



Ulipristal werkzamer dan levonorgestrel voor noodanticonceptie?

Referentie

Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub5

Duiding

Ellen Van Leeuwen, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg en Onderzoeksgroep Klinische Farmacologie, Vakgroep Farmacologie, Universiteit Gent

Minerva besprak in 2003 een multicenter RCT over het effect en de veiligheid van noodanticonceptie ter preventie van ongewenste zwangerschappen na onbeschermd seksueel contact (1,2). In deze studie bleek dat mifepriston 10 mg, levonorgestrel tweemaal 0,75 mg met een interval van 12 uur en levonorgestrel éénmalig 1,5 mg even werkzaam waren bij inname binnen de 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact ter preventie van ongewenste zwangerschappen. Er waren geen belangrijke verschillen in ongewenste effecten.

Een recente systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van noodanticonceptie ter preventie van ongewenste zwangerschappen na onbeschermd seksueel contact (3). Men includeerde 115 RCT's met in totaal 60 479 vrouwen waarbij 25 verschillende interventies vergeleken werden (o.a. mifepriston aan verschillende dosissen van 5 mg tot 600 mg (N=56), levonorgestrel met mifepriston (N=41), levonorgestrel met Yupze (de vroeger gebruikte combinatie van ethinylestradiol en levonorgestrel) (N=6), levonorgestrel in 1 inname versus verschillende innames (N=4), ulipristal met levonorgestrel (N = 2) en koper-IUD met mifepriston (N=2)). De reviewers kozen het aantal zwangerschappen als primaire uitkomstmaat en ongewenste effecten en menstruaties als secundaire uitkomstmaten. Voor ruim 75% van de geïncludeerde studies was er een onduidelijk risico van **selectiebias** (onduidelijke rapportering van randomisatie en/of **concealment of allocation**), **performance** en **detection bias** (slechts 23 studies rapporteerden dubbele blindering) en **attrition bias**. De auteurs wijzen ook op de kleinschaligheid van de meeste studies en de hoge klinische **heterogeniteit** tussen de studies.

We beperken ons overzicht van de resultaten van deze systematische review tot producten die relevant zijn voor de eerstelijnszorg in België:

- in vergelijking met levonorgestrel was de kans op zwangerschap lager met ulipristal (22/1000 versus 13/1000; RR 0,59 met 95% BI van 0,35 tot 0,99, N=2, n=3448; I²=0%; **GRADE**: hoog); het ging hierbij echter wel om 2 **non-inferioriteitsstudies** waarvan 1 met inname binnen de 72 uur (4) en één gesponsorde studie met inname binnen de 120 uur (5); geen van beide kon een statistisch significant verschil in aantal ongewenste zwangerschappen aantonen, maar dat bewijst nog niet de **superioriteit** van ulipristal ten opzichte van levonorgestrel (6); er waren geen verschillen in ongewenste effecten tussen ulipristal en levonorgestrel; de meest frequente ongewenste effecten waren mild (hoofdpijn, nausea en menstruatiestoornissen); bij ulipristal kwamen de menstruaties frequenter later dan verwacht en bij levonorgestrel frequenter eerder dan verwacht; door het langer uitblijven van de menstruaties zouden vrouwen met ulipristal in theorie meer angst kunnen hebben omdat ze pas later weten dat ze niet zwanger zijn. Dat moet echter verder onderzocht worden.
- één studie (n=300) toonde aan dat het koperspiraaltje, ingebracht tot 4 dagen na onbeschermd seksueel contact, werkzamer was dan een afwachtend beleid (aantal ongewenste zwangerschappen: 4/200 vs 22/100, RR 0,09 met 95% BI van 0,03 tot 0,26)
- binnen de 3 tot 5 dagen na onbeschermd seksueel contact bleek levonorgestrel 1,5 mg in 1 inname even werkzaam te zijn als levonorgestrel tweemaal 0,75 mg met 12 uur tussen de inname (3 RCT's, waarvan één besproken in Minerva (1,2), **GRADE**: matig).

Er waren geen vergelijkende studies tussen koper-IUD en levonorgestrel of ulipristal.

Besluit

Op basis van deze goed uitgevoerde systematische review lijkt ulipristal even werkzaam te zijn als levonorgestrel. Het is echter nog voorbarig om op basis van dit geringe bewijs uit slechts 2 non-inferioriteitsstudies te concluderen dat ulipristal werkzamer is dan levonorgestrel. Verder vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van ulipristal is noodzakelijk.

Voor de praktijk

De richtlijn van Domus Medica (2012) beveelt aan om na een onbeschermd seksueel contact levonorgestrel binnen de 3 dagen en ulipristal of een koperspiraaltje tussen de 3 en 5 dagen (een koperspiraaltje uitsluitend voor vrouwen met een laag SOA-risico en een voorkeur voor langdurige anticonceptie) te gebruiken (7). Levonorgestrel is niet geregistreerd voor gebruik na 3 dagen. Ulipristal is geregistreerd voor gebruik tot 5 dagen (8). Op basis van de huidige systematische review van de Cochrane Collaboration is er geen overtuigend bewijs om ulipristal als eerste keuze te verkiezen boven levonorgestrel. Bovendien is er voor ulipristal nog weinig ervaring en is het driemaal duurder dan levonorgestrel.

Productnamen

- In België zijn ulipristal (Ellaone®), levonorgestrel (levodonna®, Norlevo®, Postinor®) en het koper-IUD beschikbaar als noodanticonceptivum (3). Mifepriston is niet verkrijgbaar in België.

Referenties

1. Peremans L. Noodanticonceptie: mifepriston versus levonorgestrel. *Minerva* 2003;2(9):141-2.
2. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11767-3
3. Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub5
4. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-97. DOI: 10.1097/01.AOG.0000239440.02284.45
5. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60101-8
6. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
7. Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Hormonale anticonceptie. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-S32.
8. Urgentie-anticonceptie. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2017. URL: <http://www.bcfi.be/nl/chapters/7?matches=Yuzpe&frag=5538>, geraadpleegd op 20/12/2017.