

Meldingen aan Lareb over mogelijke systemische effecten bij gebruik van het hormoon bevattend IUD Mirena

■ L. DE GRAAF
apotheker

■ A.C. VAN GROOTHEEST
arts, Stichting Lareb, 's-Hertogenbosch

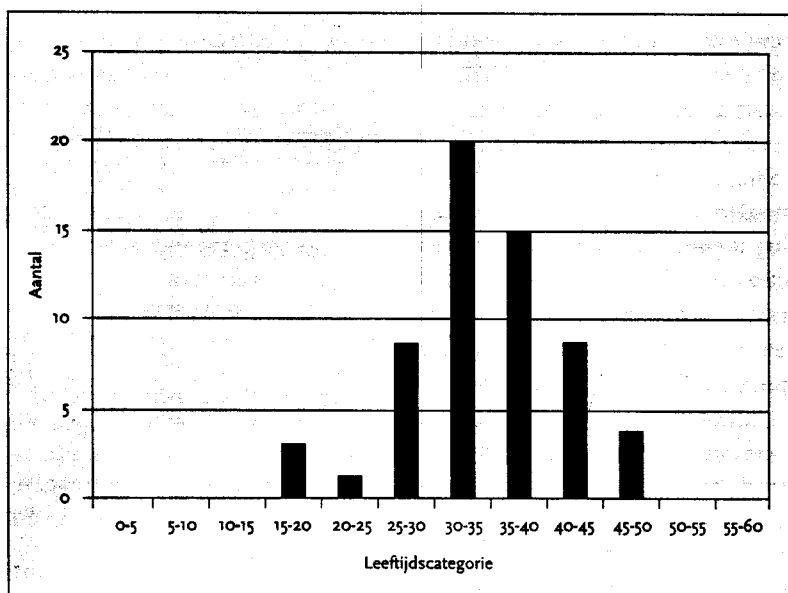
De levonorgestrel-spiegels zijn bij gebruik van Mirena 10-30 maal lager dan bij andere anticonceptiva, zodat van dit spiraaltje nauwelijks systemische effecten worden verwacht. Bij de Stichting Lareb (Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen) zijn 64 bijwerkingen gemeld op Mirena, waarvan de helft als systemisch geïdentificeerd kan worden. Deze klachten kunnen daadwerkelijk systemische effecten van Mirena zijn, ten onrechte voor bijwerking worden aangezien of het gevolg zijn van 'reporting bias'. (Tijdschr Huisartsgeneeskd 2002;19(4):134-7.)

In 1996 is in Nederland het levonorgestrel (een progestageen) bevattende spiraal Mirena geregistreerd. Hiermee is, naast de orale hormonale anticonceptiva en lokaal werkende koperbevattende spiralen, een nieuwe vorm van anticonceptie ter beschikking gekomen. Inmiddels zijn in Nederland bijna 100.000 Mirena's geplaatst. Mirena heeft weliswaar de vorm van een 'gewoon' spiraaltje, maar de anticonceptieve werking berust op een ander mechanisme: vijf jaar lang geeft Mirena dagelijks ongeveer 20 µg levonorgestrel af in de baarmoeder. Door deze 'drug targeting' is de systemische belasting in vergelijking met andere vormen van hormonale anticonceptie aanzienlijk kleiner. Bij sommige vrouwen is deze hoeveelheid levonorgestrel voldoende om de ovulatie te onderdrukken, maar belangrijker zijn de lokale effecten: preventie van endometriumproliferatie en verhoging van de viscositeit van

het cervixslijm. Hierdoor worden respectievelijk de innesteling van een bevruchte eicel belemmerd en de motiliteit en functie van de zaadcel geremd.²

De Stichting Lareb heeft als taak bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen in Nederland te verzamelen en te analyseren. Zowel artsen als apothekers uit de eerste en tweede lijn kunnen bij-

werkingen melden. De stichting doet haar werk in opdracht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Ondanks de lokale toepassing van Mirena heeft Lareb sinds de registratie tot op heden een aantal meldingen ontvangen van mogelijke bijwerkingen die als systemische effecten aangeduid kunnen worden. In dit artikel geven wij een overzicht van alle gemelde bijwerkingen, verdeeld in lokale en



Figuur 1. Verdeling van meldingen van vermoede bijwerkingen op Mirena naar leeftijd.

■ **Sleutelwoorden:** levonorgestrel, spiraaltje, systemische belasting.

Tabel 1. Verdeling van de gemelde bijwerkingen over de verschillende orgaansystemen.

Klasse orgaansysteem	Mirena totaal		Mirena systemisch		Levonorgestrel bevattende orale anticonceptiva		Significantie totaal systemisch	
Huid en adnexen	7	10,9%	7	22,6%	32	15,7%	nee	nee
Centraal en perifere zenuwstelsel	1	1,6%	1	3,2%	17	8,3%	nee	nee
Psychiatrisch	5	7,8%	5	16,1%	15	7,4%	nee	nee
Gastro-intestinaal	6	9,4%	2	6,5%	17	8,3%	nee	nee
Voortplanting, vrouwelijk	33	51,6%	7	22,6%	72	35,3%	ja	nee
Neoplasma	1	1,6%	1	3,2%	-	-	-	-
Lichaam als geheel	11	17,2%	8	25,8%	19	9,3%	nee	ja
Andere	-	-	-	-	32	15,7%	-	-
Totaal	64	100,0%	31	100,0%	204	100,0%	-	-

systemische. Op basis van de gemelde systemische bijwerkingen bij de stichting Lareb, hebben wij het bijwerkingenprofiel van Mirena vergeleken met dat van de orale, levonorgestrel bevattende combinatie-anticonceptiva (Microgynon, Stediril, Neogynon-21, Trigynon en Trinordiol).³

Met name vrouwen tussen de 30 en 40 jaar laten Mirena plaatsen. Uit deze populatie ontvangt Lareb ook de meeste meldingen van bijwerkingen op Mirena (figuur 1).

Bijwerkingen

Sinds de registratie van Mirena in 1996 tot en met mei 2001 ontving Lareb 64 meldingen van vermoede bijwerkingen op dit middel. Deze meldingen betroffen 38 vrouwen. Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen verdeeld naar orgaansysteem, overeenkomstig de 'Adverse Reaction Terminology' van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).⁴ De gemelde vermoede bijwerkingen werden ingedeeld als 'lokaal effect' of 'systemisch effect'; ongeveer de helft van de bij Lareb gemelde bijwerkingen van Mirena is als systemisch effect geclassificeerd (tabel 2). Op orale levonorgestrel bevattende anticonceptiva werden in totaal 204 vermoede bijwerkingen bij 180 patiëntes gemeld. Van de 38 meldingen op Mirena werden er acht door de melder als

'ernstig' aangeduid. Ongewenste zwangerschap is tweemaal gemeld. De overige zes betroffen uterusperforatie, buikpijn, menstruatiestoornis, 'pelvic inflammatory disease', verminderd libido en mammacarcinoom. Een deel van door de melder als ernstig aangeduide vermoede bijwerkingen valt niet onder de CIOMS-criteria ('Council for International Organisations of Medical Sciences') van de WHO (namelijk fatale of levensbedreigende bijwerkingen, bijwerkingen leidend tot ziekenhuisopname, aangeboren afwijkingen of geboortedefecten).

Zoals te verwachten betreft zowel bij Mirena als bij levonorgestrel bevattende orale anticonceptiva het grootste gedeelte van de meldingen het orgaansysteem 'vrouwelijke geslachtsorganen'. Op Mirena worden bijwerkingen in deze klasse significant vaker gemeld in vergelijking met de orale anticonceptiva, ook wanneer de meldingen van lokale bijwerkingen buiten beschouwing worden gelaten (51,6 respectievelijk 35,3%). De odds-ratio is berekend aan de hand van de Chi-kwadraat-toets met een 95%-betrouwbaarheidsinterval.

Wanneer de lokale meldingen van Mirena-gebruikers buiten beschouwing worden gelaten, is er een significant verschil in het aantal meldingen tussen Mirena en

orale levonorgestrel bevattende anticonceptiva in het orgaansysteem 'algemene lichamelijke bijwerkingen'. Dergelijke bijwerkingen worden relatief vaker gemeld op Mirena (25,8 resp. 9,3%). De meest gemelde bijwerkingen zijn acne, pijnlijke mammae en vermoeidheid (elk driemaal). Zowel acne als pijnlijke mammae zijn significant vaker gemeld bij gebruik van Mirena (beide 9,7 resp. 1%).

Beschouwing

De plasmaspiegels van levonorgestrel bereiken na plaatsing van Mirena binnen enkele uren een constant niveau van 150-200 pg/ml. De spiegels na implantatie van Norplant, een subcutane implantatiecapsule met 228 mg levonorgestrel, en bij gebruik van een levonorgestrel bevattende minipil zijn respectievelijk 400 pg/ml en 200-1000 pg/ml (dagelijkse schommeling). De levonorgestrelspiegels bij gebruik van een combinatiepil zijn zelfs hoger: 2000-6000 pg/ml (dagelijkse schommeling). Er bestaat een aanzienlijke interindividuele schommeling.⁵ Systemische effecten zijn dus niet uit te sluiten, maar zullen bij Mirena in geringere mate voorkomen dan bij orale anticonceptiva. Dat desondanks bij de stichting Lareb enkele bijwerkingen vaker gemeld worden bij gebruik van

Tabel 2. Overzicht van de als systemisch geclassificeerde bijwerkingen.

Orgaansysteem (Vermoede bijwerkingen)	Mirena		Levonorgestrel bevattende anticonceptiva		
	aantal	percentage (%)	aantal	percentage (%)	significantie
Huid en adnexen					
chloasma	1	3,2	6	2,9	nee
hypertrichose	1	3,2	2	1,0	nee
acne	3	9,7	2	1,0	ja
alopecia	2	6,5	3	1,5	nee
Zenuwstelsel (centraal en perifeer)					
hoofdpijn	2	6,5	11	5,4	nee
Psychiatrische aandoeningen					
verminderd libido	1	3,2	1	0,5	nee
angst	1	3,2	-	-	nee
depressie	1	3,2	5	2,5	nee
verhoogde eetlust	1	3,2	-	-	nee
emotionele labiliteit	1	3,2	2	1,0	nee
Gastro-intestinale aandoeningen					
constipatie	1	3,2	2	1,0	nee
nausea	1	3,2	8	3,9	nee
Vrouwelijke geslachtsorganen					
verminderde lactatie in de kraamtijd	1	3,2	-	-	nee
pijnlijke borsten bij vrouwen	3	9,7	2	1,0	ja
premenstruele spanning	1	3,2	-	-	nee
abnormaal seksueel functioneren	1	3,2	-	-	nee
grotere borsten	1	3,2	1	0,5	nee
Neoplasma					
maligne neoplasma borst	1	3,2	-	-	nee
Lichaam als geheel, algemene aandoeningen					
syncope	1	3,2	-	-	nee
alcoholintolerantie	1	3,2	-	-	nee
vermoeidheid	3	9,7	4	2,0	nee
pijn in de benen	1	3,2	-	-	nee
gewichtstoename	1	3,2	2	1,0	nee
Overige	-	-	153	75,0	-
Totaal	31	100,0	204	100,0	

Mirena kan mogelijk verklaard worden door andere factoren die meespelen bij het ervaren en melden van systemische effecten na plaatsing van Mirena, zoals:

1. Een aanzienlijk gedeelte van de vrouwen bij wie Mirena wordt geplaatst, is ex-pilgebruikster. De hoge hormoonspiegels tijdens gebruik van orale hormonale anticonceptiva kunnen bepaalde klachten onderdrukken, bijvoorbeeld acne. Na het stoppen met de pil kunnen deze effecten optreden en ze worden dan ten onrechte als een bijwerking van Mirena gezien.

2. Het is ook mogelijk dat er een 'reporting bias' is opgetreden: aangezien het de verwachting is dat tijdens het gebruik van Mirena geen systemische effecten op zullen treden, worden deze wellicht eerder gemeld. Ook geldt dat bepaalde effecten van de orale anticonceptiva minder vaak worden gemeld, omdat deze als 'bekende' bijwerkingen worden beschouwd.

3. Een andere vorm van reporting bias die mogelijk optreedt is het zogenaamde Weber-effect: op een geneesmiddel dat onlangs op de markt is gebracht, zal aan-

vankelijk een groter aantal spontane meldingen van bijwerkingen worden gedaan.⁶ Ook de aard van de gemelde bijwerkingen kan verschillen.

Wij zagen dat bijwerkingen die betrekking hebben op het orgaansysteem 'vrouwelijke geslachtsorganen' relatief vaker worden gemeld bij gebruik van Mirena. Men dient zich echter te realiseren dat bepaalde klachten, bijvoorbeeld bloedingen, uteruscontracties en complicaties, het gevolg kunnen zijn van het inbrengen van het IUD ('intrauterine device'). Het is onwaar-

schijnlijk dat dergelijke effecten gemeld worden op de orale preparaten. Wanneer alleen de als lokaal geclassificeerde bijwerkingen uitgesloten worden, wordt er in deze klasse geen verschil meer gezien tussen Mirena en de orale preparaten.

Conclusie

Bij gebruik van Mirena komen systemische effecten in geringe mate voor. De systemische spiegels van levonorgestrel zijn een factor 10-30 lager dan bij gebruik van orale preparaten of andere implantatiepreparaten. De aanzienlijke interindividuele variatie in deze spiegels kan het optreden van systemische effecten verklaren. Ook het aantal meldingen dat de stichting Lareb sinds de registratie heeft ontvangen, laat zien dat dergelijke effecten zelden voorkomen, maar niet uit te sluiten zijn. ❖

PRAKTISCHE PUNTEN

- ◆ Bij gebruik van het hormoon bevattend spiraaltje Mirena is het levonorgestrel-gehalte 10 tot 30 maal lager dan bij andere anticonceptiva, waardoor de kans op systemische effecten gering is.
- ◆ De hoeveelheid van 20 µg levonorgestrel die Mirena afgeeft, is bij sommige vrouwen voldoende om de ovulatie te onderdrukken.
- ◆ Belangrijker zijn echter de lokale effecten: preventie van endometriumproliferatie en verhoging van de viscositeit van het cervixslijm, waardoor de innesteling van de bevruchte eicel wordt belemmerd en de motiliteit en functie van de zaadcel worden geremd.
- ◆ Als er al bijwerkingen optreden, hebben die meestal betrekking op de vrouwelijke geslachtsorganen.
- ◆ Bepaalde klachten, zoals bloedingen, uteruscontracties en IUD-complicaties kunnen optreden door het inbrengen van het spiraaltje en niet zozeer door de werkzame stof die het bevat.

LITERATUUR

- 1 Ree MM de. Mirena niet te vergeten! Pharm Weekbl 1996;131:486.
- 2 Mirena Summary of Product Characteristics (IB-tekst). Weesp: Schering, 18 november 1999. www.cbg-meb.nl/IB-teksten/16681.pdf.
- 3 Informatorium Medicamentorum 2001. 's-Gravenhage: Winap, 2001.
- 4 WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. WHO Adverse Reaction Dictionary 2000. Uppsala, Sweden: WHO, 2000.
- 5 Product Monograph Mirena. Ed. 4. Schering Finland, 1999;8-10.
- 6 Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Advances in inflammation research, volume 6. New York: Raven Press, 1984.
- 7 Tinga DJ. Zijn er nadelen aan de Mirena-spiraal? Vademecum permanente nascholing huisartsen 2000;18(37).

In oktober 1998 bestond het Tijdschrift voor Huisartsgeneeskunde 15 jaar. Ter gelegenheid daarvan heeft de redactieraad toen besloten tot de instelling van de jaarlijks uit te reiken

JOHAN SCHELLEKENS-HAIO-PRIJS

voor het beste artikel dat in het betreffende jaar door een huisarts in opleiding is geschreven. De prijs bestaat uit een geldbedrag van € 1135,-. Het artikel zal in het decembernummer van dat jaar in het Tijdschrift voor Huisartsgeneeskunde worden gepubliceerd. Wanneer 'eervolle vermeldingen' geschikt blijken te zijn voor publicatie, zullen deze in hetzelfde nummer worden opgenomen. Deze artikelen zullen worden vergoed overeenkomstig het vergoedingensysteem van het tijdschrift. De jury bestaat uit dr. K. Reenders (voorzitter), dr. E. Crone-Kraaijeveld, prof. dr. R.A. de Melker en F. Meulenberg.

Bijdragen die ingestuurd worden om mee te dingen naar de prijs in 2002 dienen:

- vóór 1 juli 2002 te zijn aangeboden aan de redactie;
- te zijn geschreven door een huisarts in opleiding, of binnen zes maanden na het beëindigen van de opleiding;
- te voldoen aan de 'richtlijnen voor de auteur' die bij de redactie kunnen worden opgevraagd (wetenschappelijk gefundeerd, op de praktijk afgestemd, leesbaar).

Het artikel kan gebaseerd zijn op een leerervaring, een praktijkervaring of eventueel eigen onderzoek, uitgewerkt door middel van een literatuuronderzoek, in een voor de dagelijkse praktijk toepasbare vorm. Beschouwingen die te maken hebben met de huisartsopleiding of de huisartsgeneeskunde in het algemeen kunnen eveneens meedingen.

Voor meer informatie en het inzenden van artikelen kunt u contact opnemen met Mediselect bv:
Postbus 63, 3830 AB Leusden, tel.: 033-422 99 00; fax: 033-422 99 22.
E-mail: huisartsgeneeskunde@mediselect.nl; Internetsite: www.mediselect.nl.