

COMMENTAAR

Pilaffaires

GERICHT ONDERZOEK NAAR BIJWERKINGEN NODIG

Frits R. Rosendaal

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A6651 en A7129

Het artikel van Van Hunsel en collega's van het instituut Lareb in dit tijdschrift is interessant,¹ niet zozeer omdat er in gerapporteerd wordt dat het gebruik van Diane-35 geassocieerd is met het optreden van trombose, maar omdat het goed laat zien hoe wij met bijwerkingen van geneesmiddelen omgaan. En 'wij' zijn in dit geval consumenten, voorschrijvers, media en de overheid.

TROMBOSERISICO

Dat het gebruik van orale anticonceptiva het risico op trombose verhoogt, op zowel veneuze trombose als een hart- en herseninfarct, is bekend sinds de vroege jaren 60 van de vorige eeuw. Dat gebruik van producten met het progestageen cyproteronacetaat, zoals Diane-35, het risico op veneuze trombose aanzienlijk meer verhoogt dan preparaten met een zogenaamd tweede-generatie-progestageen (levonorgestrel) is bekend sinds 2001.² Eerder, in de jaren 90, werd aangetoond dat gebruik van anticonceptiva met een derde-generatieprogestageen (desogestrel) een vergelijkbaar verhoogd risico geeft.^{3,4} Later, vanaf 2009, werd dit duidelijk voor middelen met het vierde-generatieprogestageen drospirenon, zoals Yasmin.⁵

Verreweg de meeste voorgeschreven anticonceptiva zijn zogenaamde combinatiepreparaten, die bestaan uit een combinatie van een oestrogeen en een progestageen. Hierin is het progestageen het werkzame bestanddeel dat zwangerschap tegengaat, terwijl de oestrogene component tussentijds bloedverlies voorkomt. Gebruik van oestrogenen verhoogt het risico op trombose. Om dit risico te verminderen is door de jaren de dosis hiervan verlaagd, wat inderdaad het risico op trombose vermindert heeft.

Tegelijkertijd is de samenstelling van de progestagene component veranderd. De progestagenen bleken echter ook een rol in het ontstaan van trombose te spelen; dit werd voor het eerst aangetoond voor de derde-generatie-progestagenen. Overigens betreffen de verschillende risico's van de progestagenen alleen het effect op veneuze trombose (diepveneuze trombose en longembolie); voor arteriële aandoeningen is geen verschil tussen de progestagenen gevonden.

In absolute zin is het risico op veneuze trombose niet groot: grosso modo 1 op 10.000 per jaar bij vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd. Dit risico is ongeveer 4 keer hoger bij gebruik van een preparaat met een lage dosis oestrogeen en een tweede-generatieprogestageen, en nog eens 2 keer hoger bij gebruik van preparaten met een derde-generatieprogestageen, met cyproteronacetaat of met drospirenon. Het risico is het hoogst bij beginnende gebruiksters, maar blijft verhoogd gedurende jarenlang gebruik.

Ondanks deze lage incidenties is het relevant³ het veiligste preparaat te kiezen, omdat het hier om gezonde jonge vrouwen gaat, er geen verschil in contraceptieve werking tussen de preparaten is, en veneuze trombose een ernstige aandoening is die blijvende klachten kan geven en soms kan leiden tot een dodelijke longembolie. Aangezien in Nederland ruim een miljoen vrouwen orale anticonceptiva gebruiken, leidt het voorschrijven van onveilige preparaten jaarlijks tot meer dan 100 vermijdbare gevallen van veneuze trombose en enige sterfgevallen.

MELDINGEN BIJ LAREB

Van Hunsel c.s. beschrijven de meldingen van trombose bij Lareb nadat vanuit Frankrijk een aantal sterfgevallen bij gebruiksters van Diane-35 gerapporteerd waren, en de Franse instanties kort achter elkaar een aantal besluiten uitvaardigden om het gebruik van anticonceptiva met derde-generatieprogestagenen en cyproteronacetaat terug te dringen. Dit leidde tot aanzienlijke aandacht in de media en een hausse van meldingen bij Lareb.

Deze meldingen betroffen tromboses die veelal jaren eerder waren opgetreden. Ruim de helft van de meldingen werd gedaan door patiënten, niet door artsen. Overigens betrof het merendeel van de meldingen geen tromboses, wat aantoont dat de media-aandacht aanleiding

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Epidemiologie, Leiden.

*Prof.dr. F.R. Rosendaal, klinisch epidemioloog
(f.r.rosendaal@lumc.nl).*

was tot grote bezorgdheid en tot ruis in de meldingen. Aangezien we niet mogen verwachten van de gemiddelde pilgebruikster dat zij de medische literatuur op de voet volgt, kunnen we aannemen dat gebruiksters niet adequaat voorgelicht waren over de risico's. Hierbij zullen rookgordijnen van de producenten richting voorschrijvers en indirecte marketingactiviteiten richting gebruikers, waarin bijvoorbeeld gewichtsverlies wordt voorgespiegeld, een rol hebben gespeeld.

Wat betreft Diane-35 is een saillant detail dat het preparaat niet is geregistreerd als oraal anticonceptivum, maar als middel tegen acne en hirsutisme, waarvoor het overigens niet beter werkzaam is dan andere orale contraceptiva. Dit maakte het ook moeilijk de registratie als anticonceptivum door te halen.

Het zogenoemde 'off-label'-gebruik van geneesmiddelen biedt artsen de vrijheid een geneesmiddel voor te schrijven in bijzondere gevallen wanneer er geen geregistreerd geneesmiddel voorhanden is. Deze vrijheid is een belangrijk onderdeel van het medisch handelen, maar vraagt wel om enige reflectie bij het voorschrijven en om extra goede voorlichting aan de gebruikster. Het is moeilijk voorstelbaar dat de meer dan 200.000 gebruiksters van Diane-35 allen bijzondere medische gevallen betroffen waar de voorschrijver met de rug tegen de muur stond.

Bijwerkingen zijn belangrijk, en worden doorgaans niet geïdentificeerd in de gerandomiseerde onderzoeken die tot registratie leiden, want daarvoor zijn zij te zeldzaam. Er is dus een goed systeem nodig van 'post-marketing surveillance' om deze bijwerkingen na registratie te detecteren. Het artikel van Van Hunsel et al. laat nolens volens zien dat Lareb hiertoe niet geëquipeerd is: de meldingen kwamen meer dan 10 jaar te laat.

GERICHT ONDERZOEK NAAR BIJWERKINGEN

Een systeem met vrijwillige meldingen zal zeldzame onverwachte en bijzondere bijwerkingen kunnen oppikken, bijvoorbeeld aplastische anemie na gebruik van een nieuw antibioticum, maar niet een toename van de frequentie van een bekende bijwerking. Dit kan alleen door gericht onderzoek, waarin bij grote groepen patiënten bijwerkingen systematisch worden geregistreerd. Dit onderzoek is te belangrijk om aan de producent over te laten, zoals nu vaak gebeurt, aangezien er dan een levensgroot belangenconflict bestaat en de uitkomsten inderdaad vaak geflatteerd zijn ten faveure van het onderzochte geneesmiddel.

In 2001 schreven een aantal Tweede Kamerleden een rapport waarin werd opgeroepen tot een nationaal fonds voor onderzoek naar bijwerkingen van geneesmiddelen, te financieren uit de opbrengsten van geneesmiddelen.⁶ Er is alle reden alsnog over te gaan tot de oprichting van een dergelijk fonds. Hiermee wordt Lareb in staat gesteld in samenwerking met academische partners gericht onderzoek te doen naar bijwerkingen van geneesmiddelen, zodat consumenten en voorschrijvers van duidelijke en onafhankelijke adviezen kunnen worden voorzien.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 10 april 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7740

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

LITERATUUR

- 1 Van Hunsel FPAM, Kant AC, van Puijenbroek EP. Trombose en embolie bij gebruik van Diane-35. Analyse van meldingen bij Lareb. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A6651.
- 2 Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. Lancet. 2001;358:1427-9.
- 3 Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. Lancet. 1995;346:1593-6.
- 4 WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 1995;346:1575-82.
- 5 Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009;339:b2921.
- 6 Kant A, Palm I, van Raak R. Medisch-wetenschappelijk onderzoek en de farmaceutische industrie. Ongemakkelijke Minnaars Pleidooi voor een scheiding van tafel en bed. 's-Gravenhage: Tweede Kamerfractie Socialistische Partij; 2001.