

KEUZE VAN EEN ANTICONCEPTIEVE BEHANDELING

De oestroprogestagene associaties voor anticonceptie en de intra-uteriene devices zijn de meest doeltreffende reversibele anticonceptiemiddelen. Wanneer hormonale anticonceptie gewenst is en er geen contra-indicatie is, is een monofasische oestroprogestagene associatie op basis van een lage dosis ethinylestradiol en een tweedegeneratie-progestageen (levonorgestrel, norethisteron) bij de meeste vrouwen de eerste keuze. Wanneer de oestroprogestagene associaties gecontra-indiceerd zijn, bv. bij bestaan van risicofactoren of antecedenten van veneuze trombo-embolie, is een laaggedoseerd progestageen in monotherapie langs orale weg (minipil) of als intra-uterien device de beste keuze wanneer hormonale anticonceptie gewenst is. De prikpil en het implantaat op basis van etonogestrel zijn slechts aangewezen voor een langdurige anticonceptie, wanneer andere anticonceptiemethodes inadequaaf of onaanvaardbaar worden geacht.

Het mannelijke en het vrouwelijke condoom zijn de enige anticonceptiemethoden die eveneens beschermen tegen seksueel overdraagbare infecties; hun anticonceptieve doeltreffendheid is lager dan deze van de hormonale anticonceptiva. Tubaire sterilisatie en vasectomie zijn voorbehouden aan personen die definitieve sterilisatie wensen.

Het aantal anticonceptiemethodes is groot en bij de keuze van een anticonceptieve behandeling dient rekening te worden gehouden met verscheidene factoren: de doeltreffendheid, het gebruiksgemak, de werkingsduur, de reversibiliteit, de ongewenste effecten, de contra-indicaties, de gelijktijdige preventie van seksueel overdraagbare infecties en de kostprijs.

Het is belangrijk ervoor te zorgen dat de vrouw de anticonceptieve methode goed begrijpt en aanvaardt om een goede therapietrouw en een optimale doeltreffendheid te garanderen. Dit artikel handelt over de voornaamste voor- en nadelen van de verschillende beschikbare anticonceptiemiddelen.

Hormonale anticonceptiva

Oestroprogestagene associaties

De oestroprogestagenen behoren tot de meest doeltreffende anticonceptiemiddelen.

Ze kunnen oraal, vaginaal of transdermaal gebruikt worden. Vooral een oestroprogestagene anticonceptivum voor te schrijven dient men er zich van te vergewissen dat er geen contra-indicaties zijn (zoals arteriële en veneuze trombo-embolische aandoeningen, antecedenten van borstcarcinoom of andere oestrogen-afhankelijke tumoren, hepatobiliaire aandoeningen; zie 7.3.6. in het Repertorium). Voorzichtigheid is ook geboden bij rooksters en vrouwen met andere risicofactoren voor trombo-embolie (bv. varices, arteriële hypertensie, hyperlipemie, diabetes), alsook bij vrouwen met benigne mastopathie. De oestroprogestagene associaties moeten gestopt worden (met starten van een andere conceptiemethode) 4 weken vóór elke electieve chirurgische ingreep met risico van trombo-embolie; indien dit laatste niet mogelijk was, kunnen maatregelen ter preventie van trombo-embolie aangewezen zijn.

Met alle oestroprogestagene associaties is er een risico van ongewenste effecten zoals spanning in de borsten, nausea, hoofdpijn, spotting (onregelmatig bloedverlies), gewichtstoename en veranderingen in libido, en is er een risico van veneuze trombo-embolie. Dit risico van veneuze trombo-embolie is gemiddeld vijf maal hoger dan bij vrouwen die geen oestroprogestagene associaties nemen, en is meest uitgesproken gedurende de eerste drie maanden van gebruik. Oestroprogestagenen kunnen ook leiden tot een verhoging van de bloeddruk met een geringe toename van het risico van cerebrovasculair accident en myocardinfarct, alsook tot metabole stoornissen (o.a. hyperglykemie, hyperlipemie). De geringe verhoging van het risico van borstkanker en baarmoederhalskanker wordt gecompenseerd door een vermindering van het risico van ovariumkanker en endometriumkanker. De doeltreffendheid van oestroprogestagenen kan verminderd worden door interactie met CYP3A4-enzyminductoren zoals bepaalde antibiotica, bepaalde anti-epileptica, Sint-Janskruid (zie Tabel If in het Repertorium). De doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan ook verminderd worden door gelijktijdig gebruik van breed spectrum antibiotica of orlistat, alsook bij persisterend braken of diarree. Gegevens uit observationele studies suggereren dat de oestroprogestagene associaties minder doeltreffend zouden zijn bij vrouwen met overgewicht.

- De *orale oestroprogestagene associaties* onderscheiden zich onderling voornamelijk door hun dosis aan oestrogenen, de aard van het progestageen en het gebruiksschema: monofasisch met een vaste dosis of multifasisch met variabele doses tijdens de cyclus.

- De oestroprogestagene associaties met lage doses oestrogeen (minder dan 50 µg) zijn te verkiezen omwille van het lagere risico van ongewenste effecten (vooral cardiovasculaire ongewenste effecten en veneuze trombo-embolische aandoeningen, maar ook hoofdpijn, nausea en braken). Met de associaties die zeer lage doses oestrogeen bevatten (minder dan 30 µg), is het risico van onregelmatig bloedverlies en van pilfalen bij het vergeten van een pil groter. Voor de doses lager dan 50 µg ethinylestradiol is de dosis met de meest gunstige risicobatenverhouding niet bekend.

- De oestroprogestagene associaties met een tweedegeneratie-progestageen (levonorgestel, norethisteron) zijn te verkiezen boven deze met een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen, norgestimaat) gezien met deze laatste het risico van veneuze trombo-embolische aandoeningen en van cerebrovasculaire accidenten tweemaal hoger is. Voor cyproteronacetaat (een anti-androgeen gebruikt bij acne) en drospirenon (een progestageen met anti-mineralocorticoïde eigenschappen) is het risico van veneuze trombo-embolie vergelijkbaar met dit van desogestrel en gestodeen. Met drospirenon is er daarenboven een verhoogd risico van hyperkaliëmie en medicamenteuze interacties omwille van zijn anti-mineralocorticoïd effect.

- Bij optreden van ongewenste effecten kan het aangewezen zijn over te schakelen op een andere oestroprogestatieve associatie, bv. hoger of lager gedoseerd aan oestrogeen of met een ander progestageen, naargelang de ongewenste effecten te wijten zijn aan het oestrogeen of het progestageen (zie « Ongewenste effecten » in

7.3.6.1. in het Repertorium).

- In theorie zouden de multifasische preparaten met variabele doses aan oestrogeen en progestageen tijdens de cyclus, leiden tot een betere controle van de cyclus en tot minder onregelmatig bloedverlies ten opzichte van de monofasische preparaten, maar in klinische studies werd geen significant voordeel gezien. Een nieuwe sequentiële oestroprogestagene associatie op basis van oestradiol, een natuurlijk oestrogeen, en dienogest (Qlaira®) is sinds kort beschikbaar. Als voordeel wordt voor deze associatie een geringe verbetering van de controle van de cyclus (minder spotting) vooropgesteld, maar er is geen duidelijke evidentie dat het voordeel biedt ten opzichte van de monofasische associatie op basis van ethinylestradiol en levonorgestrel, en er zijn geen langetermijngegevens beschikbaar, vooral wat betreft het risico van veneuze tromboembolie. Men dient ook rekening te houden met de veel hogere kostprijs ten opzichte van de monofasische associatie op basis van ethinylestradiol en levonorgestrel [zie ook *Folia januari 2010*].

Een monofasische associatie op basis van laaggedoseerd ethinylestradiol (ongeveer 30 µg) en een tweedegeneratie-progestageen (levonorgestrel of norethisteron) blijft dus de eerste keuze. Het gaat om de specialiteiten Eleonor®, Lowette®, Microgynon®, Nora-30®, Ovysmen®, Stediril-30® (situatie op 1 mei 2010). Voor de andere specialiteiten, zie 7.3.6.1. in het Repertorium.

Het onmiddellijk starten van de oestroprogestagene associatie, ongeacht het tijdstip van de cyclus, veroorzaakt niet meer ongewenste effecten dan het klassiek starten van de behandeling op de eerste dag van

de cyclus (eerste dag van de menstruaties). Bij onmiddellijk starten is echter een bijkomende anticonceptiemethode nodig gedurende de eerste 7 dagen.

- De oestroprogestagenen langs vaginale weg in de vorm van een ring (Nuvaring®) of in de vorm van een transdermaal systeem (Evra®) bieden dezelfde risico/batenverhouding als de orale oestroprogestagenen. Ze vereisen geen dagelijkse inname maar er is geen evidentie dat hierdoor de therapietrouw op lange termijn verbeterd wordt. Uit een Cochrane review blijkt dat het transdermale systeem meer spanning in de borsten, nausea en braken zou veroorzaken dan de orale oestroprogestagenen, en dat de vaginale ring minder nausea, acne, prikkelbaarheid en depressie zou veroorzaken maar meer leukorroe en vaginale irritatie dan de orale oestroprogestagenen [tekst gecorrigeerd op 19/7/2011]. Gegevens uit observationele studies suggereren ook dat het risico van tromboembolie hoger is met het transdermale systeem dan met de orale oestroprogestagene associaties [zie *Folia januari 2007* en *maart 2008*].

Progestagenen

Anticonceptiemethodes op basis van een progestageen alleen worden ook voorgesteld: langs orale weg in lage dosis (minipil), in de vorm van een intra-uterien device, in intramusculaire of subcutane injectie (prikpil), of als implantaat.

- De *minipil* (Cerazette®, Microlut®) is vooral aangewezen tijdens de periode van borstvoeding en wanneer de oestroprogestagene associaties gecontra-indiceerd zijn. Door de lage doses die gebruikt wor-

den, wordt de ovulatie niet systematisch gehinibeerd en is de kans op zwangerschap iets hoger dan met de andere hormonale anticonceptiva. De minipil moet dagelijks ingenomen worden, zonder onderbreking en op een vast tijdstip. De snelheid van intreden van het anticonceptief effect en de reversibiliteit zijn vergelijkbaar met deze van de oestroprogestagenen. De ongewenste effecten van de minipil betreffen vooral intermenstruele bloedingen. De minipil verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie niet.

- Het *intra-uterien systeem op basis van levonorgestrel* (Mirena®) leidt tot (reversibele) atrofie van het endometrium en een vermindering van de menstruaties. Het is aangewezen als anticonceptivum, in het bijzonder bij menorrhagieën of dysmenorroe; het kan gedurende 5 jaar ter plaatse blijven. Het intra-uterien systeem op basis van levonorgestrel is minstens even doeltreffend als de oestroprogestagene associaties. De ongewenste effecten zijn vooral onregelmatige cycli en spotting, lokale complicaties (expulsie, perforatie, infectie) en optreden van folliculaire cysten. Eén jaar na het plaatsen van het intra-uterien systeem vertonen 20% van de vrouwen amenorroe. De systemische ongewenste effecten van het intra-uteriene systeem op basis van levonorgestrel zijn miniem, en er is geen verhoging van het risico van veneuze trombo-embolie.

Hoewel het intra-uteriene systeem op basis van levonorgestrel niet geassocieerd lijkt met een verhoogd risico van borstkanker, is de veiligheid op lange termijn bij vrouwen die borstkanker hebben gehad, niet bekend. Wanneer na borstkanker reversibele anticonceptie gewenst is, kiest men liever

voor een koperspiraalte, in afwachting van bijkomende gegevens.

- *Intramusculaire of subcutane injectie van medroxyprogesteron (prikpil)* (Depo-Provera®) verzekert een anticonceptief effect gedurende een lange periode (3 maanden). De exacte werkingsduur is echter moeilijk te voorzien en de ongewenste effecten zijn frequent en langdurig (gewichtstoename, amenorroe, spotting); door een daling van het oestrogeengehalte door medroxyprogesteron vermindert de botmineraaldichtheid. Injectie van medroxyprogesteron is gecontra-indiceerd bij een actieve trombo-embolische aandoening of een ernstige leveraandoening. Er is geen evidentie dat subcutane toediening van medroxyprogesteron veiliger of doeltreffender is dan intramusculaire toediening. Daarenboven leidt subcutane toediening tot meer lokale ongewenste effecten op de injectieplaats, en is de kostprijs veel hoger.

- *Het implantaat op basis van etonogestrel* (Implanon®), subdermaal ingebracht, stelt per dag gedurende een periode van drie jaar een zeer geringe hoeveelheid etonogestrel vrij en verzekert een langdurige anticonceptie. De anticonceptieve doeltreffendheid is vergelijkbaar met deze van de oestroprogestagene associaties, voor zover het implantaat correct geplaatst werd [zie Folia van mei 2003]. De ongewenste effecten zijn vooral onregelmatige cycli, spotting, amenorroe (20% van de gebruikers); gewichtstoename komt frequent voor. Het implantaat is soms moeilijk te verwijderen, vooral wanneer het niet goed geplaatst werd. Het implantaat op basis van etonogestrel is gecontra-indiceerd bij actieve trombo-embolische aandoening of bij ernstige leveraandoening.

Niet-hormonale anticonceptiemethoden

Niet-hormonale anticonceptiemethoden zoals het koperspiraaltje, mannelijke of vrouwelijke condomen, het diafragma, het cervixkapje en spermiciden zijn eveneens beschikbaar. Met uitzondering van het koperspiraaltje zijn ze minder doeltreffend dan de hormonale anticonceptiva. De intra-uteriene devices (koperspiraaltjes, maar ook deze op basis van levonorgestrel) zijn o.a. gecontra-indiceerd bij genitale infectie of ontsteking, bij bestaan van aandoeningen die gepaard gaan met toegenomen gevoeligheid aan infecties en bij baarmoederafwijkingen. Gebruik van een barrièremethode (condoom, diafragma, cervixkapje) samen met een spermicide dat compatibel is met latex, laat toe de doeltreffendheid te verhogen. Het mannelijke en vrouwelijke con-

doom zijn de enige anticonceptiemiddelen die ook beschermen tegen seksueel overdraagbare infecties. Tubaire sterilisatie bij de vrouw en vasectomie bij de man moeten voorbehouden worden aan personen die definitieve sterilisatie wensen.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

Flash

- In verband met de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom was de conclusie in de Folia van november 2009 dat eenvoudige middelen zoals supplementen met oplosbare vezels, spasmolytica en pepermuntolie de eerste keuze zijn. Wat betreft de plaats van **antidepressiva** leveren de resultaten van een recente meta-analyse enkele argumenten voor een bescheiden analgetisch effect van de tricyclische antidepressiva (NNT = 4) en de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's; NNT = 3,5) **bij de aanpak van de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom** [*Gut* 2009;58:367-78, met commentaar in *Minerva* 2010;9:22-3]. Deze resultaten moeten echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens de beperkingen van deze meta-analyse (o.a. zwakke studiemethodologie en gebrek aan studies uitgevoerd in

de eerste lijn). In de praktijk zouden volgens de aanbevelingen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de tricyclische antidepressiva slechts mogen overwogen worden als tweede keuze, bij falen van de symptomatische eerstekeuzebehandeling, en rekening houdend met het risico van ongewenste effecten, waaronder in het bijzonder obstipatie. Wanneer een dergelijke behandeling wordt gestart, wordt aangeraden te starten met lage doses (5 à 10 mg amitriptyline of een equivalent ervan in één gift 's avonds), en de behandeling opnieuw te evalueren na 4 weken, en vervolgens om de 6 à 12 maanden. Met de SSRI's is de doeltreffendheid minder bewezen, en volgens NICE zouden deze geneesmiddelen alleen mogen overwogen worden bij falen van tricyclische antidepressiva. [*Clinical guideline 61*, via www.nice.org.uk]