



Isotretinoïne in de nieuwe richtlijn Acne

Enquête naar het handelen in de spreekkamer

K-P. de Roos¹, R.C. Beljaards²

Sinds de verschijning van de richtlijn Acne is er zowel binnen de beroepsgroep dermatologen als in medische tijdschriften een discussie ontstaan over diverse aanbevelingen in deze richtlijn. Die discussie centreert zich vooral op de haalbaarheid in de dagelijkse praktijk. Via een ledenenquête onderzochten we die haalbaarheid – en daarmee ook het draagvlak voor de aanbevelingen uit de richtlijn. De uitkomsten leveren een divers en soms verrassend beeld op.

Isotretinoïne is, sinds de introductie zo'n vijftig jaar geleden, één van de succesnummers bij de behandeling van acne. Initieel ontwikkeld voor de behandeling van ernstige vormen van acne met kans op littekenvorming, wordt het steeds vaker en laagdrempeliger voorgeschreven bij ook mildere vormen van acne vulgaris in de tweede lijn. In feite is dat gebruik off label, gezien de indicatie zoals die nog steeds in het Farmacotherapeutisch Kompas staat: "Ernstige therapieresistente vormen van acne, zoals nodulaire acne, acne conglobata of acne met kans op blijvende littekens."

Niettemin beschouwt men het middel, mits volgens de spelregels voorgeschreven, als veilig. Mede naar aanleiding van de recente nieuwe versie van de richtlijn acne ontstond enige discussie binnen de beroepsgroep over de aanbevelingen met betrekking tot de controles. Er staat: "Laboratoriumonderzoek wordt aanbevolen, evenals het monitoren van een mogelijke zwangerschap". Volgens de richtlijnwerkgroep, bij monde van haar voorzitter Rieke Driessen, werd voor deze formulering gekozen om de voorschrijver voldoende vrijheid te geven om dit naar eigen inzicht toe te passen. Over het serologisch onderzoek staat in de nieuwe versie "Leverenzymen (ALAT, gamma GT) en triglyceriden en cholesterol worden bij voorkeur voor behandeling, na 1 maand en daarna om de 3 maanden gecontroleerd, tenzij vaker controleren klinisch is aangegeven". En over zwangerschapscontroles is opgenomen: "Voer bij vrouwen direct voorafgaand aan de behandeling, idealiter maandelijks tijdens de behandeling en 1 maand na de behandeling, een zwangerschapstest uit". Deze formulering is veel directiever dan de algemene aanbeveling.

Omdat wij vanuit het informele circuit de indruk kregen dat dermatologen het advies over laboratoriumonderzoek en

zwangerschapscontrole bij gebruik van isotretinoïne zeer heterogeen interpreteren, hebben wij een enquête over dit onderwerp uitgezet onder alle 'gewone leden' van de NVDV.

RESULTATEN

Binnen twee weken werd de enquête door 240 van de 608 aangeschrevenen (39%) ingevuld. Van de respondenten was 69% vrouw, hetgeen grofweg overeenkomt met de vrouw-man verdeling van de gewone leden in onze vereniging: 65% vrouw en 35% man (overigens, onder aios is die verdeling 79% vrouw en 21% man). Het merendeel (64%) werkt grotendeels in een perifeer ziekenhuis, 15% academisch en 21% in een zelfstandig behandelcentrum (ZBC). Het aantal jaren ervaring als dermatoloog varieert van 6 maanden tot 50 jaar, met een mediane ervaring van 11 jaar.

Labonderzoek

Tweederde van de respondenten start met een dosering van 0,5 mg /kg/dag, eenderde start lager en slechts één respondent start hoger dan 1 mg/kg/dag. Niet meer dan 2% van de respondenten geeft aan voorafgaand aan het starten met isotretinoïne geen labonderzoek te laten verrichten, het merendeel doet dat standaard (87%) of incidenteel (10%) wel. Tijdens de behandeling laat 72% van de respondenten standaard na één maand en daarna driemaandelijks labonderzoek verrichten, 22% doet dat slechts incidenteel en 6% onderzoekt dat nooit. Het overgrote deel van de respondenten (72%) laat na staken van de behandeling geen labonderzoek verrichten, 24% doet dat incidenteel.

Al dat labonderzoek levert volgens 16% van de respondenten nooit afwijkingen op, 73% vindt incidenteel afwijkingen en 11% meermaals. Als men afwijkingen vindt, dan is dat voor 17% van de respondenten een reden om de behandeling te

¹ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog en hoofdredacteur NTvDV

stoppen, terwijl 56% besluit om de dosering aan te passen. Voor 28% van de respondenten die afwijkingen vinden is dat geen reden om het beleid aan te passen.

Van de respondenten laat 85% zijn/haar vrouwelijke patiënt altijd een geïnformeerde toestemming (*informed consent*) tekenen. Vijf procent doet dat incidenteel, en geeft aan zich in de keuze daartoe te laten leiden door verschillende redenen, waaronder 'duidelijk in het dossier noteren in plaats van tekenen', 'indien de patiënte anamnestic aangeeft geen seksueel contact te hebben' en 'bij volwassenen wel, alleen bij patiënten jonger dan 18 niet'. Tien procent van de respondenten laat nooit een geïnformeerde toestemming tekenen voorafgaand aan de behandeling. Hierbij valt op dat een paar respondenten aangeeft dat 'het niet rechtsgeldig is', of 'dat er ook andere risicovolle geneesmiddelen bestaan waarbij dat niet hoeft'. Verder zegt men: 'ik bespreek het uitvoerig en leg het vast in het dossier', 'ik vertrouw op het antwoord van de patiënte' en 'het heeft geen meerwaarde en is omslachtig'.

Voor het starten van de behandeling laat 87% van de respondenten een zwangerschapstest verrichten via de instelling waar zij werken en 9% door de patiënt zelf. Tijdens de behandeling daalt dat percentage naar nog maar 66% via de instelling en 20% door de patiënt zelf. Van de respondenten verricht 4% incidenteel tot nooit een zwangerschapstest voor start van de behandeling, wat oploopt tot 13% tijdens de behandeling. Op de vraag 'laat u bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensperiode een maand na het stoppen van de behandeling met isotretinoïne een zwangerschapstest uitvoeren?' geeft 46% aan dat nooit te doen, 23% wel in de instelling en 15% wel maar door de patiënte zelf. In de groep die incidenteel tot nooit zwangerschapstesten laat uitvoeren werd als toelichting gegeven dat zij vertrouwen op de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt, aangevuld met gedegen voorlichting tijdens de behandeling. Veel respondenten zien geen meerwaarde in extra controles na het beëindigen van de medicatie. In het geval dat de respondenten afwijken van de richtlijn geeft 42% aan dat daarvoor schriftelijke afspraken zijn binnen de maatschap en een even groot deel (44%) heeft daar geen afspraken over. Opvallend is dat 13% van de respondenten niet weet of er afspraken over zijn binnen de maatschap.

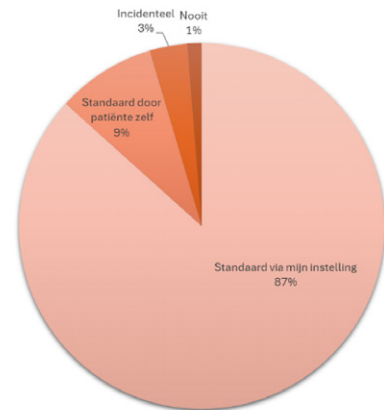
Zwangerschap

Van de respondenten gaf 43% aan één of meerdere zwangerschappen te hebben meegemaakt bij hun patiënten onder het gebruik van isotretinoïne. Bij de 103 respondenten die de vraag positief beantwoordden kwamen totaal 140 zwangerschappen voor.

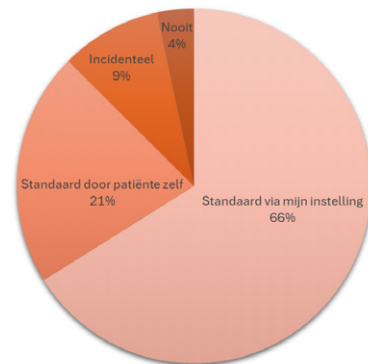
Richtlijn aanpassen

Op de vraag of de richtlijn moet worden aangepast ten aanzien van labonderzoek en zwangerschapspreventie, acht het merendeel (77%) dit wenselijk. Daarvan vindt 6% dat het advies in de richtlijn een meer verplichtend karakter moet krijgen. Andersom vindt 39% dat de formulering van het advies vrijblijvender zou moeten, bijvoorbeeld serologisch onderzoek alleen op indicatie. Ten aanzien van het zwan-

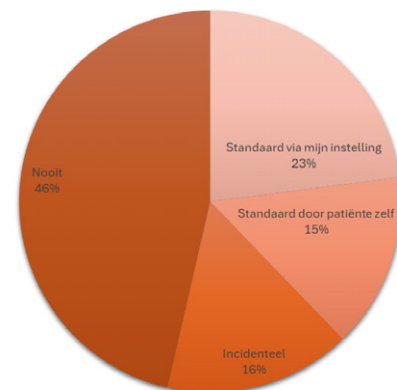
Laat u bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensperiode met isotretinoïne behandeld altijd een zwangerschapstest uitvoeren voorafgaand aan de behandeling?2



Laat u bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensperiode tijdens de behandeling met isotretinoïne een zwangerschapstest uitvoeren?



Laat u bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensperiode een maand na het stoppen van de behandeling met isotretinoïne een zwangerschapstest uitvoeren?



gerschapsonderzoek vindt 45% van de respondenten dat dit moet doorgaan maar dan onder verantwoordelijkheid van de patiënte zelf, terwijl 10% pleit voor afschaffing van het zwangerschapsonderzoek.

DISCUSSIE

Het gegeven dat bijna 40% van de dermatologen – naar verluit één van de hoogste responspercentages ooit op een ledenenquête - laat zien dat dit onderwerp leeft binnen onze beroepsgroep. Eerder werd over dit onderwerp gepubliceerd in het *Medisch Contact* [1] en bediscussieerd met de domeingroep Inflammatoire dermatosen in dit tijdschrift. [2] Opvallend is dat één op de tien dermatologen geen geïnformeerde toestemming laat invullen door vrouwelijke patiënten, met als reden dat ze het mondeling goed hebben uitgelegd en of het in het dossier hebben genoteerd. Dit ofschoon het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) via een aRMM (additionele risicominimalisatie maatregelen/materialen) de fabrikant tot een zwangerschapspreventieprogramma verplicht. Deze maatregelen moeten de zorgverlener helpen de patiënt blootstelling tijdens een zwangerschap te voorkomen. Evenzo is opmerkelijk dat een kwart van de dermatologen geen labonderzoek op onder andere leverfuncties verricht tijdens de behandeling, terwijl de richtlijn ook dit adviseert. Schriftelijke afspraken om af te wijken van de richtlijn zijn in de helft van de gevallen niet gemaakt binnen de maatschap, of men is niet bekend met het bestaan van zulke afspraken.

Ondanks het strenge zwangerschapspreventie protocol, heeft bijna de helft van de dermatologen tijdens hun carrière toch een zwangerschap (of zelfs meerdere) meegemaakt. De 140 gerapporteerde zwangerschappen lijken veel, maar als je dit relateert aan het aantal jaren ervaring van alle 239 respondenten (2.980,5 jaar) kom je uit op 0,05 zwangerschappen onder isotretinoïne-gebruik per gewerkt jaar als dermatoloog. Dus gemiddeld per dermatoloog ongeveer eens in de 20 jaar. Dat er toch zwangerschappen ontstaan, heeft niet alleen met instructie te maken, variabelen zijn mogelijk ook sociale klasse, leeftijd van de patiënte, mate van geletterdheid, autochtoon versus allochtoon, enz. Hoewel we in deze enquête verder niet zijn ingegaan op welke vorm van anticonceptie men gebruikt, speelt de effectiviteit van het gebruikte middel ook een rol. Zo is de kans op zwangerschap, bij regulier gebruik van een oraal anticonceptivum per jaar $\leq 0,6\%$. Bij het condoom of pessarium daalt de effectiviteit naar 84-92%. Ook werd niet geïnformeerd of er “minimaal twee anticonceptiemethoden, waaronder een barrièremiddel” wordt geadviseerd zoals het Farmaceutisch Kompas aangeeft. [3]

Het is interessant om te weten hoe deze zwangerschappen zijn verlopen, maar die vraag was geen onderdeel van de enquête. Vreemd genoeg wordt seksuele geaardheid (het hebben van een vrouwelijke in plaats van mannelijke partner) door geen van de respondenten als reden gegeven om zwangerschapstesten achterwege te laten.

We kunnen op basis van deze enquête concluderen dat een significant deel van de dermatologen de tekst van de richtlijn in de praktijk niet naleeft. Schijnbaar wringt dat ook, want het merendeel van de dermatologen wil de richtlijn aangepast zien. Met name op het gebied van de zwangerschapspreventie. De vraag is of dat zo makkelijk kan gezien de Europese regelgeving met betrekking tot zwangerschapspreventie bij bepaalde geneesmiddelen. De richtlijncommissie heeft destijds veel

inspanningen geleverd om de regelgeving te versoepelen. Controlerende instanties zoals de IGJ gaven aan dat, zolang wij het enige land zijn dat het EMA-advies niet volgt, dit bij calamiteiten waarschijnlijk geen stand zal houden en de dermatoloog verantwoordelijk zal worden gehouden. Wat schrijft de Europese richtlijn hierover? De EDF-richtlijn acne uit 2016 adviseert om het directief van de EMA te volgen. In dat EMA-directief staat: “isotretinoïn should only be prescribed to women of childbearing potential under strict pregnancy prevention measures supported by a pregnancy prevention program”. Het is de moeite waard uit te zoeken of afwijken van dit onderdeel van de Nederlandse (of zelfs de EDF) richtlijn, ook wanneer dat gemotiveerd en schriftelijk wordt vastgelegd, rechtsgeldig is.

Sinds de introductie van richtlijnen, decennia geleden, klinkt van oudsher het geluid dat dit leidt tot kookboekgeneeskunde. Bij dit onderwerp blijkt dat niet het geval te zijn, getuige de grote diversiteit in de manier waarop dermatologen met de controles omgaan. Dat varieert van consequent laboratoriumonderzoek en zwangerschapstesten door de instelling, tot serologisch onderzoek bij aanvang en daarna alleen op indicatie en zwangerschapstesten onder verantwoordelijkheid van de patiënte (of zelfs helemaal niet). Ondanks dat dermatologen schijnbaar hun eigen weg zoeken in de implementatie van de richtlijn, is er ook een grote behoefte aan aanpassing van de richtlijn, waardoor deze beter aansluit bij wat in de praktijk gebruikelijk is. Die wens tot meer vrijblijvendheid is echter ook in zichzelf vrijblijvend te noemen, want hoe vrijblijvender men een richtlijn formuleert, des te minder er sprake is van een echte richtlijn. Aanpassing van de richtlijn heeft zeker nog voeten in aarde aangezien we andere spelers, zoals apothekers die vanuit hun regelgeving niet meer dan voor een maand isotretinoïne willen verstrekken, niet zijn meegenomen in deze enquête. Men investeert momenteel veel tijd en menskracht in de ontwikkeling, commentaarrondes en het uitzetten van richtlijnen, maar (te) weinig aan de controle op de implementatie ervan. We hopen met dit artikel een aanzet te hebben gegeven voor een bredere discussie over zinvolle zorg. Bijvoorbeeld door in de post-implementatiefase aandacht te besteden aan het draagvlak van richtlijnteksten onder de zorgverleners.

LITERATUUR

1. <https://www.medischcontact.nl/actueel/laatste-nieuws/artikel/hardnekkige-misvattingen-staan-substitutie-in-de-weg>.
2. Driessen RJB. Substitutie door de eerste lijn: een brug te ver. *Isotretinoïne als specialistische behandeling. Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2019(29):10:54-6.
3. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/isotretinoïne#zwangerschap>.
4. Verburgh C. Linssen IDH. Laboratoriumonderzoek bij gebruik van isotretinoïne bij acne. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015(25):8:425-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Kees-Peter de Roos

E-mail: k.deroos@erasmusmc.nl