



Progestageen-anticonceptie

1 INLEIDING [1]

Progestageen-anticonceptie in Nederland is verkrijgbaar in de vorm van orale tablet, injectie met depot-werking of subcutaan implantaat. De 'klassieke' keuze van continu progestageengebruik is additieve anticonceptie tijdens borstvoeding of de situatie dat vrouwen geen oestrogenen kunnen/mogen verdragen. Continu progestativumgebruik gaat proliferatie van het endometrium tegen en kan zelfs leiden tot atrofie van het endometrium en amenorroe, waardoor spotting en doorbraakbloedingen kunnen ontstaan. Spotting en doorbraakbloedingen zijn klachten die veelal aan de gynaecoloog gepresenteerd worden. Deze klachten kunnen de 'compliance' (het continueren van het gebruik) doen verlagen.

2 ANALYSE VAN DE BESCHIKBARE KENNIS

2.1 Karakteristieken

Progestagenen remmen, afhankelijk van de dosering, de pulsatiele afgifte van GnRH in de hypothalamus en de gonadotrofinesecretie in de hypofyse (in het bijzonder de LH-pieksecretie).

Minipil

Bij ongeveer 40% van de vrouwen die dagelijks 500 µg lynestrenol (in deze dosis niet meer op de markt) gebruiken is een ovulatie

waargenomen, terwijl tijdens dagelijks 75 µg desogestrelgebruik meer dan 95% ovulatie-inhibitie werd gevonden [2]. Daarnaast hebben progestagenen een regressief c.q. atrofiërend effect op het endometrium, zodat implantatie van een eventuele blastocyste vrijwel onmogelijk gemaakt wordt. Voorts oefenen zij een uitgesproken effect uit op de consistentie van het cervixslijm: de doorgankelijkheid voor spermatozoa wordt door progestageen sterk bemoeilijkt, zo niet onmogelijk gemaakt.

Prikpil

Bij de 'prikpil' of driemaandelijke depot i.m. injectie van 150 mg medroxyprogesteronacetaat (MPA) wordt op elk van de bovenbeschreven niveaus ingewerkt.

Implantaat

Progestageen-implantaten met gereguleerde afgifte hebben een vergelijkbaar anticonceptief effect als de driemaandelijke depot-injectie, met dien verstande dat een implantaat ten minste drie (tot vijf) jaar een effectieve contraceptieve werking uitoefent. Implanon bestaat uit één staafje 3-keto-desogestrel. Mirena is een levonorgestrel-bevattend intra-uterien systeem van progestageen-anticonceptie, dat minstens vijf jaar lokaal actief en

effectief inwerkt op het endometrium. Op deze vorm van progestageen-anticonceptie wordt hier niet verder ingegaan, omdat intra-uteriene systemen uitvoerig besproken worden in NVOG-richtlijn 41, Intra-uteriene anticonceptie.

2.2 Doel en effectiviteit

Opnieuw dient een onderscheid gemaakt te worden tussen de drie verschillende vormen van progestageen-anticonceptie.

Minipil

Voor de minipil wordt een zwangerschapskans variërend tussen 1,1 en 9,6% in het eerste gebruiksjaar gemeld [3]. Deze variatie wordt begrijpelijk uit de volgende gegevens. De effectiviteit wordt snel (binnen twee dagen) verkregen, maar gaat ook snel verloren indien de minipil niet iedere dag op gezette tijden ingenomen wordt. De effectiviteit kan al aanzienlijk afnemen bij een interval van 27 uur – en al helemaal als de minipil een dag vergeten wordt of als sprake is van braken, diarree of interfererende comedicaatie. In principe blijven de cycli immers ovulatoir. In werkelijkheid treedt slechts in 40% van de cycli een ovulatie op; hierdoor kunnen verwarrende anovulatoire bloedingen ontstaan en kan het cycluspatroon zelfs teloor gaan.

Prikpil

Voor de prikpil wordt bij 0,3% van de vrouwen een ongewenste zwangerschap opgegeven mits iedere drie maanden (14 weken) een injectie van de depot-suspensie MPA [4, 5] wordt toegediend. De effectiviteit lijkt niet of nauwelijks beïnvloed te worden door bijvoorbeeld overgewicht en enzyminducerende comedicaatie; dit heeft er wellicht mee te maken dat de effectiviteit afhankelijk is van de hoge ('overshoot') bloedspiegels MPA die in de eerste drie maanden bereikt worden en vervolgens slechts geleidelijk afnemen; zo kunnen tot anderhalf jaar na de laatste injectie nog cyclusstoornissen optreden door de invloed

van lage restant-bloedspiegels MPA. Optimale effectiviteit wordt slechts twee weken na de eerste MPA-injectie bereikt, indien deze niet tijdens de eerste paar dagen van een gewone menstruatie is toegediend.

Implantaat

De effectiviteit van implantaten met gereguleerde afgifte is, mede omdat 'compliance'-problemen geen rol spelen, buitengewoon groot: de zwangerschapskans na een jaar gebruik varieert rond de 0,05% [6,7].

2.3 Bijwerkingen

Minipil

Bij de minipil zijn, zoals eerder aangegeven, de bijwerkingen vooral het gevolg van fluctuaties in de gonadotrofineafgifte en het effect op het endometrium. Tijdens minipilgebruik worden verschillende vormen van ovariële activiteit waargenomen, zoals follikelvorming zonder ovulatie, ovulatie en cystevorming. Spotting, dysfunctionele bloedingen en amenorroe kunnen de uteriene consequenties zijn.

Door de lage dosering van de toegediende progestagenen komen typische progestagene bijwerkingen zelden op de voorgrond. Toch kunnen, als gevolg van de daling van het SHBG-gehalte (SHBG: sex hormone binding globulin) onder invloed van het progestageen, wel eens androgene effecten optreden, zoals acne en seborroe.

Prikpil

Voor de prikpil geldt dat de geïnduceerde atrofie van het endometrium aanleiding kan geven tot hardnekkige spotting of zelfs tot bloedingen, die alleen door cyclische toevoeging van oestrogeen gereguleerd kunnen worden. De prikpil heeft verder als nadeel dat bij kinderwens het spontane herstel van de normale ovulatoire cyclus soms één tot anderhalf jaar na de laatste injectie op zich kan laten wachten. Enkele procenten van de vrouwen staken de prikpil methode wegens klachten van

hoofdpijn, gewichtstoename, duizeligheid, buikpijn of psychische klachten zoals angst, depressiviteit of libidoverlies. Harde gegevens die een causaal verband aantonen ontbreken echter, daar deze klachten ook in controlegroepen in vrijwel dezelfde mate voorkomen [8].

Implantaat

Voor implantaten geldt dat gezondheidsproblemen van betekenis als gevolg van het effect van het implantaat niet aangetoond zijn. Uiteraard komen ook hier spotting en/of onregelmatige doorbraakbloedingen als gevolg van atrofie van het endometrium vaak voor (bij 50-80% van de vrouwen). Anders dan bij de prikpilmethode betekent verwijdering van het implantaat dat de normale ovulatoire cyclus zich onmiddellijk kan herstellen.

2.4 Indicaties

Progestageen-anticonceptiva (minipil, prikpil en implantaat) zijn bij uitstek geschikt voor vrouwen die langdurig borstvoeding willen geven en in de eerste zes maanden niet aan de vereiste LAM-criteria (zie NVOG-richtlijn 45, Lactatie-amenorroemethode) kunnen of willen voldoen. Voor vrouwen met migraine gepaard gaande met aura is progestageen-anticonceptie niet gecontra-indiceerd. Prikpil en implantaat zijn geïndiceerd bij vrouwen met oestrogeen-neveneffecten en/of contra-indicaties voor oestrogeengebruik, bij vrouwen met bloedingsneigingen bij wie een amenorroe wenselijk is en bij vrouwen met hypermenorroe.

2.5 Contra-indicaties voor prikpil en implantaat

Absolute contra-indicaties

veneuze trombose [9,10]
niet nader gediagnosticeerde vaginale
bloedingen
acute leveraandoening
levertumoren
mammatumor

Relatieve contra-indicaties

nicotineverslaving bij vrouwen > 35 jaar
diabetes mellitus
hypertensie
voorgeschiedenis en/of familiale anamnese
van cardiovasculaire en/of
cerebrovasculaire accidenten
galstenen, galblaasaandoening
ernstige acne
vasculaire hoofdpijn
depressie

2.6 Interactie met geneesmiddelen [11]

Sommige geneesmiddelen veroorzaken enzyminductie in de lever met als gevolg een versnelde metabolisatie van de pilsteroiden, waardoor de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva aanzienlijk kan afnemen. Tot deze geneesmiddelen worden gerekend: rifampicine (tuberculostaticum), griseofulvine (antimycoticum), fenytoïne, fenobarbital, primidon, carbamazepine, ethosuximide (antiepileptica), carbo adsorbens, hypericum perforatum (Sintjanskruid). Dubbele dosering of een hoger gedoseerde oestrogeenfractie biedt geen grotere betrouwbaarheid van de combinatiepil. Belangrijk is dat valproaat en lamotrigine niet interageren met pilgebruik. Cotrimoxazol verhoogt de oestrogeniciteit van de pil.

Omgekeerd kan het gebruik van de anticonceptiepillen ook de activiteit van een aantal geneesmiddelen doen afnemen. Dit geldt voor aspirine, morfine, guanethidine en sommige benzodiazepinen (temazepam). Daar staat tegenover dat de activiteit van imipramine (antidepressivum), diazepam, alprazolam, nitrazepam (benzodiazepinen), corticosteroiden en metoprolol (antihypertensivum) door de anticonceptiepillen toeneemt.

3 CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

1 De minipil is bij uitstek geïndiceerd bij langdurige borstvoeding. Ook het gebruik van de prikpil of van het implantaat kan bij langdurige borstvoeding overwogen worden. Indien er geen klachten bij of contra-



indicaties tegen het gebruik van oestrogenen bestaan, vormen progestageen-anticonceptiva vanwege het risico op hinderlijke onregelmatige bloedingen een tweedekeuze-vorm van anticonceptie.

- 2 Spotting en doorbraakbloedingen kunnen worden behandeld met tijdelijke oestrogeen-comedicatie indien er geen contra-indicatie bestaat. Andere differentiële diagnoses kunnen zijn *Chlamydia trachomatis*-infectie en andere cervicale/uteriene pathologie.
- 3 Spotting en doorbraakbloedingen worden niet behandeld met verhoging van de progestageendosis dan wel door verandering van het soort progestageen.

Literatuur

- 1 WHO. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva, 1996. Zie ook <http://www.who.int/reproductive-health/publications/index.html>.
- 2 Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. Hum Reprod 1999; 14: 982-5.
- 3 Chi I. The safety and efficacy issues of progestin-only oral contraceptives: an epidemiologic perspective. Contraception 1994; 47: 1-21.
- 4 Bassol S, Garza Flores J, Cravioto MC, et al. Ovarian function following a single administration of depo- medroxyprogesterone acetate (DMPA) at different doses. Fertil Steril 1984; 42: 216-22.
- 5 Bigrigg A, Evans M, Gbolade B, et al. Depo Provera. Position paper on clinical use, effectiveness and side effects. Br J Fam Plann 2000; 25: 69-76.
- 6 Trussell J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al, eds. Contraceptive technology; 17th ed. New York: Irvington, 1998; p 800.
- 7 www.geneesmiddelenbulletin.nl; 1999 Implanon.
- 8 Speroff L, Darney P. A clinical guide for contraception; 2nd ed. Baltimore: Williams &

Wilkins, 1996; p 179-80.

- 9 Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. Lancet 1999; 354: 1610-1.
- 10 Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. NEJM 2001; 344: 1527-35.
- Zie NVOG-richtlijn 40, Orale anticonceptie: de combinatiepil.

© 2002 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 570e ledenvergadering d.d. 16 november 2001 te Arnhem. Deze richtlijn is namens de sectie Anticonceptie van de Werkgroep Voortplantingsendocrinologie en Fertiliteit (VEF) opgesteld door dr.A.M. van Heusden.
NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 2 januari 2002

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Lomanlaan 103
Postbus 20061, 3502 LB Utrecht
website: <http://www.nvog.nl>