

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER
2021

Focus

Medicamenteuze interacties die kunnen leiden tot falen van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie

Dit artikel bespreekt de interacties van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva met geneesmiddelen die hun werkzaamheid kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap.

- Bij het starten van hormonale anticonceptie moeten vrouwen ingelicht worden over de mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen. Bij het starten van een potentieel interagerend geneesmiddel, dient de voorschrijver rekening te houden met de anticonceptiemethode van de patiënt. Indien het interagerend geneesmiddel nodig is, moet de anticonceptiemethode van de patiënt worden herzien.

- In geval van behandeling met enzyminductoren, dient er rekening mee worden gehouden dat het enzym-inducerend effect tot één maand na stoppen van de enzyminductor kan aanhouden, en dat de maatregelen om interactie te vermijden tot één maand na het stoppen van de enzyminductor moeten worden verder gezet.

- Komen in dit artikel aan bod:

- Interacties ten gevolge van verhoogde afbraak van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
- Interacties ten gevolge van verminderde orale resorptie van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
- Diverse interacties.

Dit artikel bespreekt de interacties van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva met geneesmiddelen die hun werkzaamheid kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap.

- **Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die behandeld worden met een teratogeen geneesmiddel** (bv. methotrexaat, bepaalde anti-epileptica (zie Repertorium 10.7.), retinoïden (zie Repertorium 15.5.)) en die zwanger kunnen worden, is doeltreffende anticonceptie zeer belangrijk. **Bij deze vrouwen dient men bijzonder alert zijn voor medicamenteuze interacties.**
- De anticonceptieve betrouwbaarheid van het **koperhoudend intra-uterien device (IUD, koperspiraaltje), het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) en medroxyprogesteron i.m. (prikpil)** wordt **niet beïnvloed** door interactie met andere geneesmiddelen.
- **Antibiotica** zijn niet enzyminducerend, met uitzondering van rifampice en rifabutine (zie verder). De hypothese dat antibiotica de enterohepatische cyclus van oestroprogestagenen verstoren en zo hun resorptie verminderen is verlaten. De meeste bronnen raden geen bijkomende anticonceptieve maatregelen aan bij behandeling met antibiotica (met uitzondering van rifampicine en rifabutine, zie verder), tenzij de antibiotica leiden tot ernstig braken of hevige, waterdunne diarree (zie verder).
- Komen in dit artikel aan bod:
 - Interacties ten gevolge van verhoogde afbraak van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
 - Interacties ten gevolge van verminderde orale resorptie van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
 - Diverse interacties.

Interacties ten gevolge van verhoogde afbraak van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie

- **CYP3A4-enzyminductoren** (zie Tabel Ic in het Repertorium, vooral bepaalde anti-epileptica en Sint-Janskruid) leiden tot een versnelde afbraak in de lever van oestrogenen, progestagenen en ulipristal.

Het oestrogeen estetrol (dat in combinatie met drospirenon recent beschikbaar is gekomen als anticonceptivum, zie Recente informatie oktober 2021) wordt niet gemetaboliseerd door CYP3A4, maar wel door glucuronidering (door inductie van UDP-glucuronyltransferase). Sommige CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine) zijn ook inductoren van de glucuronidering, en op dit ogenblik worden voor estetrol dezelfde interacties aangenomen als voor de oestrogenen in het algemeen.

- Het anti-HIV-middel **ritonavir** induceert de glucuronidering en versnelt op die manier de afbraak van oestrogenen en waarschijnlijk ook van progestagenen. Er is geen klinische evidentie van interactie met ulipristal [zie Folia januari 2017].

Ritonavir is ook een inhibitor van CYP3A4, waardoor in theorie een toename van de concentraties van het oestrogeen en progestageen zou kunnen verwacht worden. Klinisch overheerst de inductie van de glucuronidering (door inductie van UDP-glucuronyltransferase), met op die manier verminderde blootstelling aan het oestrogeen en progestageen.

- Het enzym-inducerend effect kan **tot 1 maand na stoppen van de enzyminductor** aanhouden.
- **Tabel 1** vermeldt de enzyminductoren, alsook de anticonceptiva waarvan ze de werkzaamheid kunnen verminderen. **Tabel 2** vermeldt de aanbevelingen om de interactie te vermijden. Voor de antiretrovirale middelen verwijzen we ook naar de website www.hiv-druginteractions.org.

Tabel 1. de enzyminductoren en de anticonceptiva waarvan ze de werkzaamheid kunnen verminderen

Enzyminductoren	Effect op welke anticonceptiva?
<p>CYP3A4-inductoren (zie ook Tabel 1c in InL6.3.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • krachtige CYP3A4-inductoren <ul style="list-style-type: none"> – bepaalde anti-epileptica: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon – de antibacteriële middelen rifampicine en rifabutine – sint-janskruid – andere: <ul style="list-style-type: none"> • dabrafenib • enzalutamide • lumacaftor • mitotaan • minder krachtige CYP3A4-inductoren <ul style="list-style-type: none"> – bosentan, brigatinib, efavirenz, etravirine, lesinurad, lorlatinib, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, pitolisant, rufinamide, telotristat, topiramaat aan hoge dosis (vanaf 200 mg per dag of meer)^a, vandetanib – aprepitant en fosaprepitant: tijdens de 3 dagen durende behandeling wordt CYP3A4 geïnhibeerd. Na afloop van de behandeling treedt een lichte inductie van CYP3A4 op, die tot 2 tot 4 weken kan aanhouden. 	<ul style="list-style-type: none"> • oestroprogestatieve associaties oraal, transdermaal, vaginaal • progestageen oraal (syn. progestageen-alleen pil, minipil) • progestageen implantaat (etonogestrel) • de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal
<p>ritonavir</p>	<p>oestrogenen en waarschijnlijk ook progestagenen</p>

^a: volgens sommige bronnen is topiramaat een CYP3A4-inductor, volgens andere bronnen is het onduidelijk welke leverenzymen worden geïnduceerd.

Tabel 2. Aanbevelingen om interactie te vermijden

Het enzym-inducerend effect kan tot één maand na stoppen van de enzyminductor aanhouden, en de maatregelen moeten daarom tot één maand na het stoppen van de enzyminductor worden verder gezet.

<p>bij gebruik van oestroprogestatieve associaties (oraal, transdermaal, vaginaal)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bij kortdurende (< 2 maanden) behandeling met een enzyminductor: de oestroprogestatieve associatie verderzetten en aanvullende anticonceptie (condoom) gebruiken tot en met één maand na stoppen van de enzyminductor. • Bij langdurige behandeling (> 2 maanden) met een enzyminductor <ul style="list-style-type: none"> – Indien mogelijk overschakelen op een niet-enzyminducerend geneesmiddel. – Indien vervanging van de enzyminductor onmogelijk is: overschakelen op koperspiraaltje, hormoonspiraaltje of prikpil. – Nota: sommige bronnen beschouwen een hooggedoseerd oestroprogestatum als een alternatief, maar de meeste bronnen raden dit niet aan. <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>FSRH¹ beschouwt overschakelen op een oraal hooggedoseerd oestroprogestatum (minstens 50 µg ethinylestradiol) als een mogelijk alternatief (behalve wanneer het gaat om de enzyminductoren rifampicine of rifabutine). In <i>Commentaren Medicatiebewaking</i>² wordt dosisverhoging van orale anticonceptiva echter niet meer geadviseerd wegens gebrek aan bewijs van de effectiviteit van deze methode. Experts die we raadpleegden zien dosisverhoging evenmin als een goede oplossing, en wijzen er op dat overschakelen naar hooggedoseerde preparaten de therapietrouw negatief kan beïnvloeden. Indien ondanks de bezwaren toch voor deze methode wordt gekozen, wordt in <i>Commentaren Medicatiebewaking</i> benadrukt dat zowel de dosis oestrogeen als de dosis progestageen verhoogd moet worden ten opzichte van een sub-50-pil.</p> </div>
<p>bij gebruik van progestageen oraal (syn. progestageen-alleen pil, minipil) of progestageen implantaat (etonogestrel)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indien mogelijk overschakelen op een niet-enzyminducerend geneesmiddel. • Indien vervanging van de enzyminductor onmogelijk is: overschakelen op koperspiraaltje, hormoonspiraaltje of prikpil.
<p>bij noodzaak van een noodanticonceptivum</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In geval van behandeling met een CYP3A4-inductor: <ul style="list-style-type: none"> – Eerste keuze: koperspiraaltje of hormoonspiraaltje (<i>off-label</i>) (binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact). – Wanneer een koper- of hormoonspiraaltje niet mogelijk is of gecontra-indiceerd is (bv. gynaecologische infectie): <ul style="list-style-type: none"> • een dubbele dosis levonorgestrel kan worden voorgesteld binnen 72 uur na het onbeschermd seksueel contact. • Ulipristal wordt niet aanbevolen. • In geval van behandeling met ritonavir: <ul style="list-style-type: none"> – Eerste keuze: koperspiraaltje of hormoonspiraaltje (<i>off-label</i>) of ulipristal (binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact). – Wanneer een koper- of hormoonspiraaltje of ulipristal niet mogelijk is of gecontra-indiceerd is: een dubbele dosis levonorgestrel kan worden voorgesteld binnen 72 uur na het onbeschermd seksueel contact.

Interacties ten gevolge van verminderde orale resorptie van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva

Geneesmiddelen die hevige, waterdunne diarree en/of braken veroorzaken

- **Welke geneesmiddelen?**
 - Geneesmiddelen die **hevige waterdunne** diarree kunnen veroorzaken: bijvoorbeeld laxativa, orlistat [zie Folia mei 2017].
 - Geneesmiddelen die braken kunnen veroorzaken: bijvoorbeeld chemotherapieën, colchicine, morfine.
- **Effect op welke anticonceptiva?** Orale anticonceptiva, levonorgestrel noodanticonceptivum, ulipristal noodanticonceptivum
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden:**
 - **Voor de orale anticonceptiva :**
 - **Bij braken binnen 3 uur na innemen van de anticonceptiepil of als de hevige, waterdunne diarree meer dan 24 uur aanhoudt:** dezelfde adviezen volgen als bij het vergeten van de pil (zie Tabel 6a in het Repertorium).
 - **Bij aanhoudende diarree of braken** kiest men best een andere anticonceptiemethode (niet-orale methode).
 - **Voor de noodanticonceptiva**
 - **Bij braken binnen 3 uur na innemen van de anticonceptiepil of als de hevige, waterdunne diarree meer dan 24 uur aanhoudt** is het aangewezen om de tablet met levonorgestrel of ulipristal opnieuw in te nemen.
 - **Bij aanhoudende diarree of braken** is een koperspiraaltje of het hormoonspiraaltje (*off-label*) de eerste keuze.

Anionenuitwisselaars: colestipol en colestyramine

- **Effect op welke anticonceptiva?:** orale anticonceptiva, levonorgestrel noodanticonceptivum
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden:** voorzichtigheidsshalve neemt men best het orale anticonceptivum of het levonorgestrel noodanticonceptivum minstens 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na de inname van colestyramine of colestipol.

Actieve kool (ook bij gebruik in lage doses)

- **Effect op welke anticonceptiva?:** orale anticonceptiva, levonorgestrel noodanticonceptivum, ulipristal noodanticonceptivum
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden:** de SKP's bevelen aan om een andere anticonceptiemethode te voorzien. Stockley meldt dat lage doses actieve kool de resorptie van orale anticonceptiva weinig lijken te beïnvloeden wanneer de inname wordt gescheiden (inname actieve kool 3 uur na en minstens 12 uur voor het anticonceptivum).

Diverse interacties

Progestagenen + noodanticonceptivum op basis van ulipristal

- **Mechanisme:** door competitie (antagonisme) tussen progestagenen en ulipristal ter hoogte van de receptor, zouden progestagenen de werkzaamheid van ulipristal kunnen verminderen.
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden :** Ulipristal is niet de eerste keuze als noodanticonceptivum bij vrouwen die progestageenbevattende anticonceptiepillen nemen: zie ook Folia november 2019 en Plaatsbepaling in hoofdstuk 6.2.4. van het Repertorium. In dat geval is levonorgestrel of een koperspiraaltje of het hormoonspiraaltje (*off-label*) de eerste keuze. Om dezelfde reden wordt aanbevolen om na inname van ulipristal 5 dagen te wachten vooraleer een progestageen-alleen pil (syn. minipil) te hervatten (een oestroprogestatieve associatie kan dadelijk herstart worden).

Lamotrigine + (orale) hormonale anticonceptie

- **Mechanisme:** onbekend. Er werden gevallen van zwangerschap gemeld bij vrouwen die **orale** hormonale anticonceptiva en lamotrigine gebruikten. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor hormonale anticonceptiva via andere toedieningswegen. (nota: orale anticonceptiva kunnen de plasmaconcentraties van lamotrigine doen dalen, met tijdens de pilvrije week een toename van de lamotrigine-plasmaconcentraties en risico van toxiciteit)
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden :** het koper- of hormoonspiraaltje is het eerstekeuze anticonceptivum bij vrouwen die lamotrigine moeten innemen.

Felbamaat + orale oestroprogestatieve associaties die gestodeen bevatten

- **Mechanisme :** verhoogde klaring van gestodeen, zonder effect op de klaring van ethinylestradiol. Het is onduidelijk of ook andere progestagenen worden beïnvloed. Felbamaat zou op die manier de werkzaamheid kunnen verminderen van orale anticonceptiva die gestodeen bevatten.
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden :** Indien vervanging van felbamaat onmogelijk is, is het aanbevolen om orale hormonale anticonceptie op basis van gestodeen te vermijden en een andere anticonceptiemethode te kiezen.

Algemene en specifieke bronnen

- 1 Clinical Guidance: Drug interactions with hormonal contraception. *The Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH)* 2019, via <https://www.fsrh.org/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>
- 2 Commentaren medicatiebewaking (elektronische versie, laatst geconsulteerd op 15/09/21)
- 3 Stockley's drug interactions (elektronische versie, laatst geraadpleegd op 15/09/21)

4 Prescrire Guide des interactions médicamenteuses

5 Anticonceptie. NHG Richtlijnen, 2020.

6 La Revue Prescrire 2018 ; 38 (420) : 747 Implants contraceptifs à l'étonogestrel et inducteurs enzymatiques : grossesses

7 La Revue Prescrire 2016 ; 36 (397) : 826-7. : contraceptif hormonal + inducteur enzymatique : grossesses non désirées

8 Martindale. The complete drug reference. Consulté pour la dernière fois le 04/03/2021.

9 FSRH CEU Statement: Response to Recent Publication Aronson and Ferner, 2020 "Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzymeinducing antibiotics and hormonal contraceptives" 2 February 2021. Via <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-ceu-response-to-study-analysis-of-reports-of-unintended/>

10 Turok DK, Gero A et al. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. N Engl J Med. 2021;384(4):335-44 (doi: 10.1056/NEJMoa2022141)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.