

Norethisteron: bewaken naar analogie met oestrogenen

Aanleiding

Norethisteron is een progestageen dat in aanzienlijke mate wordt omgezet in ethinylestradiol, een oestrogeen. Vanuit de praktijk is de vraag gesteld of dit progestageen veilig kan worden gebruikt bij patiënten met een contra-indicatie voor oestrogenen, zoals veneuze trombo-embolie en/of angio-oedeem. Norethisteron (als monotherapie) wordt bij de KNMP en SHB niet als oestrogeen bewaakt. De vraag is of norethisteron en de prodrug lynestrenol voor de medicatiebewaking als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen moeten worden beschouwd.

Omzetting norethisteron naar ethinylestradiol

Kuhn et al. concludeert dat 1 mg oraal norethisteron overeenkomt met een equivalente dosis van 4 µg ethinylestradiol, terwijl 1 mg oraal norethisteronacetaat overeenkomt met 6 µg ethinylestradiol. Als we kijken naar de hoeveelheid ethinylestradiol in orale anticonceptiva (OAC), zoals bij ethinylestradiol/levonorgestrel, varieert dit van 20 tot 50 µg ethinylestradiol. De geregistreerde doseringen zijn 2-3dd 5 mg. Bij een dagelijkse dosering van ten minste 5 mg oraal norethisteron wordt een hoeveelheid ethinylestradiol bereikt die vergelijkbaar is met die in de pil. Dit sluit ook aan bij de informatie in rubriek 4.4 van de SmPC van Primolut. Chu et al. hebben norethisteron(acetaat) oraal toegediend in doseringen van 10, 20 of 40 mg per dag gedurende 7 dagen. Zij concluderen dat 20 mg norethisteronacetaat oraal overeenkomt met een equivalente dosis van 20-30 µg ethinylestradiol, en bij 40 mg norethisteronacetaat is dit 50 µg ethinylestradiol. Op basis van deze bevindingen lijkt bij hogere doseringen (vanaf 5 mg per dag) norethisteron, een significante hoeveelheid ethinylestradiol te worden gevormd, vergelijkbaar met de hoeveelheid in OAC.

Ethinylestradiol in OAC heeft een hogere oestrogeenactiviteit dan de oestrogenen (estradiol, estriol, estetrol) in hormoonsuppletie therapie (HST). Het is onduidelijk of bovengenoemde hoeveelheden gevormd ethinylestradiol overeenkomen met de hoeveelheid oestrogenen in HST.

Conclusie

Norethisteron (Primolut®) en lynestrenol (Orgametril®) vormen vanaf hoge doseringen vanaf 5 mg per dag een significante hoeveelheid ethinylestradiol, vergelijkbaar met de hoeveelheid in OAC. Op basis van deze informatie kunnen norethisteron en lynestrenol als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen worden beschouwd.

Op dit moment wordt norethisteron alleen als combinatiepreparaat (bij hormoonsuppletie therapie) bewaakt op oestrogenen.

Actie / Geneesmiddelgroep	Hormonale anticonceptiva (combinatie progestageen/oestrogeen)	Hormoonsuppletie therapie (combinatie progestageen/oestrogeen)
Ja	VTE, hyperlipidemie, borstkanker, angio-oedeem, CVA (herseneninfarct/TIA), perifeer arterieel vaatlijden en ischemische hartziekten.	VTE, hyperlipidemie, borstkanker, angio-oedeem, CVA (herseneninfarct/TIA) en ischemische hartziekten.
Nee	Ziekte van Parkinson, myasthenia gravis, hypertensie, diabetes mellitus, slokdarmstenose (alleen SHB), depressie, inflammatoire darmziekten en sikkelcelziekte	Ziekte van Parkinson, myasthenia gravis, hypertensie (alleen KNMP N/N), diabetes mellitus, perifeer arterieel vaatlijden en hartfalen

Onderscheid maken in kort- en langdurend gebruik van norethisteron

Norethisteron en lynestrenol worden bij verschillende toepassingen gebruikt, met een maximale gebruiksduur van 6 maanden bij endometriose. Vaak worden deze progestagenen echter ingezet om de menstruatie uit te stellen, waarbij het gebruik beperkt is tot maximaal 14-28 dagen. Onderzoek naar de langetermijneffecten van norethisteron en lynestrenol voor deze toepassing ontbreekt (NHG-behandelrichtlijn Menstruatie-uitstel).

De OAC worden daarentegen veelal langdurig gebruikt. Het is onbekend of kortdurend gebruik van norethisteron/lynestrenol met dezelfde risico's gepaard gaat als langdurig OAC-gebruik. Volgens de NHG-behandelrichtlijn Menstruatie-uitstel kunnen norethisteron/lynestrenol op basis van de wettelijke registratie, ervaring en korte duur van gebruik veilig worden gebruikt bij uitstel van menstruatie.

Conclusie

Op basis van de bovenstaande informatie en de expertise van de werkgroep wordt geconcludeerd dat kortdurend gebruik van norethisteron of lynestrenol veilig kan worden toegepast bij vrouwen met een contra-indicatie voor combinatiepreparaten met oestrogenen/progestagenen. Langdurig gebruik van norethisteron en lynestrenol wordt echter geassocieerd met dezelfde risico's als het gebruik van OAC.

Kortdurend gebruik wordt hierbij gedefinieerd als een eenmalige periode voor de indicatie 'uitstel van menstruatie'. Wanneer norethisteron of lynestrenol gedurende meerdere menstruatiecycli wordt gebruikt, wordt dit beschouwd als langdurig gebruik.

Literatuur

	Belangrijkste resultaten
SmPC Primolut N, tabletten 5 mg (norethisteron)	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Additionele waarschuwingen gebaseerd op de partiële metabolisering van norethisteron tot ethinylestradiol Na orale toediening wordt norethisteron gedeeltelijk gemetaboliseerd tot ethinylestradiol resulterend in een equivalente dosis van ongeveer 20 µg ethinylestradiol per 5 mg oraal toegediend norethisteron (zie rubriek 5.2). Als gevolg van de gedeeltelijke omzetting van norethisteron tot ethinylestradiol kan verwacht worden dat toediening van Primolut N resulteert in vergelijkbare farmacologische effecten zoals waargenomen bij gecombineerde orale anticonceptiva (combinatie-OAC's). Er wordt daarom gewaarschuwd voor: • Circulatiestoornissen (veneuze trombo-embolie (VTE)) • Tumoren (cervixcarcinoom, borstkanker) • Andere aandoeningen (waaronder hypertriglyceridemie, angio-oedeem, pancreatitis, hypertensie) • Verhoogde ALAT-waarden
SmPC Exluton (lynestrenol), 20-12-2018 en SmPC Orgametril (lynestrenol), 06-03-2018	Geen informatie.
Norethisteron (stofmonografie). KNMP Kennisbank, 27-09-2024 geraadpleegd.	Norethisteron (monotherapie) wordt in de praktijk in de volgende doseringen gegeven: Langdurend gebruik (doseringen variëren van 0,5 mg – 20 mg per dag): • Endometriose: 5 mg 2x per dag vanaf dag 1,2,3,4 óf 5 van de cyclus gedurende ten minste 4-6 maanden. Bij doorbraakbloedingen zo nodig en tijdelijk verhogen naar 10 mg 2x per dag. • Adjuvans bij oestrogeensuppletietherapie in de postmenopauze: 0,5-1 mg 1x per dag continu. • Adjuvans bij oestrogeensuppletietherapie in de postmenopauze: 1 mg 1x per dag vanaf dag 13 t/m 22 van de cyclus. Kortdurend gebruik (doseringen variëren van 1 mg – 15 mg per dag): • Uterusbloedingen: 5 mg 3x per dag gedurende 10 dagen. recidiefprofylaxe: 5 mg 1-2x per dag vanaf dag 16 t/m 25 gedurende 3 menstruatiecycli. • Amenorroe: 5 mg 1-2x per dag gedurende 10 dagen (i.c.m. oestrogeen) óf 5 mg 2x per dag vanaf dag 16 t/m 25 van de cyclus.

	• Uitstel menstruatie: 5 mg 2-3x per dag vanaf 3 dagen vóór de menstruatie gedurende max. 14 dagen. • Progesterontest bij amenorroe: 3x per dag 5 mg gedurende 5-10 dagen.
Lynestrenol (stofmonografie). KNMP Kennisbank, 27-09-2024 geraadpleegd.	Lynestrenol (monotherapie) wordt in de praktijk in de volgende doseringen gegeven: Langdurend gebruik (doseringen variëren van 5 mg – 50 mg per dag): • Uterusbloedingen: 10 mg 1x per dag gedurende 5-10 dagen, max. 1 maand. Recidiefprofylaxe: 5 mg 1x per dag vanaf dag 14 t/m 25 van de drie volgende cycli. • Polymenorroe: 5 mg 1x per dag vanaf dag 14 t/m 25 van de cyclus • Onderdrukken ovulatie(pijn) en menstruatie: 5 mg 1x per dag vanaf dag 1 of uiterlijk dag 5 van de cyclus, bij doorbraakbloedingen verhogen tot 10-15 mg per dag gedurende 3-5 dagen. Behandeling kan maanden worden doorgezet. • Endometriose: 5-10 mg per dag gedurende 6 maanden. • Endometriumcarcinoom: 30-50 mg per dag. • Adjuvans bij oestrogeentherapie in de peri- en postmenopauze: 5 mg 1x per dag gedurende 12-15 dagen van de cyclus. Kortdurend gebruik (doseringen variëren van 5 mg – 15 mg per dag): • Amenorroe en oligomenorroe: 5 mg 1x per dag vanaf dag 14 t/m 25 van de drie volgende cycli. • Menstruatie uitstel: 5 mg 1x per dag 14 dagen vóór de verwachte menstruatie en anders bij 1 week – 3 dagen vóór de menstruatie 5 mg 2-3x per dag. Menstruatie max. 7 dagen uitstellen.
Friedrich C, Berse M, Klein S, Rohde B, Höchel J. In Vivo Formation of Ethinylestradiol After Intramuscular Administration of Norethisterone Enantate. J Clin Pharmacol. 2018 Jun;58(6):781-789. Openlabel studie <i>Intramusculair</i>	Friedrich et al onderzocht de systemische blootstelling aan ethinylestradiol na intramusculaire toediening van norethisteron enantaat, vergeleken met de blootstelling na orale inname van een standaard gecombineerd oraal anticonceptivum (OAC). Zestien gezonde premenopauzale vrouwen werden gedurende 21 dagen behandeld met een OAC, 1 maal per dag (ethinylestradiol 30 µg met levonorgestrel 150 µg). Na een <i>washout</i> periode van 1 week werd eenmalig een intramusculaire injectie van norethisteron enantaat 200 mg toegediend. De vrouwen werden vervolgens 2-4 weken gevolgd. Bloedsamples werden gedurende 24 uur na de laatste OAC dosis en na de intramusculaire injectie dagelijks op dag 1-12, en vervolgens na 14, 16, 18, 21, 24, 28, 35, 42, 49 en 56 dagen afgenomen. Resultaten • Na intramusculaire toediening van norethisteron enantaat waren de ethinylestradiol concentraties relatief laag. De gemiddelde maximale concentratie was slechts 32% van die na orale inname van ethinylestradiol/levonorgestrel (90% betrouwbaarheidsinterval, 22,5% - 44,7%) • De maximale orale equivalente dosis van ethinylestradiol was significant lager dan 30 µg per dag (20,3 µg/dag; (90% betrouwbaarheidsinterval, 14,8 µg/dag - 28 µg/dag)). De gemiddelde orale equivalente dosis over de 8 weken na intramusculaire toediening was 4,41 µg/dag (90% betrouwbaarheidsinterval, 3,57 µg/dag – 5,46 µg/dag)).

	- De gegevens tonen aan dat de totale variabiliteit in ethinylestradiolblootstelling na intramusculaire toediening van norethisteronenantaat aanzienlijk hoger was dan de variabiliteit na orale toediening van ethinylestradiol/levonorgestrel (50,9% versus 33,6% voor AUC-waarden en 86,2% versus 39,4% voor Cmax-waarden). - De omzetting van norethisteron enantaat naar ethinylestradiol is ongeveer 0,1%. Deze is in vergelijking met de omzetting die in andere studies zijn berekend lager omdat na parenterale toediening first pass metabolisme wordt omzeild. Opmerkingen auteurs Hoewel er enige omzetting van norethisteron naar ethinylestradiol plaatsvindt na intramusculaire toediening, is de blootstelling aan ethinylestradiol aanzienlijk lager dan bij orale inname van een OAC. Dit suggereert dat de systemische oestrogene effecten na intramusculaire toediening beperkt zijn. Opmerkingen KNMP In Nederland is er geen intramusculair product van norethisteron beschikbaar.
Kuhn W, Heuner A, Hümpel M, Seifert W, Michaelis K. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. Contraception. 1997 Dec;56(6):379-85. Open crossover studie Oraal	Bij vierentwintig postmenopauze vrouwen werd in vivo de omzetting van norethisteron(acetaat) naar ethinylestradiol gemeten, door middel van radioimmunoassay en GC/MS-MS (gaschromatografie-massaspectrometrie). De vrouwen kregen elk vier behandelingen (A: 5 mg norethisteronacetaat, eenmalig; B: 10 mg norethisteronacetaat, eenmalig; D: 5 mg norethisteron, eenmalig; C: 10 mg norethisteronacetaat als microkristallijne suspensie, eenmalig (=controle)). Tussen iedere behandeling was er een <i>wash-out</i> periode van minimaal twee weken. Op verschillende tijdstipmomenten werden bloedproefjes verzameld (t= 0 t/m 72 uur). Van de samples werd de Cmax, Tmax en AUC0-24 uur van norethisteron(acetaat) en ethinylestradiol, en de omzettingratio (<i>conversion ratio</i>; CR) gemeten. De formule voor het berekenen van CR = $CR^{NET(-A)/EE2} = AUC(0-24\text{ h})_{EE2} / AUC(0-24\text{ h})_{NET(-A)}$. Waarbij NET(-A) = norethisteron(acetaat) en EE2 = ethinylestradiol. Resultaten De farmacokinetische parameters van norethisteron(acetaat) en ethinylestradiol en de $CR^{NET-A/EE2}$ staan beschreven in tabel 1 van het artikel: De $CR^{NET-A/EE2}$ is $0,7 \pm 0,2\%$ (bij 5 mg norethisteronacetaat) en $1,0 \pm 0,4\%$ (bij 10 mg norethisteronacetaat). Dit correspondeert met een equivalente dosis van 6 µg ethinylestradiol per mg norethisteronacetaat. De $CR^{NET/EE2}$ is $0,4 \pm 0,4\%$ (bij 5 mg norethisteron). Dit correspondeert met een equivalente dosis van 4 µg ethinylestradiol per mg norethisteron.

Table 1. AUC(0–24 h) values (mean $\pm$ SD) of EE₂ (pool samples) and NET (individual samples) calculated after administering single oral doses of 5 mg NETAC (A), 10 mg NETAC (B), or 5 mg NET (D) to 24 postmenopausal women; oral dose equivalents of EE₂ and the conversion ratios [CR] of NETAC* to EE₂ are also shown

Treatment	AUC(0–24 h) EE ₂ (pg/mL/h)	Dose of EE ₂ (μg)	Dose of EE ₂ (μg/mg NETAC*)	AUC(0–24 h) NET [ng/mL/h]	CR [%]
A	754 $\pm$ 191	28.1 $\pm$ 7.1	5.6 $\pm$ 1.4	119.5 $\pm$ 39.8	0.7 $\pm$ 0.2
B	1675 $\pm$ 498	62.4 $\pm$ 18.6	6.2 $\pm$ 1.9	179.3 $\pm$ 71.8	1.0 $\pm$ 0.4
D	505 $\pm$ 415	18.8 $\pm$ 15.4	3.8 $\pm$ 3.1	123.3 $\pm$ 45.1	0.4 $\pm$ 0.4

*NET for treatment D.

- Dosistoename van 5 mg naar 10 mg norethisteronacetaat resulteerde in een disproportionele toename van de AUC van ethinylestradiol van 2,3 $\pm$ 0,6 pg/ml/uur.
- In vier gevallen was na behandeling met 5 mg norethisteron geen ethinylestradiol in het bloed detecteerbaar.
- Wanneer gecorrigeerd voor molecuulgewichten wordt een AUC van ethinylestradiol verwacht die ong. 1,14 keer groter is bij norethisteron dan bij norethisteronacetaat. In dit onderzoek was deze factor 0,9 $\pm$ 0,6.
- De correlatie (R²) was bij alle drie de behandelingen laag (R² = 0.3017; 0.1005; 0.1001).

Opmerkingen auteurs

Vanwege mogelijke interindividuele variabiliteit kunnen de verwachte hoeveelheden omgezet ethinylestradiol hoger zijn. Echter, de conclusie van de auteurs is dat bij therapeutische doses van de progestagenen de blootstelling aan metabool afgeleid ethinylestradiol waarschijnlijk van weinig klinische betekenis is, niet alleen bij vruchtbare vrouwen die orale anticonceptiepreparaten gebruiken die norethisteron en ethinylestradiol bevatten, maar ook bij postmenopauzale vrouwen. De auteurs suggereerden namelijk dat op basis van de gelijktijdige toename van circulerende norethisteron(acetaat) en ethinylestradiol, deze omzetting voornamelijk in de lever plaatsvindt. Mogelijkerwijs kan de androgene werking van norethisteron(acetaat) deels de effecten van ethinylestradiol in de lever compenseren.

Reed MJ, Ross MS, Lai LC, Ghilchik MW, James VH. In vivo conversion of norethisterone to ethinylestradiol in perimenopausal women. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990 Oct;37(2):301-3.

Bij twee perimenopauzale vrouwen met borstkanker werd in vivo de omzetting van norethisteron naar ethinylestradiol gemeten, door middel van een dubbele isotopeninfusietechniek. Beide vrouwen kregen gedurende 12 uur een infusie van [4-¹⁴C]norethisteron (6,6 of 2,9 μCi (curie) per uur) en [6,7-³H]ethinylestradiol (1,5 of 1,2 μCi per uur). Beide vrouwen hebben minimaal 1 maand voorafgaand aan de infusie geen andere medicatie ontvangen. Bloed- en urinemonsters werden geanalyseerd om de transferconstanten en de metabole klaringssnelheden (*metabolic clearance rate*; MCR) van norethisteron en ethinylestradiol te bepalen. De transferconstante geeft aan welk percentage van de oorspronkelijke stof (in dit geval norethisteron) per tijdseenheid wordt omgezet in een andere stof (ethinylestradiol).

In vivo studie Intraveneus	Resultaten - De transferconstanten voor de omzetting van norethisteron naar ethinylestradiol waren 2,26% en 2,34% in bloed, en 2,27% en 0,38% in urine. - De MCR van ethinylestradiol was 5-6 keer hoger dan die van norethisteron. - Op basis van de gevonden transferconstanten wordt bij een dosering van 5 mg norethisteron een hoeveelheid ethinylestradiol gevormd die varieert van ongeveer 20 tot 100 µg. Opmerkingen auteurs Bij de berekeningen van de hoeveelheid gevormd ethinylestradiol is er geen rekening gehouden met de absorptieparameters en de enterohepatische kringloop van norethisteron. Dit betekent dat de daadwerkelijke hoeveelheid ethinylestradiol die in het lichaam wordt gevormd, mogelijk lager is dan de berekende waarden van 20 tot 100 µg. Desondanks suggereren deze waarden dat een klein maar biologisch significant deel van norethisteron wordt omgezet in ethinylestradiol, wat kan bijdragen aan de oestrogene effecten van norethisteron, zoals bescherming tegen botverlies bij postmenopauzale vrouwen. Opmerkingen KNMP In Nederland is er geen parenteraal product van norethisteron beschikbaar.
Chu MC, Zhang X, Gentzsch E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;92(6):2205-7. In vivo studie Oraal	Bij twintig premenopauzale vrouwen met een regelmatige menstruatiecyclus werd in vivo de omzetting van norethisteronacetaat naar ethinylestradiol gemeten, door middel van radioimmunoassay en LC/MS-MS (vloeistofchromatografie-massaspectrometrie). De vrouwen hadden gedurende 7 dagen voor het onderzoek geen orale of topische hormonale medicatie ingenomen. Ook is er geen andere medicatie gebruikt die de farmacokinetiek van de twee middelen kon beïnvloeden. De vrouwen kregen 10, 20 of 40 mg norethisteron gedurende 7 dagen in de vroege folliculaire fase van de menstruatiecyclus. 1,2,4,8 en 24 uur na de eerste dosis en 2 uur na de zevende dosis werden bloedproeven verzameld. Van de samples werd de C_{max}, T_{max} en AUC₀₋₂₄ uur van norethisteronacetaat en ethinylestradiol, en CR gemeten. Ook hier is de formule voor het berekenen van CR: $CR^{NET-A/EE2} = AUC(0-24\text{ h})_{EE2} / AUC(0-24\text{ h})_{NET-A}$. Waarbij NET-A = norethisteronacetaat en EE2 = ethinylestradiol. Resultaten De farmacokinetische parameters van ethinylestradiol staan beschreven in tabel 1 van het artikel:

TABLE 1. Summary of EE₂ pharmacokinetics with 10, 20, and 40 mg doses of NET-A

	10 mg (n = 6)	20 mg (n = 6)	40 mg (n = 8)
C _{max} (pg/ml)	58 ± 7	178 ± 35	231 ± 38
t _{max} (h)	2	1	4
AUC _{0-24 h} (pg* ^h /ml)	837 ± 28	2279 ± 94	3380 ± 133
CR ^{NET/EE2} (%)	0.21	0.33	0.20
C _{2 h} (pg/ml) after 7 d	77 ± 13	134 ± 16	358 ± 73

Values are mean ± SEM. t_{max}, Time to reach C_{max}; C_{2 h}, concentration at 2 h after treatment.

- De CR^{NET-A/EE2} varieerde van 0,20% tot 0,33%.
- Op basis van de resultaten wordt naar verwachting bij een dosering van 20 mg norethisteronacetaat een hoeveelheid ethinylestradiol gevormd van 20-30 µg (oraal). Voor een dosis van 40 mg norethisteronacetaat geldt een omzetting naar ongeveer 50 µg ethinylestradiol (oraal).

Opmerkingen auteurs

Omdat gaschromatografie/massaspectrometrie ongeveer 30% lagere ethinylestradiol-niveaus detecteert, kunnen we verwachten dat de conversie ten minste 0,14% zal zijn.

Deze blootstelling aan ethinylestradiol kan zorgwekkend zijn voor vrouwen die gevoeliger zijn voor hoge concentraties oestrogeen, vooral als ze het op langere termijn gebruiken.

Klehr-Bathmann I, Kuhl H. Formation of ethinylestradiol in postmenopausal women during continuous treatment with a combination of estradiol, estriol and norethisterone acetate. Maturitas. 1995 Apr;21(3):245-50.

In vivo studie

Oraal

Onderzoek naar de vorming van ethinylestradiol bij vijftientig postmenopauzale vrouwen die vanwege climacterische klachten continu behandeld werden met een combinatie van 2 mg estradiol, 1 mg estriol en 1 mg norethisteronacetaat gedurende 4 maanden tot 6 jaar. Bloedsamples werden tussen 1 en 20 uur na de laatste tablet afgenomen. Farmacokinetische parameters van ethinylestradiol, estradiol, estriol en norethisteronacetaat werden gemeten middels enzymimmunoassay en GC/MS-MS (gaschromatografie-massaspectrometrie).

Resultaten:

- Gemeten serumconcentratie
 - Estradiol: Gemiddelde serumconcentratie van 138 ± 50 pg/ml, met een breed maximum tussen 1 en 14 uur na inname.
 - Norethisteron: Gemiddelde serumconcentratie van 5,1 ± 3,5 ng/ml, met een piek tussen 1 en 4 uur na inname.
 - Ethinylestradiol: Gemiddelde serumconcentratie van 18,1 ± 13,5 pg/ml, zonder correlatie met de tijd na inname, wat suggereert dat de aromatisering voornamelijk in perifere weefsels plaatsvindt.
 - De gemeten serumconcentraties corresponderen met een orale dosis ethinylestradiol van 5 µg.

	• Bij zeven vrouwen waren de serumconcentraties ethinylestradiol onder de detectielimiet; de hoogst gemeten waarde was 44 pg/ml. • Op basis van de serumconcentraties blijkt 0,35% (CR) van norethisteron te worden omgezet in ethinylestradiol. Opmerkingen auteurs De lage omzettingssnelheid van norethisteron naar ethinylestradiol is waarschijnlijk klinisch niet significant in aanwezigheid van hoge estradiolconcentraties. De studie benadrukt dat de aromatisering van norethisteron voornamelijk in perifere weefsels plaatsvindt en dat de resulterende niveaus van ethinylestradiol geen significante klinische effecten hebben. Bij gebruik van hogere doseringen norethisteron (van bijvoorbeeld 5 mg) verwachten de auteurs dat de hoeveelheid gevormde ethinylestradiol wel significant is. Opmerkingen KNMP Bij het berekenen van de CR is het niet duidelijk of de effecten van toegediend estriol en estradiol zijn meegenomen.
Huvinen E, Holopainen E, Heikinheimo O. Norethisterone and its acetate - what's so special about them? BMJ Sex Reprod Health. 2021 Apr;47(2):102-109. Beschrijvende review Oraal	Deze review beschrijft de mogelijke risico's vanwege de omzetting van norethisteron naar ethinylestradiol. Tabel 2 van dit artikel geeft de relatieve risico's aan bij norethisteron. Zo wordt een dosisafhankelijk risico op trombose genoemd. Verder is er mogelijk ook een risico op borstkanker omdat in vitro en in vivo is gebleken dat norethisteron een stimulerend effect heeft op kankercellen in de borst. Ook heeft langdurige follow-up aangetoond dat het gebruik van norethisteron resulteerde in een hoger risico op borstkanker. Hoewel er geen solide gegevens zijn, lijkt kortdurend gebruik waarschijnlijk veilig te zijn, maar voor langdurig gebruik zouden alternatieve progestagenen een betere optie kunnen bieden. Ook worden de resultaten van bovenstaande studies (Kuhn et al. en Chu et al.) besproken. Volgens Odell et al. is 5 mg norethisteron gelijk aan 5 mg lynestrenol [1]. [1] Odell V, Weiner E, Victor A, et al. Plasma levels of norethindrone after single oral dose administration of norethindrone and lynestrenol. Clin Endocrinol 1979; 10:29-38.

Norethisteron/lynestrenol – Verkorte uitwerkingen per contra-indicatieaard

Op basis van bovenstaande gegevens kunnen norethisteron en lynestrenol als een combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen worden beschouwd. Voor combinaties met oestrogenen/progestagenen zijn er verschillende contra-indicatieaarden waarop wordt bewaakt. Voor deze contra-indicatieaarden is voor norethisteron/lynestrenol beoordeeld of eenzelfde zou moeten gelden als voor combinaties met oestrogenen/progestagenen.

Contra-indicatieaard	Toelichting	Datum uitgewerkt
Angio-oedeem	Aanleiding/SPC: Norethisteron is een progestageen dat in aanzienlijke mate wordt omgezet in ethinylestradiol, een oestrogeen. Vanuit de praktijk is de vraag gesteld of dit progestageen veilig kan worden gebruikt bij patiënten met een contra-indicatie voor oestrogenen, zoals veneuze trombo-embolie en/of angio-oedeem. Norethisteron (als monotherapie) wordt bij de KNMP en SHB niet als oestrogeen bewaakt. De vraag is of norethisteron en de prodrug lynestrenol voor de medicatiebewaking als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen moeten worden beschouwd. Pubmed/Embase (17-09-2024): PubMed: ("Norethindrone"[Mesh] OR Norethindrone OR Norethisterone OR "Lynestrenol"[Mesh] OR Lynestrenol) AND ("Angioedema"[Mesh] OR Angioedema) Embase: ('norethindrone'/exp OR norethindrone OR 'norethisterone'/exp OR norethisterone OR 'lynestrenol'/exp OR lynestrenol) AND ('angioedema'/exp OR angioedema) Conclusie: J/J De literatuur over de invloed van norethisteron/lynestrenol (zonder oestrogenen) op het ontstaan of verergeren van angio-oedeem is beperkt. Uit één retrospectieve studie blijkt dat het gebruik van lynestrenol het risico op angio-oedeemaanvallen mogelijk niet verhoogt, maar juist kan	03-10-2024

	verlagen. [1] In deze studie werd echter gekeken naar progestagenen als geheel, en niet specifiek naar lynestrenol. Bovendien is het onduidelijk hoeveel patiënten lynestrenol kregen. Hoewel er in de literatuur geen directe associatie wordt gevonden tussen norethisteron/lynestrenol en angio-oedeem, is er op basis van een onderliggend mechanisme een reden om norethisteron en lynestrenol te bewaken. In de lever wordt norethisteron namelijk in aanzienlijke mate omgezet in ethinylestradiol, wat oestrogene effecten kan veroorzaken. Norethisteron (Primolut®) en lynestrenol (Orgametril®) vormen vanaf hoge doseringen vanaf 5 mg per dag een significante hoeveelheid ethinylestradiol, vergelijkbaar met de hoeveelheid in orale anticonceptiva. Op basis van deze informatie kunnen norethisteron en lynestrenol als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen worden beschouwd. Aangezien de werkgroep heeft geconcludeerd dat oestrogenen een angio-oedeemaanval kunnen uitlokken, is het aannemelijk dat norethisteron en lynestrenol dit ook kunnen doen, en is bewaking dus noodzakelijk. [1] Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L, Launay D, Bouillet L, Gompel A. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. Clin Exp Allergy. 2013 Apr;43(4):475-82.	
--	--	--

Borstkanker	Aanleiding/SPC: Norethisteron is een progestageen dat in aanzienlijke mate wordt omgezet in ethinylestradiol, een oestrogeen. Vanuit de praktijk is de vraag gesteld of dit progestageen veilig kan worden gebruikt bij patiënten met een contra-indicatie voor oestrogenen, zoals veneuze trombo-embolie en/of angio-oedeem. Norethisteron (als monotherapie) wordt bij de KNMP en SHB niet als oestrogeen bewaakt. De vraag is of norethisteron en de prodrug lynestrenol voor de medicatiebewaking als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen moeten worden beschouwd. Pubmed/Embase (03-10-2024): PubMed: ("Norethindrone"[Mesh] OR Norethindrone OR Norethisterone OR "Lynestrenol"[Mesh] OR Lynestrenol) AND ("Breast cancer" OR "Breast-cancer" OR "Breast carcinoma" OR "Breast tumor") Filters: Human <i>Vanwege grote hoeveelheid PubMed resultaten niet meer gezocht in Embase.</i> Conclusie: J/J Er is beperkte literatuur gevonden naar de invloed van norethisteron op het ontstaan of verergeren van borstkanker. De meeste studies onderzochten norethisteron in combinatie met oestrogenen. Een aantal oudere studies tonen dat norethisteron voorheen als behandeling van borstkanker werd toegepast. [1-4]. Momenteel wordt norethisteron in combinatie met oestrogeen ontraden als hormoonsuppletie therapie vanwege het verhoogd risico op borstkanker in vergelijking met andere progestagenen [5]. Hoewel er in de literatuur geen duidelijke directe associatie wordt gevonden tussen norethisteron/lynestrenol en borstkanker, is er op basis van een onderliggend mechanisme toch een reden om norethisteron en lynestrenol te bewaken. In de lever wordt norethisteron namelijk in aanzienlijke mate omgezet in ethinylestradiol, wat oestrogene effecten kan veroorzaken. Norethisteron (Primolut®) en lynestrenol (Orgametril®) vormen vanaf hoge doseringen vanaf 5 mg per dag een significante hoeveelheid ethinylestradiol, vergelijkbaar met de hoeveelheid in orale	03-10-2024	
-------------	---	------------	--

	anticonceptiva. Op basis van deze informatie kunnen norethisteron en lynestrenol als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen worden beschouwd. Aangezien de werkgroep heeft geconcludeerd dat gecombineerde hormonale anticonceptiva de proliferatie van een mammacarcinoom en de kans op een recidief kunnen verhogen, is het aannemelijk dat norethisteron en lynestrenol dit ook kunnen doen, en is bewaking dus noodzakelijk. [1] da Luz RJ, Rubens RD. Norethisterone acetate as secondary endocrine treatment in advanced breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol. 1989 Dec;25(12):1879-80. [2] CURWEN S. THE VALUE OF NORETHISTERONE ACETATE IN THE TREATMENT OF ADVANCED CARCINOMA OF THE BREAST. Clin Radiol. 1963 Oct;14:445-6. [3] Clavel B, Pichon MF, Pallud C, Milgrom E. Estradiol and progesterone receptors content and response to norethisterone treatment in advanced breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol. 1982 Sep;18(9):821-6. [4] Edelstyn GA. Norethisterone acetate (SH420) in advanced breast cancer. Cancer. 1973 Dec;32(6):1317-20. [5] NHG-Standaard Overgang. Juni 2022.		
CVA (herseneninfarct/TIA)	Aanleiding/SPC: Norethisteron is een progestageen dat in aanzienlijke mate wordt omgezet in ethinylestradiol, een oestrogeen. Vanuit de praktijk is de vraag gesteld of dit progestageen veilig kan worden gebruikt bij patiënten met een contra-indicatie voor oestrogenen, zoals veneuze trombo-embolie en/of angio-oedeem. Norethisteron (als monotherapie) wordt bij de KNMP en SHB niet als oestrogeen bewaakt. De vraag is of norethisteron en de prodrug lynestrenol voor de medicatiebewaking als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen moeten worden beschouwd. Pubmed/Embase (03-10-2024): Pubmed: ("Norethindrone"[Mesh] OR "Lynestrenol"[Mesh]) AND ("Stroke"[Mesh] OR (stroke[tiab] OR cerebrovascular accident[tiab] OR stroke patient[tiab])) Embase: ('cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident' OR 'stroke patient'/exp OR 'stroke patient') AND ('norethisterone' OR 'lynestrenol') Conclusie: J/J	03-10-2024	

	Er is geen literatuur gevonden naar de invloed van norethisteron/lynestrenol (zonder oestrogenen) op het ontstaan of verergeren van een cerebrovasculair accident (CVA; herseninfarct of transient ischemic attack (TIA)). Hoewel er in de literatuur geen duidelijke directe associatie wordt gevonden tussen norethisteron en CVA, is er op basis van een onderliggend mechanisme toch een reden om norethisteron en lynestrenol te bewaken. In de lever wordt norethisteron namelijk in aanzienlijke mate omgezet in ethinylestradiol, wat oestrogene effecten kan veroorzaken. Norethisteron (Primolut®) en lynestrenol (Orgametril®) vormen vanaf hoge doseringen vanaf 5 mg per dag een significante hoeveelheid ethinylestradiol, vergelijkbaar met de hoeveelheid in orale anticonceptiva. Op basis van deze informatie kunnen norethisteron en lynestrenol als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen worden beschouwd. Aangezien de werkgroep heeft geconcludeerd dat de gecombineerde orale anticonceptiva het risico op een CVA (herseninfarct/TIA) kan verhogen, is het aannemelijk dat norethisteron en lynestrenol dit ook kunnen doen, en is bewaking dus noodzakelijk.		
Ischemische hartziekten	Aanleiding/SPC: Norethisteron is een progestageen dat in aanzienlijke mate wordt omgezet in ethinylestradiol, een oestrogeen. Vanuit de praktijk is de vraag gesteld of dit progestageen veilig kan worden gebruikt bij patiënten met een contra-indicatie voor oestrogenen, zoals veneuze trombo-embolie en/of angio-oedeem. Norethisteron (als monotherapie) wordt bij de KNMP en SHB niet als oestrogeen bewaakt. De vraag is of norethisteron en de prodrug lynestrenol voor de medicatiebewaking als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen moeten worden beschouwd. Pubmed/Embase (03-10-2024): Pubmed: ("Norethindrone"[Mesh] OR Norethindrone OR Norethisterone OR "Lynestrenol"[Mesh] OR Lynestrenol) AND ("Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "Myocardial Ischemia" OR "Myocardial infarction" OR "angina pectoris" OR "ischaemic heart disease") <i>Vanwege grote hoeveelheid PubMed resultaten niet meer gezocht in Embase.</i> Conclusie: J/J Er is geen literatuur gevonden naar de invloed van norethisteron/lynestrenol (zonder oestrogenen)	03-10-2024	

	op het ontstaan of verergeren van ischemische hartziekten. Hoewel er in de literatuur geen duidelijke directe associatie wordt gevonden tussen norethisteron en ischemische hartziekten, is er op basis van een onderliggend mechanisme toch een reden om norethisteron en lynestrenol te bewaken. In de lever wordt norethisteron namelijk in aanzienlijke mate omgezet in ethinylestradiol, wat oestrogene effecten kan veroorzaken. Norethisteron (Primolut®) en lynestrenol (Orgametril®) vormen vanaf hoge doseringen vanaf 5 mg per dag een significante hoeveelheid ethinylestradiol, vergelijkbaar met de hoeveelheid in orale anticonceptiva. Op basis van deze informatie kunnen norethisteron en lynestrenol als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen worden beschouwd. Aangezien de werkgroep heeft geconcludeerd dat de combinatie oestrogeen/progestageen het risico op een myocardinfarct enigszins kan verhogen, is het aannemelijk dat norethisteron en lynestrenol dit ook kunnen doen, en is bewaking dus noodzakelijk.		
Perifeer arterieel vaatlijden	Aanleiding/SPC: Norethisteron is een progestageen dat in aanzienlijke mate wordt omgezet in ethinylestradiol, een oestrogeen. Vanuit de praktijk is de vraag gesteld of dit progestageen veilig kan worden gebruikt bij patiënten met een contra-indicatie voor oestrogenen, zoals veneuze trombo-embolie en/of angio-oedeem. Norethisteron (als monotherapie) wordt bij de KNMP en SHB niet als oestrogeen bewaakt. De vraag is of norethisteron en de prodrug lynestrenol voor de medicatiebewaking als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen moeten worden beschouwd. Pubmed/Embase (08-10-2024): PubMed: ("Norethindrone"[Mesh] OR Norethindrone OR Norethisterone OR Primolut OR "Lynestrenol"[Mesh] OR Lynestrenol) AND ("Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Peripheral arterial disease" OR "Peripheral vascular disease" OR "Peripheral artery disease") Embase: ('norethindrone'/exp OR norethindrone OR 'norethisterone'/exp OR norethisterone OR 'lynestrenol'/exp OR 'lynestrenol') AND ('peripheral arterial disease'/exp OR 'peripheral arterial disease' OR 'peripheral artery disease'/exp OR 'peripheral artery disease' OR 'peripheral vascular disease'/exp OR 'peripheral vascular disease')	08-10-2024	

	Conclusie: J/J Er is geen literatuur gevonden naar de invloed van norethisteron/lynestrenol (zonder oestrogenen) op het ontstaan of verergeren van perifeer arterieel vaatlijden (PAV). De meeste studies onderzochten norethisteron in combinatie met oestrogenen. Hoewel er in de literatuur geen duidelijke directe associatie wordt gevonden tussen norethisteron en PAV, is er op basis van een onderliggend mechanisme toch een reden om norethisteron en lynestrenol te bewaken. In de lever wordt norethisteron namelijk in aanzienlijke mate omgezet in ethinylestradiol, wat oestrogene effecten kan veroorzaken. Norethisteron (Primolut®) en lynestrenol (Orgametril®) vormen vanaf hoge doseringen vanaf 5 mg per dag een significante hoeveelheid ethinylestradiol, vergelijkbaar met de hoeveelheid in orale anticonceptiva. Op basis van deze informatie kunnen norethisteron en lynestrenol als combinatiepreparaat met oestrogeen/progestageen worden beschouwd. Aangezien de werkgroep heeft geconcludeerd dat gecombineerde hormonale anticonceptiva het risico op een myocardinfarct enigszins kunnen verhogen door invloed op diverse stollingsfactoren, is het aannemelijk dat norethisteron en lynestrenol dit ook kunnen doen, en is bewaking dus noodzakelijk.		
--	---	--	--