

GEZONDHEIDSAPPS VOOR NATUURLIJKE ANTICONCEPTIE: OUDE WIJN IN NIEUWE ZAKKEN

*Medisch hulpmiddel niet zomaar
betrouwbaar*

dr H.I.J. Wildschut

Samenvatting

Apps als de NaturalCycles® worden wereldwijd door veel vrouwen gebruikt als een natuurlijke, niet-medicamenteuze methode van anticonceptie. De apps zijn medische hulpmiddelen die in principe aan dezelfde voorwaarden van werkzaamheid en veiligheid zouden moeten voldoen als geneesmiddelen. Daarvoor is, bij voorkeur, gerandomiseerd onderzoek nodig. Voor een geselecteerde groep van gemotiveerde vrouwen lijkt de NaturalCycles®-app misschien geschikt om momenten in een menstruatiecyclus te voorspellen waarop geen zwangerschapsrisico is. Er moeten daarvoor in de app wel dagelijks en zorgvuldig gegevens worden ingevoerd, zoals de lichaamstemperatuur. Bewijs uit gerandomiseerd onderzoek dat een dergelijke app net zo goed of slecht is als orale anticonceptie bestaat echter niet, zelfs niet bij perfect gebruik. Zolang dat bewijs er niet is dienen zorgverleners dit soort apps niet te adviseren als anticonceptiemethode.

Plaatsbepaling

- **Zorgverleners dienen zich bewust te zijn van de grote beperkingen van het gebruik van een app als anticonceptiemiddel.**
- **De betrouwbaarheid van NaturalCycles® (anticonceptie-app) is gebaseerd op een algoritme dat met een onbekende onzekerheidsmarge de dagen voorspelt dat een vrouw geen risico heeft op zwangerschap.**
- **Diagnostische apps die voorspellen dat een vrouw geen risico op zwangerschap heeft zijn per definitie niet toetsbaar. Een gouden referentietest om een ovulatie aan te tonen bestaat namelijk niet.**
- **Variërende menstruatiecycli, onzekerheid over het precieze ovulatiemoment, gedisciplineerde en juiste data-invoer en de noodzaak van aanvullende anticonceptie beperken de algemene toepasbaarheid van anticonceptie-apps.**

- **Er is geen gerandomiseerd onderzoek bekend naar de effectiviteit van anticonceptie-apps waarbij het zwangerschapsrisico direct vergeleken werd met zwangerschapsrisico bij hormonale anticonceptie.**

Anticonceptie-app: populair en controversieel

De smartphone en het daarmee samenhangende gebruik van - commerciële - gezondheidsapps¹ wint de laatste jaren enorm aan populariteit, ook op het terrein van reproductieve gezondheidszorg.² Een goede toegankelijkheid en gebruiksgemak zijn dan belangrijke voorwaarden voor een juiste toepassing. De app die in dit artikel besproken wordt betreft een anticonceptie-app. Deze wordt inmiddels door meer dan een half miljoen vrouwen gebruikt. Juist deze app is onder toezicht gekomen van Zweedse en Britse gezondheidsautoriteiten. Uit een rapportage van een abortusafdeling van een Zweeds ziekenhuis bleek namelijk dat 5-10% van de ongewenste zwangerschappen geassocieerd kon worden met het gebruik van deze anticonceptie-app.³

Een algoritme in een anticonceptie-app?

Een algoritme is een reeks specifieke instructies, gebaseerd op vooraf gedefinieerde waarden, die gezamenlijk leiden tot een bepaalde uitkomst. De waarden die nodig zijn voor een anticonceptie-algoritme, bijvoorbeeld de dagen van menstruatie en lichaamstemperatuur, worden ingevoerd door de vrouw zelf. De app berekent vervolgens of de vrouw die dag vruchtbaar is (met rood aangegeven) of niet (met groen aangegeven).^{3,4} Indien de app vruchtbaarheid aangeeft, wordt onbeschermd seks afgeraden. Een gouden referentietest voor het bepalen van de dagen waarop een vrouw vruchtbaar of onvruchtbaar is bestaat echter niet. De beschikbare methoden geven alleen een schatting, en zijn in verschillende mate indicatief. Dit geldt dus ook voor het algoritme dat de app gebruikt (zie kader 'Voorspellen van vruchtbaarheid').

I · N · H · O · U · D

Gezondheidsapps voor natuurlijke anticonceptie: oude wijn in nieuwe zakken 61

Off-labelgebruik mirtazapine als slaapmiddel 66

Voorspellen van vruchtbaarheid

Voor het vaststellen van de vruchtbare periode van de gebruiker is informatie over het tijdstip van de ovulatie van belang. De menstruatiecycclus start op de eerste dag van de menstruatie en de ovulatie vindt ongeveer 14 dagen later plaats.

Seriële echoscopie

De meest betrouwbare schatting van het tijdstip van ovulatie geeft serieel transvaginaal echoscopisch onderzoek.⁴ Hierbij wordt het aspect van de follikels van het ovarium (grootte; dominantie, luteïnisatie) en het aspect van het endometrium gevolgd. Deze methode is echter vanwege praktische redenen ongeschikt om vruchtbaarheid te bepalen of om toegepast te worden als anticonceptiemiddel.

Serum progesteron, pregnaandiol 3-glucuronide of oestrone-3-glucuronide in de urine

Direct na de ovulatie verandert de Graafse follikel (dominante follikel) in het ovarium in het corpus luteum dat progesteron produceert. De concentratie van het progesteron (of het metaboliet pregnaandiol 3-glucuronide in de urine) wordt gebruikt voor het aantonen van een ovulatoire cyclus.⁴ Het ovulatiemoment is ook te schatten op grond van de veranderende ratio van oestrone-3-glucuronide (de belangrijke metaboliet van oestradiol) en pregnaandiol 3-glucuronide in de dagelijkse ochtendurine.⁵

Luteïniserend hormoon in de urine

Een sterke stijging van de concentratie van luteïniserend hormoon (LH) in de urine (LH-surge) is kenmerkend voor een ovulatie.⁴ Deze stijging is 35 tot 44 uur voorafgaand aan de ovulatie aantoonbaar. De hoogste concentratie (LH-piek) wordt 10 tot 12 uur voor de ovulatie gezien.⁴ Vrouwen wordt geadviseerd om 4 dagen voor de verwachte ovulatiedatum één tot tweemaal daags de LH-concentratie in de urine te meten.

Basale temperatuurcurve (BTC)

Al in 1906 legde de Nederlandse gynaecoloog Theodoor Hendrik van de Velde het verband tussen bifasische temperatuurbehoop van de menstruele cyclus en de ovulatie.⁴ Nadat de ovulatie heeft plaatsgevonden stijgt de basale lichaamstemperatuur van de vrouw 0,3- 0,5 °C door het progesteron dat vrijkomt uit het corpus luteum.^{3, 4} Om deze stijging te kunnen waarnemen zijn dagelijkse metingen nodig op een vast tijdstip, bij voorkeur 's ochtends voor het opstaan.³ De BTC toont aan dat een ovulatie heeft plaatsgevonden, maar door biologische variatie van het tijdstip van ovulatie kan de BTC niet voor toekomstige tijdstippen worden gebruikt. Dat geldt ook voor vrouwen met een regelmatige cyclus.⁵

Cervixslijmmethode

Bij de cervixslijmmethode (methode van Billings) maakt men gebruik van de veranderende eigenschappen van het cervixslijm. Periofolliculair kan van het cervixslijm lange draden worden getrokken ('Spinnbaarheid'). Dit verschijnsel verdwijnt vrijwel direct na de ovulatie.⁶

Positie baarmoedermond

De vruchtbare periode wordt hierbij gebaseerd op de positie van de baarmoedermond.⁷

Symptothermale methode

De symptothermale methode berust op een combinatie van de temperatuur- en de cervixslijmmethode.³

Symptohormonale methode

Bij de symptohormonale methode is het algoritme voor de vruchtbare periode gebaseerd op gegevens van de oestrogeen- en LH-spiegels in de urine (Persona[®]) of vagina (OvulaRing[®]).

App mogelijk betrouwbaar voor beperkte groep vrouwen als natuurlijke anticonceptie?

Het gebruik van NaturalCycles[®] zou misschien een redelijk betrouwbare geboorteregelmethode kunnen zijn voor een beperkte groep vrouwen. Het vult daarmee mogelijk een leemte aan van een behoefte aan een natuurlijke vorm van anticonceptie. Vrouwen dienen daarvoor goed gemotiveerd te zijn, omdat gedisciplineerde dagelijkse input van gegevens een belangrijke voorwaarde is. De methode is alleen geschikt als er sprake is van een - min of meer - regelmatige cyclus. Het gebruiksgemak en de beperkte toepasbaarheid van deze natuurlijke geboorteregelmethode zijn daarmee belangrijke discussiepunten.

Onderzoek NaturalCycles[®]: veel haken en ogen

Blijvend risico op zwangerschap

Circa 7 van de 100 vrouwen die NaturalCycles[®] een jaar volgens 'typical use' gebruikten werden toch zwanger. Dit werd berekend aan de hand van de Pearl-index. De Pearl-index is een maat voor zwangerschapsrisico (zie kader 'Meetmethode betrouwbaarheid').⁸ De deelnemers aan het onderzoek betroffen betalende gebruikers van de app van wie de ingevoerde gegevens digitaal centraal verzameld en geanalyseerd konden worden. Verzamelen en analyseren van de gegevens geschiedde (niet-verifieerbaar) door de fabrikant van de app.

Veel uitval en persoonskenmerken deelnemers onbekend

Meer dan 50% van de vrouwen die in het onderzoek ingesloten werden stopten voortijdig met de app, zonder dat bekend is waarom.

Daarnaast ontbraken verschillende belangrijke kenmerken van de deelnemende vrouwen, waaronder de sociaaleconomische achtergrond, het opleidingsniveau en het wel of niet hebben van een vaste relatie. Dit lijken belangrijke variabelen omdat die het juiste gebruik van de app en het zwangerschapsrisico kunnen beïnvloeden. Daarnaast was onduidelijk of de app voor andere doeleinden werd gebruikt, bijvoorbeeld als hulpmiddel om juist zwanger te worden.⁹ Voor meer informatie over de onderzoeksopzet wordt verwezen naar de paragraaf 'Achtergrondinformatie'.

Meetmethode betrouwbaarheid

'Perfect use' en 'typical use'

De betrouwbaarheid hangt af van de geboorteregelmethode zelf en de zorgvuldigheid waarmee de methode wordt gebruikt.¹⁰ Onderscheid wordt gemaakt tussen het theoretisch haalbare zwangerschapscijfer dat gebaseerd is op klinisch onderzoek van goed gemotiveerde vrouwen ('perfect use') en het zwangerschapscijfer in de praktijk dat gebaseerd is op de algemene populatie vrouwen in de vruchtbare leeftijd ('typical use').^{6,8}

Pearl-index

De Pearl-index of het zwangerschapscijfer is een maat voor de betrouwbaarheid van een bepaalde methode van geboorteregeling. De Pearl-index geeft aan hoeveel zwangerschappen er optreden als de genoemde methode gedurende 100 vrouwenjaren wordt gebruikt. Een 'vrouwenjaar' is 12 maanden of 13 cycli van gemiddeld 28 dagen. De Pearl-index meet dus voor 1.300 cycli het aantal zwangerschappen. Een Pearl-index van 2 betekent theoretisch dat van de 100 vrouwen die een bepaalde vorm van geboorteregeling gedurende één jaar gebruiken, 2 vrouwen zwanger worden. Over het algemeen wordt aangenomen dat een Pearl-index betekenis heeft wanneer deze op ten minste 4.000 cycli is gebaseerd. Een onderbouwing van dit cijfer ontbreekt echter.⁶

App slechts indirect te vergelijken met combinatiepil

Een niet-gecontroleerd observationeel onderzoek, uitgevoerd door de fabrikant, vergeleek de Pearl-index bij 'typical use' van zowel de combinatiepil als NaturalCycles® bij Amerikaanse vrouwen. Uit de resultaten concludeerden de auteurs dat de effectiviteit van deze methoden vergelijkbaar was met een Pearl-index voor de combinatiepil van 6,9 en voor de anticonceptie-app van 7,2.¹¹ Deze conclusie gaat uit van de aanname van de vergelijkbaarheid van vrouwen die ingesloten werden in het onderzoek naar NaturalCycles® en vrouwen die 'gewoon' een anticonceptiepil innemen. Er is echter een grote kans dat de kenmerken van de populatie vrouwen die tegen betaling

gebruik maken van NaturalCycles® (het insluitcriterium voor het onderzoek) wezenlijk anders zijn dan die van de algemene populatie vrouwen die de combinatiepil gebruiken. De vrouwen die betaald gebruik maakten van de NaturalCycles®-app en ingesloten werden in het onderzoek naar de effectiviteit van de app, waren vermoedelijk goed gemotiveerd deze app als anticonceptiemethode te gebruiken. In vergelijking met het gebruik van de anticonceptiepil vraagt de app veel discipline van de gebruiker.

Obstakels bij onderzoek naar natuurlijke anticonceptiemethoden

Regelmatische cyclus niet vanzelfsprekend

Bij onderzoek naar natuurlijke anticonceptiemethoden, zoals NaturalCycles®, moet men rekening houden met de biologische variatie van de menstruatiecyclus. De tijdsperiode tussen ongeveer 5 dagen voor de ovulatie (dit getal is gebaseerd op de levensduur van spermatozoën) tot en met de eerste 24 uur erna wordt gerekend tot de vruchtbare periode ('fertile window').^{3-5, 12, 13} Nadien is de kans op zwangerschap klein. De veronderstelde vruchtbare periode (dag 10-17) is heel variabel, zelfs bij vrouwen met een regelmatige cyclus.⁵ Tenminste 10% van vrouwen met een regelmatige cyclus blijkt een ovulatie te hebben buiten de veronderstelde vruchtbare periode.⁵ Er lijken slechts enkele dagen tijdens de cyclus te zijn dat vrouwen niet zwanger kunnen worden. Daar komt bij dat regelmatige cycli eerder uitzondering dan regel zijn.⁶ Hierdoor wordt de voorspelbaarheid van het tijdstip van ovulatie ongunstig beïnvloed en zijn natuurlijke anticonceptiemethoden, zeker voor vrouwen met een lange en/of onregelmatige cyclus, ongeschikt.

Gerandomiseerd nauwelijks te onderzoeken

Een gerandomiseerde onderzoeksopzet ter bestudering van de effectiviteit van natuurlijke methoden voor geboorteregeling stuit op methodologische, logistieke en soms ethische bezwaren.⁷ Om die reden wordt effectiviteit van deze 'natuurlijke' methoden bestudeerd aan de hand van prospectief cohortonderzoek onder grote aantallen vrouwen in de reproductieve leeftijd. Het onderzoek naar de effectiviteit van NaturalCycles® is met 22.785 geïncludeerde vrouwen verreweg het grootste onderzoek dat tot op heden is gepubliceerd.

Alle onderzoek naar effectiviteit geboorteregeling hachelijk?

Onderzoek naar de effectiviteit van geboorteregelmethode wordt belemmerd door potentiële bias van onderrapportage, zoals het niet melden van een zwangerschap, onvolledige informatie over de frequentie en het tijdstip van de coïtus en het wel/of niet toepassen van aanvullende anticonceptie in de vruchtbare periode. Dat maakt het onderscheid tussen zwangerschapscijfers van 'perfect use' en 'typical use' (zie kader 'Meetmethode betrouwbaarheid') vanuit wetenschappelijk oogpunt hachelijk.

Het beschikbare onderzoek naar betrouwbaarheid natuurlijke anticonceptiemethoden

Het wetenschappelijk onderzoek naar de anticonceptieve effectiviteit van natuurlijke geboorteregelingmethoden is over het algemeen van matige tot lage kwaliteit en de bevindingen laten zich moeilijk algemeen toepassen.

Systematisch literatuuronderzoek met alleen gerandomiseerde onderzoeken

In 2004 verscheen een Cochrane systematisch literatuuroverzicht over de effectiviteit van natuurlijke anticonceptiemethoden met een update in 2012.¹⁴ Er konden slechts drie gerandomiseerde onderzoeken worden geïdentificeerd. Vanwege de slechte methodologische opzet van de geïncludeerde studies konden de auteurs geen conclusie trekken over de effectiviteit van de onderzochte methoden. Wel werd geconstateerd dat het lastig was om vrouwen te interesseren voor deelname aan gerandomiseerd onderzoek. Ook was het gerapporteerde percentage uitvallers hoog.

Systematisch literatuuronderzoek met prospectieve, ook niet-gerandomiseerde, onderzoeken

Vorig jaar verscheen opnieuw een systematisch literatuuroverzicht over dit onderwerp.⁷ De auteurs beperkten zich niet tot gerandomiseerd onderzoek. Zij includeerden onderzoek met minimaal 50 deelnemers waarin relevante gegevens prospectief werden verzameld. Aan de hand van de beschikbare gegevens werd van vrouwen die de natuurlijke anticonceptiemethoden gebruikten studie-uitval en zwangerschapscijfers berekend. Tevens werd aan de hand van een checklist met 13 specifieke items de kwaliteit van de geïncludeerde studies beoordeeld. Er werden 53 studies geïncludeerd: geen studie was van hoge kwaliteit, 21 studies waren van middelmatige en 32 studies waren van lage kwaliteit. De grootste studie kende 2.059 deelnemers. Er was een grote variatie in gerapporteerde 'typical use' effectiviteit: 1,8 per 100 vrouwenjaren bij één jaar gebruik (Sensiplan®; n=900) tot 33,6 per 100 vrouwenjaren na één jaar gebruik (methode van Billings; n=277) (zie kader 'Voorspellen van vruchtbaarheid'). Gezien de heterogeniteit van de onderzochte populaties konden de auteurs geen uitspraak doen over de vergelijkbaarheid van de verschillende methoden. In de beschouwing stellen de auteurs dat de gerapporteerde cijfers over de effectiviteit van 'natuurlijke' anticonceptiemethoden niet te generaliseren zijn en ook niet gebruikt kunnen worden om de ene methode met de andere te vergelijken. Het onderzoek naar de effectiviteit van NaturalCycles®, dat in dit artikel besproken wordt, is niet opgenomen in dit systematische literatuuroverzicht.

Meer natuurlijke anticonceptiemethoden, thuishesten en apps

Naast NaturalCycles® zijn er meer commerciële thuishesten en apps als natuurlijke geboorteregelingmethoden in de handel, waarbij persoonlijke cyclusgegevens in een digitaal rekenprogramma worden ingevoerd (Ladycomp®, Cyclotest 2 Plus® en de Natural Family Planning

(NFP)-methode). Hiermee moet de vrouw vast kunnen stellen of zij vruchtbaar is of niet. Bij de NFP-methode maakt de vrouw gebruik van een combinatie van schommelingen in de lichaamstemperatuur en lichaamssignalen die zij door zelfonderzoek kan vaststellen (Sensiplan®). Speciale cursussen worden aangeboden om de methode 'betrouwbaar' toe te passen.

Achtergrondinformatie

Opzet en resultaten van het NaturalCycles®-app-onderzoek

Dataverzameling

Betalende gebruikers van NaturalCycles® werd gevraagd mee te doen aan het onderzoek.⁸ Als zij instemden met deelname werd hen, na inloggen, gevraagd dagelijks gegevens aan te leveren van de menstruele cyclus en de basale temperatuur. Daarnaast werden deelnemers aangemoedigd om informatie over de periovulatoire bevindingen van de urine LH-test aan te leveren, en eventuele gegevens over een zwangerschap te rapporteren. Ook werd gevraagd om op vrijwillige basis - onbeschermd en beschermd - coïtus en eventuele persoonlijke opmerkingen te melden. Als sprake is van beschermd coïtus werd gevraagd welke anticonceptiemethode werd toegepast. De verkregen informatie werd digitaal verwerkt. Aan de hand van een niet nader gespecificeerd algoritme krijgen de deelnemers dagelijks informatie of een eventuele coïtus 'veilig' (groen) of 'onveilig' (rood) is. De ingelogde gegevens werden na toestemming geanalyseerd. De fabrikant van NaturalCycles® hanteert een privacy-beleid met informatie over het delen van persoonsgegevens met derden, die te lezen valt op de eigen website.

Resultaten

Het aantal deelnemers bedroeg 22.785 vrouwen, die gemiddeld ca. 10 maanden gegevens aandroegen voor 18.584 vrouwjaren. De Pearl-index voor 'perfect use' was 1.0 (95% BI= 0,5-1,5) per 100 vrouwenjaren. Dit zwangerschapscijfer is gebaseerd op 21.597 cycli die uitmondten in 17 gerapporteerde zwangerschappen. De Pearl-index voor 'typical use' was 6,9 (95% BI=6,5-7,2) per 100 vrouwenjaren. Dit zwangerschapscijfer is gebaseerd op 224.563 cycli die resulteerden in 1.273 gerapporteerde zwangerschappen. De gevonden Pearl-index voor 'typical use' was volgens de onderzoekers hoger dan die van andere natuurlijke geboorteregelingmethoden.

Onderzoeksnaam: niet van toepassing

Financiering: NaturalCycles® Nordic AB, Zweden; studiebeurs Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Rockville, Maryland, USA.

Belangenverstrengeling: 5 van de 6 auteurs

Soort onderzoek: prospectieve observationale studie

Uitkomstmaat: de 'perfect use' Pearl-index en de 'typical use' Pearl-index; zwangerschapscijfers

werden berekend voor 13 cycli na gebruik van 12 maanden

Insluitingscriteria: vrouwen die tussen 1 augustus 2014 en 1 augustus 2016 waren geregistreerd als betalende gebruikers van de NaturalCycles®-app met het doel zwangerschap te voorkomen

Uitsluitingscriteria: deelnemers die bij de initiële registratie reeds zwanger waren en deelnemers met minder dan 20 dagen aan ingelogde gegevens; zwangere deelnemers, die aangaven dat zij de app gebruikten voor het plannen van de optimale kansen voor - gewenste - zwangerschap

Randomisatie: niet van toepassing

Powerberekening: niet van toepassing

Statistische analyse: de Kaplan-Meijer levenstafel-analyse besloeg een periode van maximaal één jaar (365 dagen; 13 cycli), waarbij de follow-up ('time-to-event') van de deelnemer werd beëindigd (gecensureerd) als een zwangerschap werd gemeld en als de deelnemer de app niet meer gebruikte. De 'typical use' Pearl-index en de 'perfect use' Pearl-index werden berekend op grond van gerapporteerde informatie over een eventuele zwangerschap, coïtus, het eventuele gebruik van additionele methoden van geboorteregeling en het tijdstip van de cyclus. Als de - beschermde - coïtus plaats had in de door de app aangegeven veilige periode en zwangerschap was daarvan het gevolg, dan werd de deelnemer geclassificeerd tot de groep 'perfect use' vrouwen. Voor de berekening van de 'typical use' Pearl-index werden alle geïncludeerde deelnemers betrokken

Aantal deelnemers: 22.785 vrouwen; 54% van de deelnemende vrouwen haakte binnen één jaar van het onderzoek af

Deelnemerskenmerken: gemiddelde leeftijd 29,2 jaar (SD 5.0); 79% afkomstig uit Zweden, de overige 21% uit één van 37 landen

Resultaten: Pearl-index voor 'perfect use' 1.0 (95% BI= 0,5-1,5) per 100 vrouwenjaren; Pearl-index voor 'typical use' 6,9 (95% BI=6,5-17,2) per 100 vrouwenjaren

Trialregistratie: niet gemeld

Veel deelnemende vrouwen stopten met de app

Het percentage vrouwen dat stopte met de app was relatief hoog (54%). Uit het artikel over het onderzoek komt niet duidelijk naar voren wat de redenen zijn voor het niet continueren van deze natuurlijke geboorteregelmethode. Redenen hiervoor kunnen zijn zwangerschap, ontevredenheid over de - bewerkelijkheid - van de app, een voorkeur hebben voor een andere methode van geboorteregeling, geen vaste seksuele relatie meer hebben, kinderwens of anderszins.

Patiëntkenmerken ontbreken

Van de vrouwen ingesloten in het onderzoek naar NaturalCycles® ontbreekt informatie over relevante kenmerken, zoals opleidingsniveau, sociaaleconomische achtergrond, het al of niet hebben van een vaste relatie, de duur en regelmaat van de cyclus.

Zwangerschapsrisico leeftijdsafhankelijk

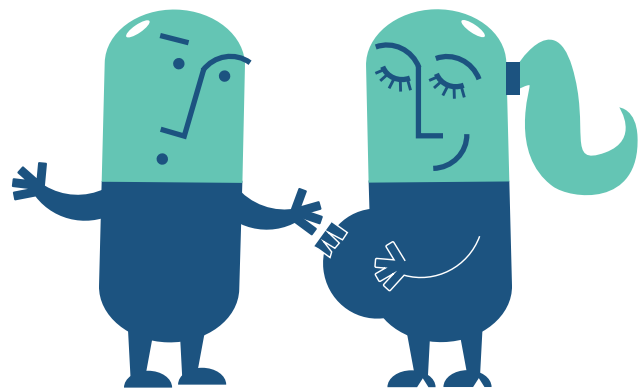
Verschil in leeftijdsverdeling van de onderzochte groepen beïnvloedt de vergelijkbaarheid van de zwangerschapscijfers van vrouwen die gebruikmaken van de app met zwangerschapscijfers van vrouwen die andere methoden van geboorteregeling gebruiken. Van pilgebruikers, bijvoorbeeld, is bekend dat de leeftijd van invloed is op het zwangerschapscijfer: vrouwen van 20-24 jaar die de pil slikken hebben een hoger zwangerschapscijfer dan vrouwen die op latere leeftijd de pil slikken.¹¹ Ook andere demografische en socioculturele factoren zijn geassocieerd met het zwangerschapscijfer bij pilgebruik.

Eerder keuze voor app bij regelmatige cyclus

In het onderzoek ontbreekt informatie over de duur en (on)regelmatigheid van de cyclus. Het is aannemelijk dat vrouwen met een regelmatige cyclus (van 28 dagen) meer geneigd zijn te kiezen voor NaturalCycles® dan vrouwen met een lange en/of onregelmatige cyclus.

Anticonceptie-app voor andere doeleinden gebruikt

NaturalCycles® is primair bedoeld als een 'natuurlijke' methode voor geboorteregeling. Deze app kan echter ook gebruikt worden voor andere doeleinden.¹⁵ Het gebruikersprofiel van vrouwen die geboorteregelingapps ('fertility tracking apps') gebruiken is nog niet goed bekend.^{16, 17} Recent online Engels onderzoek onder 240 vrouwen laat zien dat de respondenten deze apps gebruiken om (a) hun cyclus vast te leggen (72%), (b) als hulpmiddel om zwanger te worden (34%), (c) om informatie voor fertiliteitsbehandeling te verschaffen (12%), en (d) als hulpmiddel om zwangerschap te voorkomen (4%).¹⁸



Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl

OFF-LABELGEBRUIK MIRTAZAPINE ALS SLAAPMIDDEL

Werkzaamheid niet bewezen, wel bijwerkingen

mw drs M.A.E. Nieuwhof

Het gebruik van het antidepressivum mirtazapine (Remeron®) bij patiënten met slapeloosheid neemt toe. Deze toepassing blijkt echter niet gestoeld op bewijs van werkzaamheid uit gerandomiseerd onderzoek. Er zijn hooguit aanwijzingen gebaseerd op het theoretische werkingsmechanisme. De rationale achter de toename van het voorschrijven van mirtazapine bij slapeloosheid is onduidelijk. Onder meer de angst voor de verslaving die kan optreden bij benzodiazepinereceptoragonisten (zoals temazepam of zolpidem) of het feit dat deze middelen niet worden vergoed, zouden een rol kunnen spelen. Maar ook mirtazapine heeft vervelende bijwerkingen, waaronder slaperigheid overdag. Het CBR kent in verband met de beïnvloeding van de rijvaardigheid door de slaperigheid overdag, aparte bepalingen voor patiënten die mirtazapine gebruiken. Vanuit het oogpunt van rationele farmacotherapie is er geen reden mirtazapine off label voor te schrijven bij slapeloosheid.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Zolang er geen bewijs is voor werkzaamheid uit gerandomiseerd onderzoek, bestaat er geen reden mirtazapine voor te schrijven voor slapeloosheid bij patiënten zonder psychische comorbiditeit.**
- **Ook bij patiënten met depressie met slapeloosheid is er geen bewijs uit gerandomiseerd onderzoek voor de werkzaamheid van mirtazapine tegen slapeloosheid. Bij deze groep is er slechts in uitzonderingsgevallen een rationale voor het voorschrijven van mirtazapine.**
- **Bijwerkingen als slaperigheid overdag en beïnvloeding van de rijvaardigheid beperken de toepassing van mirtazapine.**

Toename van het gebruik van mirtazapine als slaapmiddel

In de dagelijkse praktijk blijkt dat het gebruik van mirtazapine (Remeron®) bij slaapproblemen toeneemt. Mirtazapine wordt bij slaapproblemen dan lager gedoseerd dan gebruikelijk is bij de behandeling van depressie. Het wordt zelfs voorgeschreven zonder dat eerder benzodiazepinereceptoragonisten zoals temazepam of zolpidem zijn gebruikt (zie [toename mirtazapine](#)).¹ De toepassing bij slapeloosheid is off label, mirtazapine is alleen geregistreerd als antidepressivum. Mirtazapine is geen geneesmiddel van eerste keuze bij de behandeling van depressie.²

Mogelijke redenen waarom artsen, ondanks het gebrek aan bewijs voor werkzaamheid, er toch voor kiezen mirtazapine voor te schrijven als slaapmiddel zijn:

- Mirtazapine wordt vergoed vanuit het basispakket, in tegenstelling tot de benzodiazepinereceptoragonisten die bij slaapproblemen worden gebruikt.³
- Mirtazapine heeft een lager verslavingsrisico dan de benzodiazepinereceptoragonisten.
- De sederende (bij)werking van mirtazapine kan als voordeel worden gezien bij patiënten met depressie en slaapproblemen (zie werkingsmechanisme). Uit onderzoek blijkt echter dat het toevoegen van mirtazapine aan serotonineheropnameremmers (SSRI's) geen verbetering geeft van de depressieklachten.⁴
- Mirtazapine wordt als slaapmiddel genoemd in enkele Nederlandse richtlijnen. In uitzonderingsgevallen kan mirtazapine volgens deze richtlijnen worden uitgetoet, ondanks het gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid. Dit is bijvoorbeeld als slaapmiddelen van eerste keuze niet effectief zijn gebleken bij patiënten met depressie.^{5,6}

Geen bewijs voor minder slaapproblemen door mirtazapine

Er is geen gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar mirtazapine bij patiënten met slaapproblemen zonder psychische comorbiditeit. In een Cochrane systematisch literatuuronderzoek naar het gebruik van antidepressiva bij slaapproblemen is geen onderzoek naar mirtazapine opgenomen.⁷

Er zijn wel gerandomiseerde onderzoeken naar de werkzaamheid van mirtazapine voor slapeloosheid bij patiënten met depressie.^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14} Deze onderzoeken vergelijken mirtazapine met andere antidepressiva of antipsychotica, maar niet met placebo of met benzodiazepinereceptoragonisten zoals temazepam of zolpidem. Bovendien is het onderzoek van lage kwaliteit en slechts bij een beperkte groep patiënten uitgevoerd. Deze onderzoeken leveren geen bewijs dat mirtazapine een middel van eerste keuze is bij slaapproblemen bij patiënten met depressie.

Geen significant verschil bij patiënten met kanker met depressie

In één onderzoek naar de werkzaamheid van mirtazapine bij patiënten met kanker en depressie werd de werkzaamheid van mirtazapine vergeleken met placebo of imipramine. In dit onderzoek werd een aantal klachten onderzocht, zoals pijn, misselijkheid, angst en depressie, maar ook slaapproblemen. Slaapproblemen werden onderzocht aan de hand van drie vragen over slaap uit de Hamilton Rating Scale for Depression (over inslapstoornissen, doorslapstoornissen of te vroeg ontwaken). Na 6 weken waren er in de mirtazapinegroep significant meer patiënten zonder slaapproblemen ten opzichte van het begin van het onderzoek. Aan het begin van het onderzoek hadden 19 van de 20 patiënten in de mirtazapinegroep slaapproblemen, na 6 weken waren dit 8 van de 16 overgebleven patiënten. Het onderzoek vond geen statistisch significante verschillen tussen mirtazapine of placebo. De vergelijking

met placebo werd echter niet dubbelblind uitgevoerd. Er was een groot risico op selectiebias omdat patiënten die geen psychotrope middelen wilden, werden ingedeeld in de placebogroep. Daarnaast was het aantal patiënten te klein om een significant verschil aan te kunnen tonen. De onderzoekers concluderen dat er meer placebogecontroleerd onderzoek nodig is om de werkzaamheid van mirtazapine bij slapeloosheid te bewijzen.¹⁵

Bijwerkingen van mirtazapine

Bijwerkingen in (post-)registratieonderzoek

Volgens de productinformatie van mirtazapine komen de volgende bijwerkingen vaker dan 10% voor, en statistisch significant vaker dan bij placebo: somnolentie, sedatie, gewichtstoename, toename van eetlust. Ook lethargie, obstipatie, rugpijn en perifeer oedeem kwamen significant vaker voor bij mirtazapine dan bij placebo, maar niet vaker dan 5%. Bij somnolentie en sedatie had dosisverlaging geen effect. Bij langdurig gebruik kunnen bij acuut stoppen onttrekkingsverschijnselen optreden en wordt aangeraden de dosering langzaam af te bouwen. Volgens de productinformatie is mirtazapine niet verslavend. Net als bij de andere antidepressiva wordt bij mirtazapine gewaarschuwd dat in de eerste weken van het gebruik een groter risico kan bestaan op zelfmoordgedachten en (poging tot) zelfmoord.¹⁶ Het is onbekend in welke mate de bijwerkingen voorkomen bij de lage doseringen die bij slaapstoornissen worden toegepast.

Rijvaardigheid

Mirtazapine beïnvloedt de rijvaardigheid. Bij doseringen tot en met 30 mg per dag wordt aangeraden de eerste week van het gebruik niet te rijden. Na de eerste week is mirtazapine vanaf 13 uur na inname rijveilig. Bij incidenteel gebruik, zoals bij slapeloosheid, hangt de periode af van de dosering. Bij een dosering van 7,5 mg wordt autorijden ontraden tot 13 uur na inname. Bij 15 mg is dit 24 uur, en bij 30 mg 48 uur. Wanneer mirtazapine chronisch wordt gebruikt, verstrekt het CBR alleen een rijbewijs als er gedurende ten minste 3 jaar een gelijkblijvende dosering van meer dan 30 mg voor de nacht is gebruikt en als de patiënt met positief resultaat een rijtest heeft afgelegd (www.rijveiligmetmedicijnen.nl).

QT-verlenging

Mirtazapine is gecontra-indiceerd bij lang-QT-intervalsyndroom. Bij patiënten met verlengd QT-interval wordt aangeraden geen mirtazapine voor te schrijven of af te leveren.¹⁷

Meldingen bij Lareb

Urineretentie

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb schreef eerder in het Ge-Bu over de mogelijke bijwerking urineretentie bij mirtazapine. In de periode tussen 1996 en 2014 ontving Lareb zes meldingen van urineretentie en drie meldingen van bemoeilijkt mictie bij het gebruik. De oorzaak zou kunnen liggen in de zwak anticholinerge werking van mirtazapine, waardoor mictie wordt bemoeilijkt. Ook kan de

noradrenerge werking van mirtazapine leiden tot contractie van de blaasfincter en daardoor urineretentie veroorzaken.¹⁸

Overige meldingen

Lareb ontving in de periode 1991 tot mei 2019 961 meldingen over in totaal 1.966 bijwerkingen van mirtazapine. Slaapstoornis of slapeloosheid werd bij een kleine 10% van deze meldingen als indicatie aangegeven, het is onduidelijk of deze patiënten ook een depressie hadden. De grootste groep bijwerkingen valt onder de categorie aandoeningen van het zenuwstelsel. De bijwerkingen van mirtazapine die het meest gemeld worden bij Lareb staan eveneens gemeld in de productinformatie van mirtazapine (zie bijwerkingen). Voor de overige meldingen kan zonder nader onderzoek geen verband met mirtazapine worden vastgesteld.¹⁹

Mirtazapine in richtlijnen over slapeloosheid

NHG-Standaard

In de richtlijn NHG-Standaard Slaapproblemen en slaappmiddelen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) wordt huisartsen niet geadviseerd mirtazapine voor te schrijven als keuze bij de behandeling van slapeloosheid. Over antidepressiva in het algemeen raadt deze richtlijn aan het voorschrijven te beperken tot patiënten die daar volgens de NHG-Standaarden voor depressie en angststoornissen een indicatie voor hebben. Ook ziet het NHG geen plaats voor sederende antihistaminica (daaronder valt ook mirtazapine) vanwege het gebrek aan bewijs voor effectiviteit en vanwege de bijwerkingen.²²

Acute psychiatrie

In het boekje 'Acute psychiatrie' van het UMC Utrecht Hersencentrum in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVVP) is een standaard 'insomnia' opgenomen. Deze geeft aan dat er voor mirtazapine (15 mg voor de nacht) geen aanwijzingen zijn dat het veiliger of effectiever is dan benzodiazepinereceptoragonisten, maar dat het middel wel een goede tweede of derde keuze kan vormen bij een slaapstoornis in het kader van een psychiatrische aandoening.⁵

Achtergrondinformatie

Cijfers over toename gebruik mirtazapine

In een 'letter-to-the-editor' vermelden Nederlandse onderzoekers dat uit onderzoek blijkt dat het aantal voorschriften van mirtazapine in lagere doseringen (≤ 15 mg, 1 dd) is toegenomen. Bij deze lage doseringen is volgens de onderzoekers waarschijnlijk dat mirtazapine is toegepast als slaappmiddel. De cijfers werden verkregen uit een databank van bij de openbare apotheek afgeleverde recepten (55 openbare apotheken, 600.000 patiënten, periode 1995-2012, www.IADB.nl). Vanaf 2008 is het aantal voorschriften voor mirtazapine in lagere doseringen groter dan het aantal voorschriften in gebruikelijke doseringen. Ongeveer een derde van deze voorschriften kwam van huisartsen. Bij ca. 50% van de voorschriften werd niet eerder een benzodiazepine voorgeschreven. In 2012 was

het aantal nieuwe voorschriften voor mirtazapine in lage doseringen ongeveer 150 per 100.000 ingeschreven patiënten. Ter vergelijking, het aantal nieuwe voorschriften van temazepam, gebaseerd op cijfers uit dezelfde databank, was in 2012 periode ongeveer 1.500 per 100.000 ingeschreven patiënten.¹

Theoretisch werkingsmechanisme

Mirtazapine is een antidepressivum met sederende eigenschappen. Het heeft een antihistaminerge werking en een zeer sterke affiniteit voor de H-1-receptoren. Daarnaast bezet mirtazapine presynaptische α -2-receptoren op serotonerge en noradrenerge zenuwuiteinden en blokkeert daardoor de rem op de vrijgifte van serotonine en

noradrenaline. De antidepressieve werking van mirtazapine ontstaat doordat op deze manier meer serotonine en noradrenaline vrijkomt. Mirtazapine versterkt eveneens de transmissie van serotonine via de 5HT-1-receptoren. De 5HT-2- en 5HT-3-receptoren worden geblokkeerd.^{20 21}

Bij lagere doseringen overheerst het sederende effect van mirtazapine, bij hogere doseringen (>30 mg per dag) neemt de sederende werking af doordat de activerende werking van noradrenaline de sederende antihistaminerge werking gaat overheersen.¹⁷

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl

STICHTING GENEESMIDDELENBULLETIN

De Stichting Geneesmiddelenbulletin kent een Bestuur, Redactieteam, Redactiecommissie en Wetenschappelijke Adviesraad.

Het al meer dan 50 jaar bestaande Geneesmiddelenbulletin (Ge-Bu) schrijft op kritische en onafhankelijke wijze over het rationale gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. De primaire doelgroep zijn allen die deze middelen (gaan) voorschrijven, afleveren en/of toepassen. Met online-artikelen, een nieuwsbrief, geprinte maanduitgave en een gratis app streeft het Ge-Bu zijn doelen na (zie www.ge-bu.nl/over-gebu/doel-en-werkwijze). Het Ge-Bu houdt vast aan een stringent wetenschappelijk en intensief reviewbeleid.

Het Redactieteam is op zoek naar een

REDACTEUR 0,6 FTE

met ingang van 1 oktober 2019

Functie-inhoud

U schrijft en redigeert wetenschappelijk onderbouwde artikelen voor het Ge-Bu waarbij u zich een oordeel vormt op basis van 'evidence based'-gegevens, praktijkgegevens, meningen van deskundigen en claims van marktpartijen.

Functieprofiel

De collega die wij zoeken:

- is arts of apotheker met kennis en ervaring op het gebied van farmacotherapie, medische hulpmiddelen en/of epidemiologie en heeft een kritische en onafhankelijke houding in deze;
- heeft bij voorkeur praktijkervaring in wetenschappelijk onderzoek en het schrijven van publicaties op het gebied van de farmacotherapie/farmacologie en/of over medische hulpmiddelen;
- heeft geen belangen in de farmaceutische industrie noch in de medische hulpmiddelenindustrie;
- beschikt over goede mondelinge en schriftelijke uitdrukingsvaardigheden.

Het aanbod

Het gaat om een functie voor 24 uur per week (0,6 fte), salaris overeenkomend met schaal 11-12 van Besluit Bezoldiging Rijksambtenaren, afhankelijk van opleiding en ervaring. Wij bieden flexibele werktijden, 15 vakantiedagen bij een 60%-aanstelling, een vaste eindejaarsuitkering (8,33%) en een ABP-pensioenvoorziening. Er wordt een tijdelijk contract aangeboden dat na gebleken geschiktheid wordt omgezet in een vast dienstverband.

Meer informatie?

Informatie kan worden ingewonnen bij hoofdredacteur Hein Janssens, huisarts, via telefoonnummer 030 282 3360 of e-mail: Hein.Janssens@radboudumc.nl.

De procedure

Stuur uw brief met een beknopt curriculum vitae uiterlijk 7 augustus 2019 naar de redactie van het Geneesmiddelenbulletin, e-mail: info@ge-bu.nl.

Acquisitie naar aanleiding van deze advertentie wordt niet op prijs gesteld.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationale farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr CA van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HJ Wildschut, gynaecoloog np

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629