijdering, zoals breken of verplaatsen van Essure®-sterilisatieveertjes, het achterblijven van fragmenten, bloedingen en baarmoeder- of eileiderperforaties [59].

4.2 Duiding

Om de bevindingen uit het literatuuronderzoek te duiden hebben we de resultaten voorgelegd aan twee gynaecologen van de NVOG, twee chemici en een toxicoloog van het RIVM.

4.2.1 *Perspectieven klinisch experts*

Relatie gezondheidsklachten en Essure®

De geïnterviewde gynaecologen gaven aan dat het erg moeilijk te bepalen is welke van de gerapporteerde gezondheidsklachten bij vrouwen met een Essure®-implantaat daadwerkelijk gerelateerd zijn aan Essure® en welke niet. In het geval van acute pijnklachten is er een duidelijk verband met perforatie van de eileider tijdens de plaatsing van Essure®. Voor de overige gezondheidsklachten is er nog geen pathologisch mechanisme gevonden dat een relatie tussen klacht en implantaat kan verklaren. Veel vrouwen geven zelf ook aan dat er meerdere oorzaken zijn die de gezondheidsklachten zouden kunnen verklaren. Sommige gezondheidsklachten, zoals vermoeidheid, lijken bijvoorbeeld op overgangsklachten. Ook werd genoemd dat deze gezondheidsklachten parallellen vertonen met gezondheidsklachten die gerapporteerd worden in verband met andere implantaten, zoals silicone borstimplantaten en dermale fillers.

Metaal toxiciteit en gezondheidsklachten

De gynaecologen achtten het onwaarschijnlijk dat de oorzaak van de gerapporteerde gezondheidsklachten te vinden is in metaal toxiciteit. Wat Essure® anders maakt dan andere implantaten is het gebruik van verschillende metaallegeringen in één implantaat. Dit maakt volgens hen van Essure® een potentieel galvanisch element³ dat in het lichaam wordt ingebracht. Het is volgens de gynaecologen nooit onderzocht of een galvanisch element specifieke gezondheidsklachten kan veroorzaken.

Verwijdering van Essure®

De gynaecologen gaven aan dat in de klinische praktijk de keuze om Essure® wel of niet te verwijderen een keuze is die met iedere patiënt individueel gemaakt wordt. Hierbij gaat het niet alleen om de ernst van de gezondheidsklachten of hoe waarschijnlijk het is dat de gezondheidsklachten samenhangen met het implantaat. Het is een belangrijke afweging of de risico's van de operatie opwegen tegen de wens van de patiënt en de beoogde gezondheidswinst. Omdat het verwijderen van Essure® een relatief kleine ingreep is, wordt hier doorgaans laagdrempelig tot overgegaan.

De gynaecologen beschreven dat er in Nederland veel ervaring is met het verwijderen van Essure®-sterilisatieveertjes. Naar schatting werd tot nu toe bij ruim 4.000 patiënten Essure® verwijderd. Zoals de bedoeling is, zijn de sterilisatieveertjes doorgaans helemaal vergroeid met de eileiders. Hierdoor moeten in nagenoeg alle gevallen de eileiders inclusief Essure®-sterilisatieveertjes verwijderd worden, en in zeldzame gevallen (een deel van) de baarmoeder met eileiders.

³ Galvanisch element is een elektrochemische stroombron; door een chemische reactie tussen de metalen en opgeloste stoffen in de omgeving ontstaat een potentiaal verschil tussen de metalen.

Ingaande op de chirurgische aanpak van het verwijderen van Essure[®]-implantaten werd de gynaecologen gevraagd hoe zij dit aanpakken en hoe de praktijk in Nederland zich verhoudt tot andere landen. Daarop vertelden zij dat in Nederland en veel andere landen de voorkeur wordt gegeven aan een zo minimaal invasief mogelijke aanpak. Hierbij worden enkel de eileiders met de Essure[®]-implantaten verwijderd en wordt met behulp van diathermie⁴ het proximale deel van het implantaat uit de baarmoederwand verwijderd. Met deze methode blijft de baarmoeder nagenoeg intact en treedt er minimaal bloedverlies op. In de VS wordt doorgaans ook een deel van de baarmoeder verwijderd (cornulectomie) en regelmatig de gehele baarmoeder. Omdat de baarmoeder een zeer sterk doorbloed orgaan is en dit een uitgebreidere operatie betreft, zijn de risico's bij dergelijke ingrepen aanzienlijk groter. Volgens de gynaecologen zijn er geen aanwijzingen dat de invasievere aanpak in de VS betere resultaten geeft wat betreft het verminderen van de gezondheidsklachten. Verder gaven zij hierbij aan dat er overtuigend bewijs nodig is, dat aantoont dat een drastischer operatieve ingreep noodzakelijk is voor de patiënt, omdat het verwijderen van een baarmoeder een enorme impact heeft op een vrouw.

Wat de gynaecologen belangrijk vonden om mee te geven, waren enkele observaties die zij deden tijdens het verwijderen van Essure[®]-implantaten. Ze zien regelmatig dat er verkalking⁵ van de veertjes is opgetreden. Op een deel van de Essure[®], en in sommige gevallen op het hele implantaat, is dan een witte harde aanslag te zien. Als het hele implantaat is aangedaan, voelt deze aan als een 'keiharde spijker'. Ons literatuuronderzoek heeft buiten het casereport van de gynaecologen zelf [61] hierover geen gegevens opgeleverd. Daarnaast wordt vaak gezien dat de Essure[®]-implantaten uit elkaar vallen tijdens het verwijderen. De verschillende onderdelen breken los. Daarom moet tijdens de operatie heel goed worden nagegaan of alle onderdelen (zoals de kleine platina-iridiummarkers) verwijderd zijn. Een complicerende factor hierbij is dat er verschillende versies van het implantaat op de markt zijn geweest (ESS205 en ESS305). Welke onderdelen makkelijk losraken, verschilt per versie van het implantaat. Dit moet in acht worden genomen tijdens het verwijderen van het implantaat.

Overige ontwikkelingen

De gynaecologen werd tevens gevraagd of zij de ontwikkelingen konden beschrijven die zij in de kliniek hebben gemerkt. Ze merkten verschillende aspecten op. Allereerst zagen zij over de jaren heen een verschuiving in aard van de gezondheidsklachten. Tegenwoordig komen minder patiënten met pijnklachten op het spreekuur en meer patiënten met algemene lichamelijke gezondheidsklachten zoals moeheid of een zwaar hoofd, terwijl dit 6 tot 8 jaar geleden omgekeerd was. Ook is het aantal vrouwen dat Essure[®] laat verwijderen drastisch afgenomen. In de piekjaren na 2016 hielden 120 gynaecologen die opgeleid waren om Essure[®] te verwijderen, zich hier actief mee bezig. Nu zijn dit nog ongeveer 10 artsen in Nederland. Eén van de geïnterviewde gynaecologen gaf aan in de hoogtijdagen 3 tot 4 patiënten per week te

⁴ Diathermie is een vorm van elektrochirurgie waarbij weefsel tegelijk doorgenomen en gecoaguleerd wordt en er minimaal bloedverlies optreedt.

⁵ Laboratoriumanalyse in opdracht van een van de gynaecologen heeft aangetoond dat het om calciumcarbonaat gaat.

hebben behandeld. Tegenwoordig zijn dat er nog 4 tot 5 patiënten per 2 maanden.

Perspectieven chemici en toxicoloog

De chemici en toxicoloog werd gevraagd om allereerst een inschatting te geven op basis van hun kennis en expertise over de mate van risico's op toxische effecten van metalen uit Essure[®]. Daarnaast hebben we twee aspecten die uit het literatuuronderzoek en de interviews met de gynaecologen naar voren kwamen aan hen voorgelegd. Dit betrof ten eerste de hypothese dat er mogelijk organotinverbindingen ontstaan uit tin afkomstig van Essure[®] [4]. En ten tweede de observaties van de gynaecologen betreffende corrosie en de structurele integriteit van Essure[®] bij het verwijderen.

De chemici en toxicoloog gaven aan dat ieder metaal dat in het lichaam wordt gebracht in enige mate metaaldeeltjes en metaaloxiden zal afgeven. De metalen die verwerkt zijn in Essure[®] komen veelvuldig voor in andere implantaten, gebruiksvoorwerpen en het milieu. Dit in combinatie met de zeer geringe omvang van Essure[®] maakt dat het erg onwaarschijnlijk is dat het genoeg metalen kan afgeven om toxiciteit en dus gezondheidsklachten te kunnen veroorzaken.

Organotin hypothese

Catinon *et al.* suggereerden dat de gemelde gezondheidsklachten bij Essure[®] lijken op de gezondheidsklachten die ontstaan bij blootstelling aan sommige toxische organotinverbindingen [4]. Voorwaarde voor deze hypothese is echter dat er zich in het menselijk lichaam organotinverbindingen moeten kunnen vormen. De chemici omschreven dat er verschillende vormen van organotinverbindingen bestaan, die verschillen van zeer toxisch (met name de tributyl- en triphenyltinverbindingen), tot nauwelijks toxisch (mono-, di- of tetraorganotinverbindingen) [62]. Verder beschreven ze dat organotinverbindingen niet van nature in het milieu terug te vinden zijn, en dat er geen aanwijzingen zijn die duiden op de mogelijke vorming van organotinverbindingen in het menselijk lichaam of de natuur.

Voor de vorming van organotinverbindingen zijn namelijk extreme en specifieke condities vereist (temperatuur, pH, specifieke reagentia), die in het menselijk lichaam niet aanwezig zijn [63]. De chemici achten het daarom zeer onwaarschijnlijk dat zich organotinverbindingen kunnen vormen in het menselijk lichaam. De kans dat organotinverbindingen een mogelijke oorzaak van de gezondheidsklachten zouden kunnen zijn, is daarom zeer gering.

Corrosie en structurele integriteit van Essure[®]

De chemici gaven aan dat het menselijk lichaam een waterige omgeving is met veel opgeloste zouten. Dit vormt een reactief milieu waarin metalen zullen corroderen (roesten). In welke mate een metaal(legering) zal corroderen, verschilt per legering. RVS (316L) en nitinol zijn zeer resistent tegen corrosie terwijl zilvertin soldeer bekendstaat als zeer corrosiegevoelig. De corrosiegevoeligheid van zilvertin hangt ook sterk af van de manier waarop het verwerkt is (bijvoorbeeld hoe snel het afkoelt na verhitting, het gas in de omgeving tijdens afkoelen) [64].

Het verbaasden de chemici niet dat verschillende wetenschappelijke onderzoeken corrosie en het mogelijk uit elkaar vallen van de zilvertinsoldeerverbinding rapporteerden [42, 44]. Zij achtten het ook zeer plausibel dat de observaties over het uit elkaar vallen van Essure® tijdens verwijdering hiermee samenhangen [51, 55].

5 Samenvatting en conclusie

5.1 Samenvatting

Dit rapport omschrijft een literatuuronderzoek naar de veiligheid en mogelijke risico's van potentieel toxische metalen uit Essure[®]-implantaten. Het doel van dit onderzoek was om op basis van de literatuur inzicht te krijgen in de veiligheid en risico's van potentieel toxische metalen afkomstig uit Essure[®]-sterilisatieveertjes.

Uit de voor dit onderzoek beoordeelde grijze en wetenschappelijke literatuur en gevoerde gesprekken met gynaecologen, chemici en een toxicoloog kwamen de volgende kernbevindingen naar voren:

Potentieel toxische metalen en gezondheidsklachten

- Het aantal gevonden studies in wetenschappelijke en grijze literatuur was beperkt. Over een deel van de metalen aanwezig in Essure[®] zijn geen artikelen gevonden. Daarnaast was de kwaliteit en de omvang van de gevonden onderzoeken matig. Resultaten moeten daarom met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.
- Chroom, molybdeen, nikkel, tin, titanium, ijzer en zilver zijn in de wetenschappelijke literatuur beschreven en aangetoond in weefsel bij vrouwen met Essure[®], waarvan nikkel het meest uitgebreid is onderzocht.
- Ieder metaal dat in het lichaam wordt gebracht, kan metaaldeeltjes en/of oxiden afgeven aan omringend weefsel. De metalen die in Essure[®] verwerkt zijn, komen veelvuldig voor in andere implantaten, het milieu en gebruiksvoorwerpen. Dit in combinatie met de kleine omvang van Essure[®] maakt het zeer onwaarschijnlijk dat deze gezondheidsklachten kunnen veroorzaken.
- In de wetenschappelijke en grijze literatuur zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verband tussen de gezondheidsklachten en het hebben of ontwikkelen van een nikkelallergie, of voor een algemeen verhoogd gezondheidsrisico door metalen die uit Essure[®] afkomstig zijn.
- Gynaecologen, chemici en een toxicoloog vermoedden geen relatie tussen de gezondheidsklachten die vrouwen rapporteren en mogelijke metaal toxiciteit.

Het verwijderen van Essure[®]

- Gynaecologen gaven aan dat uit de praktijk blijkt dat verwijdering van Essure[®] helpt om de gezondheidsklachten weg te nemen of te verminderen.
- Uit wetenschappelijke en grijze literatuur bleek dat verschillende operatietechnieken voor het verwijderen van Essure[®] vergelijkbare resultaten geven wat betreft het verminderen van gezondheidsklachten.
- In Nederland wordt de voorkeur gegeven aan het verwijderen van de eileiders met de Essure[®]-sterilisatieveertjes. Dit omdat de voordelen van het verwijderen van de gehele baarmoeder nog

niet aangetoond zijn, terwijl de risico's voor de patiënt aanzienlijk groter zijn.

5.2 Conclusie

De huidige wetenschappelijke en grijze literatuur bevatten geen aanwijzingen op verhoogde gezondheidsrisico's door metalen afkomstig uit Essure®. Er zijn grotere studies met een goede studieopzet nodig om een verband tussen metalen uit Essure® en de gezondheidsklachten met meer zekerheid uit te sluiten. Wetenschappelijk onderzoek en geraadpleegde gynaecologen gaven geen doorslaggevende redenen om aan te nemen dat er aanpassingen nodig zijn in de huidige klinische praktijk rond het chirurgisch verwijderen van Essure®. Het blijft voornamelijk onbekend wat de oorzaak van gezondheidsklachten bij vrouwen met Essure® is. Er lopen nog verschillende internationale onderzoeken die mogelijk nieuwe inzichten gaan verschaffen.

6 Referenties

1. van Drongelen, A.W., et al., *Analysis of complaints in the Netherlands on Essure®- Health problems following a non-surgical sterilization procedure for women*. 2016, National Institute for Public Health and the Environment.
2. FDA. *Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new steps to strengthen the long-term safety oversight of the Essure device following discontinuation of its U.S. sales*. 3-4-2023; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-new-steps-strengthen-long-term-safety-oversight-essure>.
3. The Washington Post. *FDA to review safety of controversial women's sterilization device*. 3-4-2023; Available from: https://www.washingtonpost.com/national/health-science/fda-to-review-safety-of-controversial-womens-sterilization-device/2015/09/21/472aecb2-5b20-11e5-8e9e-dce8a2a2a679_story.html?utm_term=.1ca80ec6a889&itid=ik_inline_manual_13.
4. Catinon, M., et al., *Confirmation of the systematic presence of tin particles in fallopian tubes or uterine horns of Essure implant explanted patients: A study of 18 cases with the same pathological process*. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2022. **69**.
5. Al-Safi, Z., et al., *Nickel hypersensitivity associated with an intratubal microinsert system*. *Obstet Gynecol*, 2011. **117**(2 Pt 2): p. 461-462.
6. Zurawin, R.K. and J.L. Zurawin, *Adverse Events Due to Suspected Nickel Hypersensitivity in Patients with Essure Micro-Inserts*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2011. **18**(4): p. 475-482.
7. Bibas, N., et al., *Nickel-induced systemic contact dermatitis and intratubal implants: the baboon syndrome revisited*. *Dermatitis*, 2013. **24**(1): p. 35-6.
8. Beckwith, A.W., *Persistent pain after hysteroscopic sterilization with microinserts*. *Obstet Gynecol*, 2008. **111**(2 Pt 2): p. 511-2.
9. Brito, L.G., et al., *Essure Surgical Removal and Subsequent Symptom Resolution: Case Series and Follow-Up Survey*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015. **22**(5): p. 910-3.
10. Kamencic, H., et al., *Does Essure Cause Significant De Novo Pain? A Retrospective Review of Indications for Second Surgeries After Essure Placement*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016. **23**(7): p. 1158-1162.
11. Maassen, L.W., et al., *Intracavitary deposits on Essure(R) hysteroscopic sterilization devices: A case report*. *Case Rep Womens Health*, 2017. **15**: p. 3-5.
12. Rezai, S., et al., *Essure Microinsert Abdominal Migration after Hysteroscopic Tubal Sterilization of an Appropriately Placed Essure Device: Dual Case Reports and Review of the Literature*. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2015. **2015**: p. 402197.

13. Sills, E.S., et al., *Contraceptive failure after hysteroscopic sterilization: Analysis of clinical and demographic data from 103 unplanned pregnancies*. *Obstet Gynecol Sci*, 2015. **58**(6): p. 487-93.
14. Franchini, M., et al., *Essure Permanent Birth Control, Effectiveness and Safety: An Italian 11-Year Survey*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2017. **24**(4): p. 640-645.
15. Fernandez, H., et al., *Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006-2010*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014. **180**: p. 133-7.
16. Ouzounelli, M. and N.L. Reaven, *Essure hysteroscopic sterilization versus interval laparoscopic bilateral tubal ligation: a comparative effectiveness review*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015. **22**(3): p. 342-52.
17. IGJ. *Risico's en veiligheid van Essure*. 23-5-2023; Available from: <https://www.igj.nl/onderwerpen/implantaten/documenten/publicaties/2017/07/11/risicos-en-veiligheid-van-essure>.
18. Parant, F., et al., *Release of metal elements from the Essure implant: A prospective cohort study*. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2022. **273**: p. 20-25.
19. Parant, F., et al., *Potential release of toxic metal elements from Essure® device in symptomatic patients: First results of the French Ablimco cohort*. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2020. **252**: p. 434-438.
20. Chene, G., et al., *Quality of life after laparoscopic removal of Essure((R)) sterilization devices*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*, 2019. **3**: p. 100054.
21. Maassen, L.W., et al., *Removal of Essure Sterilization Devices: A Retrospective Cohort Study in the Netherlands*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019. **26**(6): p. 1056-1062.
22. Miquel, L., et al., *Laparoscopic Essure(R) Device Removal by En Bloc Salpingectomy-Cornuectomy with Intraoperative X-Ray Checking: A Retrospective Cohort Study*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020. **27**(3): p. 697-703.
23. Medisch Contact. *Essure van de Europese markt*. 2017 3-4-2023; Available from: <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/essure-van-de-europese-markt>.
24. *Gemelde gezondheidsklachten over Essure bij MEBI*. 2023, Meldpunt en Expertisecentrum Bijwerkingen Implantaten, RIVM.
25. Al-Safi, Z.A., et al., *Analysis of adverse events with essure hysteroscopic sterilization reported to the manufacturer and user facility device experience database*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2013. **20**(6): p. 825-829.
26. Chudnoff, S.G., J.E. Nichols, and M. Levie, *Hysteroscopic Essure Inserts for Permanent Contraception: Extended Follow-Up Results of a Phase III Multicenter International Study*. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2015. **22**(6): p. 951-960.

27. Tjongerschans ziekenhuis Heerenveen. *Informatie voor vrouwen die overwegen Essure veertjes te laten verwijderen*. 3-4-2023; Available from: <https://www.tjongerschans.nl/files/2/6/7/8/Informatie%20voor%20vrouwen%20die%20overwegen%20Essure%20veertjes%20te%20laten%20verwijderen.pdf>.
28. FDA. *2015 Meeting Materials of the Obstetrics and Gynecology Devices Panel*. 26-7-2023; Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170722212955/https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/ucm463457.htm>.
29. FDA. *522 Postmarket Surveillance Studies Database*. 12-2-2024; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pss.cfm?t_id=356&c_id=3854.
30. FDA. *Essure Permanent Birth Control*. 3-4-2023; Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/essure-permanent-birth-control>.
31. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 23-8-2023; Available from: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/surveillance-de-limplant-de-sterilisation-definitive-essure/retour-sur-les-dates-cles-de-la-surveillance-renforcee-en-france-et-a-linternational>.
32. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Comité Évaluation du rapport bénéfice/risque du dispositif médical ESSURE*. 23-8-2023; Available from: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-evaluation-du-rapport-benefice-risque-du-dispositif-medical-essure>.
33. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Dispositif médical Essure - Synthèse des données disponibles à l'ANSM*. 23-8-2023; Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/16/114c59313992db5144689be838ed5a36-1.pdf>.
34. Ministère de la Santé et de la Prévention. *Comité de suivi des femmes porteuses du dispositif de stérilisation définitive ESSURE – Présentation du plan d'actions*. 23-8-2023; Available from: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/comite-de-suivi-des-femmes-porteuses-du-dispositif-de-sterilisation-definitive>.
35. Légifrance. *Arrêté du 14 décembre 2018 limitant la pratique de l'acte d'explantation de dispositifs pour stérilisation tubaire à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique*. 23-8-2023; Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037823432>.

36. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Déploiement du registre de pratiques Essure depuis le 1er avril 2023*. 23-8-2023; Available from: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/surveillance-de-limplant-de-sterilisation-definitive-essure/registre-national-de-pratiques-essure>.
37. Bayer, *Essure Instructions For Use (EU/NL)*. 2015.
38. Bayer, *Essure Instructions For Use (USA)*. Consulted Feb 2023.
39. Siemons, S., M. Vleugels, and H. van Eindhoven, *Evaluation of Nickel Allergic Reactions to the Essure Micro Insert: Theoretical Risk or Daily Practice?* Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2017. **24**(1): p. 140-144.
40. Kornik, R. and K.A. Zug, *Nickel*. DERM, 2008. **19**(1): p. 3-8.
41. de Leeuw, V.C., et al., *Chroom-6 en medische implantaten*. 2022, National Institute for Public Health and the Environment.
42. Aslan, C. and J.L. Gilbert, *In Vitro Corrosion Assessment of the Essure® Medical Device in Saline, Simulated Inflammatory Solution and Neutral Buffered Formalin*. Acta Biomaterialia, 2022. **147**: p. 414-426.
43. Goodwin, C., C. Aslan, and J.L. Gilbert, *Retrieval analysis of the Essure® micro insert female sterilization implant: Methods for metal ion and microscopic analysis*. Acta Biomaterialia, 2023. **162**: p. 312-323.
44. Catinon, M., et al., *Identification of inorganic particles resulting from degradation of ESSURE® implants: Study of 10 cases*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2020. **250**: p. 162-170.
45. The Washington Post. *The controversy over Essure, the only permanent female contraceptive device*. 3-4-2023; Available from: <https://www.washingtonpost.com/sf/style/2017/07/26/essure/>.
46. Raison-Peyron, N., et al., *Are Adverse Events Attributed to Essure Associated with Nickel Sensitization? Dermatitis*, 2020. **31**(2): p. 122-127.
47. Devos, S.A. and P.G.M. Van der Valk, *Epicutaneous patch testing*. European Journal of Dermatology, 2002. **12**(5): p. 506-14.
48. FDA, *Biological Responses to Metal Implants*. 2019.
49. newswire, G., <https://www.globenewswire.com/news-release/2011/08/04/453229/228677/en/Conceptus-R-Announces-FDA-Approval-to-Remove-Nickel-Contraindication-From-the-Essure-Procedure-Instructions.html>. 2011.
50. Catinon, M., et al., *Corrigendum to "Confirmation of the systematic presence of tin particles in fallopian tubes or uterine horns of Essure implant explanted patients: A study of 18 cases with the same pathological process" (Journal of Trace Elements in Medicine and Biology (2022) 69, (S0946672X21001814), (10.1016/j.jtemb.2021.126891))*. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2022. **72**.
51. Antoun, L., et al., *Laparoscopic removal of Essure device techniques, perioperative findings and evaluation of patient's satisfaction: A case series*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2023. **52**(5): p. 102567.

52. Jegaden, M., et al., *Surgical removal of essure® micro inserts by vaginal hysterectomy or laparoscopic salpingectomy with cornuectomy: Case series and follow up survey about device-attributed symptoms resolution*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020. **49**(8): p. 101781.
53. Leleu, A., et al., *Symptom related to Essure(R) and evolution after removal: Outcomes of retrospective cohort*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021. **50**(3): p. 101836.
54. Cho, Y.K., et al., *Essure Removal via Salpingectomy with Cornual Resection vs. Total Laparoscopic Hysterectomy-A Case Series*. Obstetrics and Gynecology, 2019. **133**(SUPPL 1).
55. Horsten, D.L., et al., *Perioperative findings and complications in Essure(R) removal surgery*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021. **263**: p. 1-6.
56. Merviel, P., et al., *Assessment of non-gynecological symptoms before and after removal of the Essure® sterilization device: A 6-month follow-up study*. Minerva Ginecologica, 2019. **71**(6): p. 404-411.
57. Miguet-Bensouda, C., et al., *Clinical improvement after Essure® devices removal: a systematic review*. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2023. **28**(4): p. 238-248.
58. Maxima Medisch Centrum. *Essure verwijderen*. 3-4-2023; Available from: <https://www.mmc.nl/gynaecologie/aandoeningen-en-behandelingen/essure-sterilisatie/>.
59. FDA. *Problems Reported with Essure*. 3-4-2023; Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/essure-permanent-birth-control/problems-reported-essure>.
60. Coolen, A.-L., R. Vermeulen, and S. Dedden, *Bas Veersema over sterilisatie*, in *Verlossende Woorden*. 2023, Orly Media.
61. Maassen, L.W., et al., *Intracavitary deposits on Essure® hysteroscopic sterilization devices: A case report*. Case Reports in Women's Health, 2017. **15**: p. 3-5.
62. Gajda, T. and A. Jancsó, *Organotins. formation, use, speciation, and toxicology*. Organometallics in Environment and Toxicology, 2010. **7**: p. 111-151.
63. Wang, J., et al., *Synthesis and in vitro cytotoxicity study of three di-organotin(IV) Schiff base di-acylhydrazone complexes*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2022. **236**: p. 111983.
64. Li, S., et al., *Corrosion behavior of Sn-based lead-free solder alloys: a review*. Journal of Materials Science: Materials in Electronics, 2020. **31**(12): p. 9076-9090.

Annex 1 Zoekstrategie literatuuronderzoek

Nummer	Zoekterm(en) in Engelse taal	Aantal hits
#1	'tubal occlusion insert'/exp/mj OR 'tubal occlusion insert'/exp/dv_am	248
#2	'fallopian tube microinsert*':ti,ab OR 'fallopian tube occlusion insert*':ti,ab OR 'tubal occlusion microinsert*':ti,ab	6
#3	'essure*':ti	555
#4	#1 OR #2 OR #3	579
#5	'metal'/exp/mj OR 'metal*':ti OR 'nickel*':ti OR 'chromium*':ti OR tin:ti	1015992
#6	'metal allergy'/exp/mj	1102
#7	'adverse event'/exp OR 'adverse event*':ti,ab OR 'adverse effect*':ti,ab OR 'adverse reaction*':ti,ab OR 'health*':ti	2682204
#8	'side effect'/exp OR 'side effect*':ti,ab	1015805
#9	'women`s health'/exp	34241
#10	'health'/exp/mj	308356
#11	'device safety'/exp	21910
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	4245552
#13	#4 AND #12	170
#14	('essure*' NEAR/4 'remov*'):ti,ab	124
#15	#13 OR #14	252

Annex 2 Zoekstrategie LexisNexis

Zoekterm(en)	Uitsluiten	Filter	Datum
Essure	'pr essure'	Alleen Nederlandstalige publicaties	20-4-2023
Essure	'pr essure'	Alleen Engelstalige publicaties	9-5-2023
Essure	'pr essure'	Alleen Engelstalige publicaties uit Europa	23-5-2023
Essure AND (metal OR tin OR nitinol OR nickel)	'pr essure'	Alleen Engelstalige publicaties	23-5-2023
Essure AND removal	'pr essure'	Alleen Engelstalige publicaties	23-5-2023

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

juni 2024

De zorg voor morgen
begint vandaag