

**dr. Eugène van Puijenbroek**  
arts-klinisch farmacoloog, hoofd  
Analyse-afdeling Lareb

**drs. Monique Verduijn**  
apotheker en senior wetenschap-  
pelijk medewerker van afdeling  
Richtlijnontwikkeling en Weten-  
schap NHG

**drs. Miranda Kurver**  
huisarts en wetenschappelijk me-  
dewerker afdeling Richtlijnontwik-  
keling en Wetenschap NHG

**dr. Agnes Kant**  
epidemioloog en directeur Lareb

ARTSEN EN LAREB MOETEN SAMEN ALERT ZIJN

# Leren van Diane-35

Artsen hebben niet alle sterfgevallen na gebruik van Diane-35 gemeld bij Lareb. Maar het bijwerkingencentrum had zelf ook proactiever kunnen zijn. Lareb en NHG blikken terug.

**B**egin dit jaar zorgde een aantal meldingen van overlijden na trombose bij het gebruik van Diane-35 (cyproteron/ethinylestradiol) in Frankrijk voor veel ophef. Het nieuws waaide snel over naar Nederland, waarna het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb begin februari een melding ontving over een jonge vrouw die een longembolie kreeg tijdens het gebruik van deze pil en hieraan overleed. Ook dit tragische overlijden kreeg veel aandacht van de media. Vervolgens liep het aantal meldingen bij Lareb over cyproteron/ethinylestradiol snel op. Voor februari van dit jaar betroffen slechts 8 van de 233 meldingen een trombose of longembolie, na de media-aandacht 301 van de 388, waaron-

der alle meldingen van overlijden.<sup>1</sup> Vaak ging het overigens om bijwerkingen die in het verleden zijn opgetreden, maar niet eerder bij Lareb waren gemeld. Nu de ophef enigszins is geluwd en Lareb een analyse van de ontvangen meldingen heeft afgerond, is het goed om de belangrijkste feiten en bevindingen op een rij te zetten. En vooral: er lering uit te trekken.

## Volg de richtlijnen

De afgelopen jaren is er steeds meer consistent bewijs gekomen over het extra trombose- en trombose-gevaar van Diane-35 en de beperkte voordelen ervan ten opzichte van de tweedegeneratie-anticonceptiva. De NHG-Standaard Acne voor huisartsen uit 2007 stelt dat Diane-35 niet duidelijk effectiever is bij acne dan andere orale anticonceptiva.

Uit oogpunt van veiligheid – een kleinere kans op trombose – bestaat de eerstekeusbehandeling van acne bij

vrouwen die tevens anticonceptie willen, volgens deze richtlijn uit de combinatiepil met levonorgestrel en 30 microgram ethinylestradiol (tweedegeneratiepil).<sup>2</sup> Deze voorkeur is in overeenstemming met de NHG-Standaard Anticonceptie uit 2011.<sup>3</sup>

De Richtlijn Acneïforme Dermatosen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) heeft in augustus 2013 de paragraaf hormonale behandeling geherformuleerd en adviseert niet langer het gebruik van cyproteron/ethinylestradiol als eerste keus.<sup>4</sup>

De meldingen in Frankrijk zorgden voor een Europees onderzoek en herbeoordeling door het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), de adviescommissie van de European Medicines Agency (EMA). Na deze evaluatie adviseerde de PRAC om de indicatie van cyproteron/ethinylestradiol verder aan te scherpen. Het middel mag voortaan alleen worden gebruikt voor de behandeling van acne als lokale therapie of systemische antibioticabehandeling heeft gefaald.

## Geef heldere informatie

Van de bij Lareb gemelde bijwerkingen op cyproteron/ethinylestradiol werd 31 keer vermeld dat de symptomen en de

Een jonge vrouw  
overleed aan  
een longembolie



associatie met gebruik van dit middel door gebruikster of zorgverlener niet tijdig onderkend werden.

Navraag in de praktijk leert dat huisartsen soms geconfronteerd worden met (herhaal)recepten van cyproteron, gestart door dermatologen. Daarnaast komen vrouwen op het spreekuur met informatie van websites en discussiefora op internet waar van alles wordt geroepen dat strijdig is met de huidige richtlijnen en met het Europese advies van de PRAC. Ga daarom bij het voorschrijven van geneesmiddelen eerst het gesprek aan over welke pil de patiënte wil en waarom, en geef daarbij

## Informatie op discussiefora is strijdig met de richtlijnen

onafhankelijke en heldere informatie. Dat vergroot de kans dat arts en gebruiker mogelijke bijwerkingen tijdig zullen herkennen.

Inmiddels heeft de EMA maatregelen aanbevolen om de kennis over risico's op trombo-embolieën te vergroten en de symptomen sneller te herkennen. Naast een brief voor artsen en apothekers wordt aanbevolen extra voorlichtingsmateriaal te ontwikkelen. Een prima initiatief, dat zich overigens niet mag beperken tot cyproteron/ethinylestradiol. Het risico van trombo-embolieën is immers ook verhoogd bij gebruik van de derde- en vierdegeneratie-anticonceptiva. Huisartsen hebben overigens al helder voorlichtingsmateriaal voor patiënten over deze specifieke bijwerking op hun

## Artsen moeten ook reeds bekende bijwerkingen melden

onafhankelijke publiekswaarschuwing Thuisarts.nl onder 'Vragen over Diane 35' en 'Ik wil een nieuwe derde generatie pil gaan gebruiken' Deze website heeft helaas minder middelen om een tegenwicht te bieden aan de gesponsorde varianten.

### Gezamenlijke verantwoordelijkheid

Veruit de meeste meldingen op cyproteron/ethinylestradiol waren afkomstig van gebruiksters of nabestaanden. Terwijl het melden van ernstige bijwerkingen verplicht is voor artsen en apothekers,<sup>5</sup> Wellicht was men zich

### RISICO

De combinatie cyproteron/ethinylestradiol is in Nederland sinds 1987 op de markt. Het is geregistreerd voor de behandeling van acne, seborroe of licht hirsutisme bij vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd, wanneer hormonale behandeling noodzakelijk geacht wordt. Het verhoogde risico op trombose en embolie is bekend. In de productinformatie en bijsluiters staat dat het risico op trombo-embolische complicaties vergelijkbaar is met dat van derde- en vierde generatie-anticonceptiva.<sup>3</sup> Het risico is in absolute zin laag, maar duidelijk verhoogd ten opzichte van de veiligere tweedegeneratie-anticonceptiva.

hiervan onvoldoende bewust, maar bovendien staan zorgverleners onder grote werkdruk. Tijd voor het invullen van een apart uitgebreid meldformulier, dat niet in hun informatiesysteem geïntegreerd is, ontbreekt vaak. Maar ook Lareb zelf heeft onvoldoende uitgedragen ook bekende bijwerkingen te willen ontvangen, en daarmee misschien te weinig gedaan om het optreden daarvan inzichtelijk te krijgen.

Het is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van overheid, Lareb, zorgverleners, fabrikanten en patiënten om mogelijke risico's zoveel mogelijk te beperken. Lareb zal zich naast het opsporen van nieuwe bijwerkingen, nog meer moeten richten op en inzicht verschaffen in het optreden van ernstige bekende bijwerkingen in de praktijk. Om het melden makkelijker te maken wordt gewerkt aan de mogelijkheid rechtstreeks te melden vanuit de informatiesystemen.

De zorgverlener moet samen met de individuele patiënt afwegen of het verantwoord is een middel voor te schrijven, en de mogelijke risico's bespreken, zodat beiden alert kunnen zijn op mogelijke bijwerkingen. Onafhankelijke, heldere en ook voor de patiënt begrijpelijke informatie is daarbij noodzakelijk. Tot slot is het van belang dat artsen vermoede bijwerkingen die zij in de praktijk zien melden, ook als dat reeds bekende, maar ernstige bijwerkingen zijn.

Risicoloos voorschrijven is helaas niet mogelijk, risicomijdend voorschrijven wel.

### contact

e.vanpuijenbroek@lareb.nl  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

### web

De voetnoten en eerdere berichtgeving over Diane-35 vindt u bij dit artikel op medischcontact.nl.

### GEEN HUISARTSENWERK

De meeste patiënten die de huisartsenpost (HAP) bezoeken, doen dat vanwege ongerustheid. Niks mis mee en bij uitstek het werkterrein van de huisarts. Toch heeft mijn werk op de HAP niets te maken met mijn echte baan als huisarts overdag. Ondanks het feit dat het prettig is er collega's te ontmoeten en even bij te praten, ervaar ik mijn werk daar als brandjes blussen, als dweilen met de kraan open en vooral als lopendebandwerk.

Ik kan het wel, hoor, lopendebandwerk. Heb ik vroeger afgekeken van een huisarts van de oude stempel. Mijn record staat op veertien patiënten in een uur. Om dit als moyenne te benaderen, moet je openingszinnen gebruiken als: 'o, ik zie het al, houdt uw jas maar aan', 'het heerst', 'dat ziet er niet best uit, ik bel gelijk de specialist', 'dat zit aardig tegen een longontsteking aan, hier is een receptje penicilline', 'loopt u maar gelijk mee naar de onderzoeksbank' en 'hou maar aan hoor, ik hoor het net zo goed door uw blouse heen'.

Laten we eerlijk zijn: het productiewerk op de HAP heeft niets met huisartsgeneeskunde te maken. Aan bijna alle zaken die bepalend zijn voor de huisartsgeneeskunde wordt voorbijgegaan. Zaken als vertrouwdsheid, rust, tijd, hulpvraagverduidelijking, levensloop en kostenbeheersing.

Neen, wat mij betreft wordt werken op de HAP een specialisme, zoals SEH-arts dat ook al is. Een specialisme voor snelle dokters. De SAWN: Specialist Avond Weekend Nacht. Een driejarige opleiding? Of misschien is twee jaar wel voldoende...

Jos van Bommel