

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218  
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 2

27 januari 1984

## DE 'PRIKPIL'\*

De 'prikpil' is een langwerkend anticonceptiemiddel dat uitsluitend een progestatieve stof bevat, medroxyprogesteronacetaat (MPA). Dit is een synthetische stof die behalve als anticonceptiemiddel, onder meer ook - zij het in hogere doses - wordt toegepast bij endometriose en endometriumcarcinoom.

Met het gebruik van de prikpil is nu 20 jaar ervaring opgedaan. De betrouwbaarheid als anticonceptiemiddel is zeer hoog maar er zijn uiteraard, evenals bij de andere anticonceptiemiddelen, ook bijwerkingen.

In de Verenigde Staten en Engeland is met name in de niet-wetenschappelijke pers nogal wat kritiek geleverd op de prikpil en de toepassing ervan. Dit hangt onder andere samen met het terughoudende standpunt van de Food and Drug Administration (FDA), die het middel nog steeds niet als anticonceptivum heeft geregistreerd. Redenen daarvoor zijn onder meer dat bij honden (beagles) na toediening van zeer hoge doses MPA-mammatumoren zijn waargenomen en dat MPA-gebruik in verband is gebracht met een verhoogde kans op congenitale afwijkingen wanneer desondanks zwangerschap optreedt of indien MPA tijdens de zwangerschap is toegediend.

Verder wordt door de FDA als bezwaar aangevoerd het frequent optreden van onregelmatige bloedingen. Wanneer oestrogenen worden bijgegeven om deze bloedingen te reguleren vervalt bovendien het voordeel dat de prikpil alleen een progestatieve stof bevat.

In het navolgende worden daarom de beschikbare gegevens van de prikpil aan een beschouwing onderworpen.

### TOEPASSING

Het MPA wordt als depotpreparaat in de vorm van een suspensie in water intramusculair ingespoten, bij voorkeur in de bil. Handelsvormen

zijn Depo-Provera 150® en Farlutal 150®.

De gangbare dosering voor anticonceptie is 150 mg eenmaal in de drie maanden.

De eerste injectie dient plaats te vinden op één van de eerste vijf dagen van de menstruele cyclus, om zoveel mogelijk uit te sluiten dat tijdens een eventuele zwangerschap wordt ingespoten of dat alsnog een ovulatie tot stand komt.

In Nederland wordt door ongeveer 32.000 vrouwen gebruik gemaakt van de prikpil, hetgeen slechts een fractie is van de vrouwen die gebruik maakt van een oraal anticonceptivum.

### WERKINGSMECHANISME, FARMACOKINETIEK

De werking van MPA als synthetisch progestatieve stof is vergelijkbaar met die van progesteron:

- De ovulatie wordt geremd. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat MPA vooral de LH- en in mindere mate ook de FSH-secretie onderdrukt; dit effect komt waarschijnlijk via het hypothalamus/hypofysesysteem tot stand.
- De proliferatie van het endometrium wordt geremd, dit wordt daardoor na enige tijd dun en atrofisch. Na een jaar MPA-gebruik is bij 40% van de vrouwen atrofie ontstaan. Innesteling van een bevruchte eicel is daardoor niet mogelijk.
- De viscositeit van het cervixslijm neemt al snel toe, waardoor spermatozoa moeilijker kunnen binnendringen.

Ruim een week na injectie worden maximale bloedspiegels bereikt. Daarna zakt de spiegel geleidelijk en na gemiddeld 110 dagen is MPA niet meer in het bloed aantoonbaar. Cumulatie na langdurig gebruik is niet geconstateerd.

MPA wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. De snelheid waarmee dit gebeurt, vertoont een zeer grote interindividuele spreiding.

De metabole klaring van MPA wordt nauwelijks beïnvloed door gelijktijdig gebruik van andere ge-

\* Mw drs R.L. Weltevreden en mw drs L.T.W. de Jong-v.d. Berg, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

neemsmiddelen. M.P.A. bezit, in tegenstelling tot verschillende andere progestatieve stoffen, geen oestrogene activiteit.

#### TERUGKEER VAN DE VRUCHTBAARHEID

De prikpil is een zeer betrouwbaar anticonceptivum met een zwangerschapscijfer van 0-1,2 per 100 vrouwen. Voor orale anticonceptiva is dat 0,1-0,7 en voor het IUD 0,5-3.

Zoals reeds is aangeduid, treedt de anticonceptieve werking van de prikpil, mits op één van de eerste dagen van de menstruele cyclus toegevend, al vanaf het begin op.

Terugkeer van de mogelijkheid tot conceptie treedt bij 50% van de vrouwen op 5,5-7 maanden nadat de prikpil theoretisch is uitgewerkt, dat wil zeggen 8,5-10 maanden na de laatste injectie. Bij beëindiging van orale anticonceptie is dit na gemiddeld twee en een halve en na verwijdering van het IUD na gemiddeld vier en een halve maand het geval. De kans om binnen vijf maanden na staken van de behandeling zwanger te worden is bij de prikpil dus kleiner dan bij orale anticonceptiva en het IUD.

Na vijf en halve maand neemt de kans om zwanger te worden snel toe. Vijftien maanden na de laatste injectie kan bij 75% van de vrouwen zwangerschap optreden en na 24 maanden is dit bij 95% het geval. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met die van orale anticonceptiva en het IUD.

#### BIJWERKINGEN

De meest voorkomende bijwerking is de totale ontregeling van het bloedingspatroon. Daarbij is niet te voorspellen wanneer, hoe lang, en hoe vaak bloedingen zullen optreden. Met name gedurende de eerste drie (maar soms ook 9) maanden komt bij 97% van de vrouwen onregelmatig bloedverlies voor. Bij 15-30% van deze vrouwen zijn de bloedingen zo frequent en/of langdurig dat het dragen van maandverband gedurende de gehele maand noodzakelijk is.

Meestal wordt echter niet meer bloed verloren dan bij een normale menstruatie. Naarmate de veranderingen in het endometrium voortgaan neemt de hoeveelheid en de frequentie van het bloeden evenredig af. Na enige tijd ontstaat veelal amenorroe; na een jaar MPA-gebruik treedt bij het merendeel van de vrouwen helemaal geen bloeding meer op.

Door oestrogenen bij te geven kunnen wel tijdelijk de bloedingen worden gestopt, maar pogingen om hiermee het onregelmatig bloeden te reguleren hebben niet het gewenste resultaat opgeleverd.

Een mogelijke verklaring hiervoor is, dat onder invloed van MPA het aantal oestrogene receptoren in het endometrium sterk daalt.

Een tweede frequent voorkomende bijwerking is gewichtsverandering. Meestal betekent dit een gewichtstoename die varieert van 2-4 kilo nadat de prikpil 1-2 jaar is gebruikt. Hoofdpijn komt bij 5%

van de gebruiksters voor.

Na staken van het gebruik kan weer een zelfde onregelmatig bloedingspatroon ontstaan als in de beginperiode van de prikpil.

Meestal betreft dit een termijn van 3-6 maanden na de laatste injectie.

#### METABOLE EN ANDERE EFFECTEN

*Vetmetabolisme.* Progestatieve stoffen geven doorgaans een afname van het HDL-cholesterolgehalte van het serum, terwijl deze waarde stijgt onder invloed van oestrogenen. In het algemeen wordt aan verlagings van het HDL-cholesterolgehalte een ongunstige betekenis toegekend in verband met het ontstaan van atherosclerotische hart- en vaatziekten. MPA verlaagt het HDL-cholesterolgehalte met circa 15%, vergelijkbaar met verschillende orale anticonceptiva.

*Koolhydraatmetabolisme.* Na een glucosetolerantietest wordt soms een verhoogde insulineresponse waargenomen: deze treedt vaker op naarmate de MPA-doses hoger zijn. Dit wordt toegeschreven aan een zeer zwakke glucocorticoïde werking van MPA. Bij de gebruikelijke prikpildosis is dit 'diabetogene' effect waarschijnlijk niet van praktische betekenis.

*Immunosuppressie.* Evenals alle andere progestatieve stoffen heeft MPA een zwak immunosuppressief effect. Klinische gevolgen hiervan zijn nooit beschreven.

*Invloed op de lever.* Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat tijdens MPA-gebruik leverfunctiestoornissen optreden.

*Bloedstolling.* Er zijn geen significante veranderingen gemeld in het bloedstollings- of fibrinolytisch systeem.

*Bloeddruk.* Het effect van MPA op de bloeddruk is minimaal.

#### CARCINOGENITEIT

*Borstkanker.* Het meest controversiële punt ten aanzien van de toepassing van MPA is dat zeer hoge doses bij beagle-honden goed- en kwaadaardige mammatumoren kan veroorzaken. Er zijn echter sterke aanwijzingen dat alle progestatieve stoffen het ontstaan van mammatumoren, inclusief maligne gezwellen, bij beagles kunnen stimuleren. Gezien ook de essentiële endocrinologische verschillen tussen beagles en de mens is de relevantie van deze gegevens niet duidelijk. Recent onderzoek naar het voorkomen van borstkanker bij vrouwen geeft voorlopig geen aanwijzing voor enig verhoogd risico bij prikpilgebruik.

*Endometriumkanker.* Eén van de indicaties voor MPA is endometriumkanker waarbij het een effectief middel blijkt te zijn. Het wekte daarom verbazing dat bij twee van de twaalf apen die gedurende tien jaar een 50-voudige prikpildosis hadden gehad, een adenocarcinoom van endometrium werd aangetroffen.

De relevantie van deze gegevens voor de mens is vooralsnog onbekend. Tot nu toe zijn er geen

aanwijzingen voor een vergroot risico voor endometriumkanker.

**Baarmoederhalskanker.** Gezien de huidige onderzoekresultaten is er geen aanwijzing dat MPA-gebruik de kans op baarmoederhalskanker verhoogt.

**Andere tumoren.** Over de relatie van MPA met zeldzame tumoren zoals levertumoren en ovariumkanker (die wel in verband worden gebracht met geslachtshormonen) is tot nu toe niets bekend.

## CONGENITALE AFWIJKINGEN

De kans dat de vrouw tijdens gebruik van de prikpil zwanger wordt is, mits deze op het juiste tijdstip is gegeven, minimaal. Wel neemt, als de behandeling is gestaakt, de kans op ovulatie toe naarmate het MPA uit het bloed is verdwenen.

MPA is vroeger veel gebruikt als hormonale zwangerschapstest. Daarbij werd deze stof in verband gebracht met het optreden van teratogene afwijkingen. De kans hierop bleek echter zeer klein en vergelijkbaar met andere progestatieve stoffen en oestrogenen.

Progestatieve stoffen inclusief MPA zijn gebruikt ter preventie van 'dreigende' en habituele abortus (Gebu 1978; 12: nr 10). Uit onderzoek dat hiernaar is gedaan, zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat MPA, hoog gedoseerd, een nadelige invloed heeft op de foetus, maar een dergelijke invloed kan ook niet geheel worden uitgesloten.

## LACTATIE

In tegenstelling tot de orale anticonceptiva van het combinatietype zou de prikpil geen nadelige invloed hebben op de hoeveelheid en de samenstelling van de moedermelk. Een aantal studies wijst zelfs op een toegenomen melkproductie tijdens MPA gebruik. Er komt een aanzienlijke hoeveelheid MPA in de moedermelk terecht (melk/plasmaratio is 1).

Bij progestatieve stoffen uit orale anticonceptiva ligt dit lager (M/P-ratio is 0,1).

Uit kortdurende onderzoeken (tot 18 maanden) is nog niet gebleken dat er bij de zuigeling bijzonderheden zijn wat betreft de groei (gewichtstoename en botgroei) of het optreden van ziekte. Over eventuele effecten op lange termijn is echter nog onvoldoende bekend.

## VOOR- EN NADELEN VAN DE 'PRIKPIL'

Belangrijke *voordelen* zijn:

- De prikpil heeft een hoge betrouwbaarheid die vergelijkbaar is met die van de orale anticonceptiva.
- Er zijn geen oestrogeengebonden bijwerkingen.
- Er is geen kans op onnauwkeurig toepassen door de vrouw.

Belangrijke *nadelen* zijn:

- De prikpil geeft, vooral tijdens de eerste drie maanden, bijna altijd onregelmatig bloedverlies waarbij tijd, duur, en frequentie van de bloedingen niet zijn te voorspellen. De amenorroe die vervolgens ontstaat kan echter voor sommige vrouwen een voordeel zijn.
- Bij het optreden van onaangename bijwerkingen kan de stof, gezien de toedieningsvorm en de daaraan gekoppelde werkingsduur, niet onmiddellijk aan het lichaam worden onttrokken.
- Bij staken van de toediening kunnen wederom onregelmatige bloedingen optreden; de terugkeer van de fertiliteit is in het algemeen later dan na het beëindigen van orale anticonceptie of IUD-gebruik.

## WANNEER DE 'PRIKPIL'?

In het algemeen kan worden gezegd dat de prikpil, wegens het in de eerste gebruiksmaanden optredende onaangename, zeer onregelmatige bloedverlies, niet het middel van de eerste keus is.

Hoewel in principe elke vrouw voor de prikpil kan kiezen dient deze echter bij voorkeur te worden gereserveerd voor degenen:

- bij wie oestrogenen zijn gecontraïndiceerd;
- die ouder zijn dan 30 jaar, geen zwangerschap meer wensen en (nog) geen sterilisatie willen;
- bij wie zwangerschap om medische of sociale redenen is gecontraïndiceerd, maar die (nog) niet in staat zijn orale anticonceptie op betrouwbare wijze toe te passen.

De prikpil is minder geschikt voor vrouwen die binnen korte tijd zwanger willen worden.

Ondanks het feit dat MPA geen nadelige invloed zou hebben op de hoeveelheid en samenstelling van moedermelk wordt het niet wenselijk geoordeeld bij vrouwen die borstvoeding geven; dit omdat de eventuele schadelijke effecten voor het kind op lange termijn nog onvoldoende bekend zijn.

Opdat ze zélf een gefundeerd besluit kan nemen, is het van groot belang dat bij voorschrijven van de prikpil de vrouw goed wordt ingelicht over de voor- en nadelen.

## Enige literatuurverwijzingen

Beganiano G, Fraser I. The Depo-Provera debate commentary on the article "Depo-Provera, a critical analysis". *Contraception* 1981; 24: 493-528.

Benson Gold R, Willson PD. Depo-Provera: new developments in a decade - old controversy. *Fam Plann Perspect* 1981; 13: 35-39.

Fraser I, Weisberg EA. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981; 1 (suppl 1): 1-20.  
 Nash HA. Depo-Provera: a review. *Contraception* 1975; 12: 377-393.  
 Schwallie PC. The effect of depot-medroxyprogesterone acetate on the fetus and nursing infant: a review. *Contraception* 1981; 23: 375-386.  
 Weltevreden RL. De prikpijl, een literatuurstudie. *Wetenschapswinkel voor geneesmiddelen*, Rijksuniversiteit Groningen, september 1981.  
 Beganiano G, Primiero FM. Long acting contraceptives, present status. *Drugs* 1983; 25: 570-609.  
 Rosenfield A. The Food en Drug Administration and medroxyprogesterone acetate, what are the issues? *JAMA* 1983; 249: 2922-2928.  
 WHO Offset Publication 65, Geneva 1982. Injectable hormonal contraceptive: technical and safety aspects. (Te bestellen bij: Uitgeverij "De Tijdstroom", Postbus 14, 7240 BA Lochem.)

>>><<<

**AANVULLING OP: ANTIPYRETISCHE ANALGETICA BIJ KINDEREN**  
 (Gebu 17 (1983) nr 13)

De Redactiecommissie maakt de lezers erop attent dat de in dit artikel vermelde doseringen zijn ontleend aan het Commentaar op de FNA-voorschriften. In aanvulling hierop maakt zij bekend dat in het Besluit niet-narcotische analgetica de volgende doseringen zijn vermeld:

<i>kinderen:</i>	3- 6 jaar	160 mg/keer,	max. 500 mg/etmaal
	7-11 jaar	250 mg/keer,	max. 750 mg/etmaal
	12 jaar en ouder	375 mg/keer,	max. 1125 mg/etmaal

Deze doseringen gelden zowel voor acetylsalicylzuur als voor paracetamol.

**GENEESMIDDELENBULLETIN**

**Adviesraad:**

Prof. dr E. van der Does  
 (voorzitter), Rotterdam  
 P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
 Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam  
 S. Flikweert, Nijkerk

H.A. van Geuns, Leidschendam  
 Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
 Prof. dr T. Huizinga, Groningen  
 Dr F. Kalsbeek, s'-Gravenhage  
 Prof. dr G.J. Kloosterman, Amsterdam  
 Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede  
 Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam  
 Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
 Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
 Prof. dr F. Schwarz, Utrecht  
 Dr P. Siderius, Voorschoten  
 Prof. dr H.K.A. Visser, Rotterdam  
 R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Koppenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

**Redactiestaf/-secretariaat:** Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur