

Communicatie van het RIZIV: Contraceptie voor vrouwen jonger dan 21 jaar – nieuwe regelgeving vanaf 1 oktober 2013

Opmerking: Dit is een communicatie uit naam van het RIZIV en maakt geen deel uit van het juryverslag.

Vrouwen jonger dan 21 jaar hebben recht op een specifieke tegemoetkoming in de kostprijs van bepaalde contraceptiva. Het doel van deze maatregel is de toegang tot voorbehoedsmiddelen te verbeteren en zo ongewenste zwangerschappen bij jongeren te voorkomen.

Sinds 1 oktober 2013 is een nieuwe regelgeving van toepassing (*het Koninklijk Besluit van 16-09-2013 ter vaststelling van een specifieke tegemoetkoming in de kostprijs van contraceptiva voor vrouwen, jonger dan 21 jaar*).

Wat houdt deze nieuwe regelgeving in?

- De financiering gebeurt via een gestructureerd systeem en vervangt dus de experimentele vorm van financiering, die geregeld werd via een jaarlijks te vernieuwen overeenkomst.
- Vrouwen jonger dan 21 jaar hebben recht op een betere terugbetaling voor bepaalde contraceptiva (heel wat pillen van de 2e generatie worden gratis, grotere tegemoetkoming voor grote verpakkingen, spiraaltjes en implantaten).

De belangrijkste veranderingen in de praktijk:

- De nieuwe specifieke tegemoetkoming bedraagt **3 euro per maand** dat het contraceptivum bescherming biedt. Deze tegemoetkoming hangt dus niet langer af van de prijs van het contraceptivum, noch van het statuut van de jonge vrouw. Hierdoor verandert in bepaalde gevallen de prijs die de jonge vrouwen nog zelf moeten betalen voor de contraceptiva.
- Heel wat **'tweede generatie'** pillen worden **gratis**.
- De meeste **intra uteriene devices** en **grote verpakkingen** van contraceptiva zijn, in vergelijking met de oude regelgeving, **goedkoper**.
- De tussenkomst voor een verpakking van de **morning-afterpil** bedraagt 9 euro. De jonge vrouw moet zelf ofwel niets, ofwel minder dan 1 euro betalen, afhankelijk van de fabrikant.
- Jonge vrouwen die leven in een psychiatrisch verzorgingstehuis, in een dagverzorgingscentrum, in een door de gemeenschappen erkende woonvoorziening voor kinderen, jongeren of gehandicapten, in een initiatief voor beschut wonen, of in een revalidatiecentrum, hebben eveneens recht op een bijkomende tegemoetkoming indien het contraceptivum wordt afgeleverd door een **ziekenhuisapotheker**

Wat er niet verandert:

- De doelgroep verandert niet: jonge vrouwen jonger dan 21 jaar (dus tot en met 20 jaar).
- De betrokken contraceptiva blijven dezelfde : orale combinatiepillen met oestrogeen en progestageen, prikpillen en minipillen, contraceptieve pleisters, hormoonhoudende en koperhoudende spiraaltjes, intravaginale ringen, hormoonhoudende staafjes of implantaten, morning-afterpillen.
- De contraceptiva waarvoor een bijkomende tegemoetkoming voorzien is en de prijs die de jonge vrouwen zelf nog moeten betalen, worden op een lijst opgenomen, die maandelijks wordt bijgewerkt en die u als Excel bestand kan raadplegen op de website van het RIZIV (www.riziv.be), via 'Home' → 'Geneesmiddelen en andere farmaceutische verstrekkingen' → 'Geneesmiddelen' → 'Contraceptiva voor jongeren – tarifiering'.

Consensusvergadering - 16 mei 2013

Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

En

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSEN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité:

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: M. DHONT, M. SMETS

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: H. DECAT, G. GOESAERT

Vertegenwoordigers leescomité: C. BOÛÛAERT, A. VEROUGSTRAETE

Leden CEG: F. NIESTEN, B. VANDER STICHELE, G. VERPOOTEN

Bibliografiegroep:

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: C. BOÛÛAERT, H. DECAT, G. GOESAERT, A. VEROUGSTRAETE, S. WEYERS)

Deskundigen (sprekers)

A. BELIARD, M. BERLIERE, U. GASPARD, J. GERRIS, M. MERCKX, J. VERHAEGHE, V. VERHAEGHE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

16 mei 2013

Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen"):

<http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Emilie Dumontier (huisarts)
Pascale Grandjean (specialist) Vice-Voorzitter
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Michèle Leunen (specialist)
Dominique Roynet (huisarts)
Rita Vanobberghen (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Valérie Fabri
Chris Van haecht

Vertegenwoordigers van de apothekers

Magali Van Steenkiste
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

Joëlle Defourny
Isabelle De Wulf

Vertegenwoordigers van het publiek

Caroline Grumiau
Katrien Vermeire

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Lijst van gebruikte afkortingen

AHT	Arteriële hypertensie
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CHC	Combined hormonal contraception
CMA	Chloormadinon acetaat
COC	Combined oral contraceptive(s)
CPA	Cyproteron acetaat
Cu	Koper
Cu-IUD	Copper intra-uterine device = koperspiraaltje
CVA	Cerebrovasculair accident
DDD	Defined Daily Dose
DMPA	Depot medroxyprogesteron acetaat
EBM	Evidence Based Medicine
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FSRH	Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare
g	Gram
GP	General practitioner, general practice
HPV	Humaan papillomavirus
IM	Intramusculair
IUD	Intra-uterine device = spiraaltje
IUS	Intra-uterine system
kg	Kilogram
L	Liter
LH	Luteïniserend hormoon
LNG	Levonorgestrel
µg	Microgram
mg	Milligram
MI	Myocardinfarct
mL	Milliliter
MTHFR	Methyleen tetrahydrofolaat reductase
n	Number of patients = aantal patiënten
N	Number of studies = aantal studies
NA	Not applicable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
OC	(combined) Oral contraception
OR	Odds Ratio
PI	Protease inhibitors

POP	Progestogen-only pill = progestageen-alleen pil
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SC	Subcutaan
SHBG	Sex Hormone Binding Globuline
TIA	Transient ischemic attack
UKMEC	UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use
VAS	Visueel analoge schaal
VTE	Venous thrombo-embolism = veneuze trombo-embolie
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie
WHO	World Health Organization

Inleiding

Op donderdag 16 mei 2013 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het adequaat gebruik van de hormonale contraceptie.

Deze consensusvergadering is de negenentwintigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein.

In 2011 zijn nieuwe gegevens bekendgemaakt die de in 2009 gepubliceerde gegevens bevestigden; ze hadden betrekking op Deense vrouwen van 15 tot 49 jaar oud en hun risico op veneuze tromboembolie (VTE) afhankelijk van het type van hormonale contraceptie. Dat risico was lager bij contraceptiva met een lagere dosis oestrogenen. Voor de progestativa, zelfs gecombineerd met een lagere dosis oestrogenen, werd vastgesteld dat het risico op VTE hoger was bij de progestativa van de derde generatie en met drospirenon en cyproteron. Eveneens in 2011 publiceerde de FDA de observationele studieresultaten bij 800.000 vrouwen van 10 tot 55 jaar, waaruit bleek dat het risico op VTE significant hoger was bij de pillen met drospirenon in vergelijking met die die levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat bevatten. Uit de Farmanetgegevens bleek toen dat artsen (veel) vaker contraceptiva met een progestativum van de derde generatie of met drospirenon (soms tezamen met chloormadinon de vierde generatie genoemd) voorschreven, met terugbetaling door het RIZIV, dan dat er contraceptiva met een progestativum van de tweede generatie werden voorgeschreven. Begin 2012 publiceerde Domus Medica de Richtlijn voor goede medische praktijkvoering "Hormonale anticonceptie", waarin als eerste keuze een pil van de tweede generatie wordt aanbevolen, die minder dan 50 gamma oestrogeen en ofwel levonorgestrel ofwel norethisteron bevat. Al die tegenstrijdige vaststellingen zorgden voor een eerste goede reden voor deze keuze voor een consensusvergadering door het CEG... lang vóór de mediastorm over dit thema losbarstte.

Deze consensusvergadering zal betrekking hebben op de hormonale contraceptie en zal de contraceptieve werkzaamheid van de verschillende hormonale anticonceptiemiddelen aansnijden, in de studies en in de praktijk, alsook hun potentieel nut bij bepaalde gynaecologische klachten of aandoeningen ("positieve effecten"), de voornaamste praktische aspecten voor het goede gebruik ervan (inbegrepen de therapietrouw), hun tolerantie en veiligheid, hun gebruik in specifieke situaties (tabaksgebruik, migraine, cardiovasculaire ziekten,...) en de noodanticonceptie.

Wegens tijdsgebrek zal tijdens deze consensusvergadering ook niet het volledige thema van de contraceptie aan bod kunnen komen (bijvoorbeeld de niet-hormonale, intra-uteriene middelen, tubaire ligatuur).

Het onderzoek van de literatuur en de deskundigen die haar zullen becommentariëren, waarbij ze eveneens licht zullen werpen op de dagelijkse praktijk, betreffen de geneesmiddelen die momenteel in België beschikbaar zijn.

De Europese overheden inzake volksgezondheid herzien momenteel, naar aanleiding van de genomen maatregelen en de gestelde vragen in Frankrijk, alle beschikbare gegevens betreffende de voordelen en de risico's van de combinatie van cyproteron met ethinylestradiol en de zogenaamde contraceptiva van

de derde en de vierde generatie. De aanbevelingen van het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) worden de komende weken verwacht en zouden de beschikbaarheid van sommige geneesmiddelen kunnen wijzigen en/of ertoe kunnen aanzetten om de terugbetalingsvoorwaarden van sommige geneesmiddelen te herzien. Die informatie zal moeten worden verstrekt op hetzelfde moment als wanneer het verslag van de jury officieel aan de professionele zorgverleners wordt meege-
deeld en toegankelijk is voor het publiek.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 16 mei 2013. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensus tekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen (zie p. 8).

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies**
- Graden van aanbeveling**

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

1. Types van hormonale contraceptie en respectievelijke werkzaamheid

Vraag 1

Wat is voor de verschillende hormonale contraceptiva:

- hun theoretische contraceptieve werkzaamheid?
- hun contraceptieve werkzaamheid in de praktijk (doeltreffendheid, effectiviteit)?
- hun respectieve neveneffecten die klinisch relevant zijn voor een welbepaalde keuze (NB: buiten de specifieke domeinen die nadien worden besproken)?

2. Hormonale contraceptie in functie van bepaalde klachten, gynaecologische afwijkingen en/of gewenste positieve effecten

Vraag 2

Wat zijn de verwante indicaties (buiten contraceptie) van de verschillende hormonale contraceptiva en is er een onderling verschil (+ een voorkeurskeuze) voor:

- de cycluscontrole
- dysmenorroe
- menorrhagie
- acne
- (functionele) ovariële cysten
- premenstrueel syndroom
- fibromyomatose
- endometriose
- mastodynie?

3. Praktische aspecten

Vraag 3

Correct gebruik van de verschillende hormonale contraceptiva

- 3.1. Op welk precies moment van de cyclus mag men beginnen met hormonale contraceptie (naargelang van het geneesmiddel, orale contraceptiva of IUD, quick start)?
- 3.2. Wat zijn de aanbevelingen wanneer men het hormonaal contraceptivum vergeet in te nemen?
- 3.3. Tot welke leeftijd moet een hormonaal contraceptivum worden voorgeschreven?
- 3.4. Wat zijn de klinisch relevante medicamenteuze of andere interacties met de verschillende hormonale contraceptiva?
- 3.5. Is het aangeraden om systematisch de bloeddruk, de bloedlipiden (cholesterolemie) en de glykemie te meten voordat hormonale contraceptie wordt voorgeschreven?

4. Veiligheid van hormonale contraceptie

Vraag 4

Veiligheid van hormonale contraceptie (kankers)

4.1. Wat is het risico op gynaecologische of andere kankers verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

Veiligheid van hormonale contraceptie (niet-cancereuze aandoeningen)

4.2. Wat is het risico op veneuze trombo-embolie verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

4.3. Wat zijn de cardiovasculaire risico's (naast veneuze trombo-embolie) verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

4.4. Wat zijn de risico's op lever- en hepatobiliaire aandoeningen verbonden aan de hormonale contraceptiva (naast kanker)?

4.5. Wat is het effect van de verschillende hormonale contraceptiva op de (totale) mortaliteit?

5. Keuze van de hormonale contraceptie in de praktijk

Vraag 5

5.1. Welk hormonaal contraceptivum wordt eerst gekozen wanneer het niet om een specifieke situatie gaat?

5.2. Welke elementen bevorderen of verminderen de therapietrouw aan de verschillende hormonale contraceptiva?

6. Hormonale contraceptie aangepast aan bepaalde omstandigheden

Vraag 6

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:

- chirurgische pre- en postoperatieve situatie
- tabaksverslaving
- coagulopathie en/of veneuze trombo-embolische voorgeschiedenis
- cardiovasculaire aandoening (AHT, myocardiale ischemie, CVA)
- migraine
- diabetes
- post partum
- post abortum.

7. Noodcontraceptie

Vraag 7

7.1. Wat zijn doeltreffende en veilige noodcontraceptiva?

7.2. Mogen noodcontraceptiva herhaaldelijk worden gebruikt?

7.3. Welke elementen bevorderen of belemmeren noodcontraceptie?

4. Definities²

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “population at risk”. De “population at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

² Bronnen:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

De jury wil de aandacht vestigen op een verschil in indeling, met mogelijke begripsverwarring tot gevolg, rond 'generaties van contraceptieve pillen'.

Het BCFI geeft een indeling van monofasische preparaten op basis van de dosis ethinylestradiol en het gebruikte progestageen.

Deze indeling wordt ook gebruikt door het RIZIV en in de uiteenzetting van de deskundige over 'Cijfers over het gebruik van hormonale contraceptie'.

BCFI: "Monofasische preparaten worden onderverdeeld in preparaten van de eerste generatie, de tweede generatie en de derde generatie.

- Eerstegeneratie-anticonceptiva bevatten hoge doses oestrogeen (50 µg ethinylestradiol).
- Tweedegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (< 50 µg ethinylestradiol) en als progestageen levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron.
- Derdegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (< 50 µg ethinylestradiol) en als progestageen desogestrel of gestodeen.
- Diënogest-bevattende, drospirenon-bevattende, nomegestrol-bevattende en chloormadinon-bevattende anticonceptiva worden niet in een van deze drie categorieën geklasseerd."

Deze indeling komt niet overeen met de classificatie van progestagenen.

Classificatie progestagenen:

1^e generatie: norethisteron

2^e generatie: levonorgestrel, norgestimaat (hybride 2^e 3^e)

3^e generatie: gestodeen, desogestrel (etonogestrel)

4^e generatie: drospirenon, cyproteronacetaat, diënogest, nomegestrol, chloormadinon acetaat

Pillen die norethisteron bevatten behoren tot de eerste generatie (en niet tot de tweede). Norgestimaat wordt aanzien als hybride 2^o 3^o generatie.

De aanbeveling van Domus Medica houdt geen rekening met de dosis ethinylestradiol en stelt dan ook dat:

Eerstegeneratiepillen zijn pillen met het progestageen norethisteron;

tweedegeneratiepillen bevatten het progestageen levonorgestrel en

derdegeneratiepillen bevatten dan weer het progestageen desogestrel of gestodene.

Recente zijn de pillen met het progestageen drospirenon.

De pil met norgestimaat kan zowel als een tweede- of derdegeneratiepil worden beschouwd. Norgestimaat wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd naar levonorgestrel, maar de pil is wel minder androgeen van karakter.

In concreto zou op de BCFI lijst van monofasische preparaten Micorgynon 50 moeten ondergebracht worden onder de tweedegeneratiepillen, terwijl Ovysmen naar de eerstegeneratiepillen zou moeten 'verhuizen'.

6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

- Het verwondert de jury dat zowel in de literatuurstudie, in de teksten van de deskundigen als tijdens de conferentie zelf de Pearl-index zo weinig aan bod komt.
(Dit cijfer, genoemd naar de Amerikaans bioloog Raymond Pearl (1879-1940), drukt de betrouwbaarheid van een bepaalde contraceptiemethode uit. De index geeft aan hoeveel zwangerschappen optreden wanneer een methode gedurende honderd vrouwenjaren gebruikt wordt. (Minerva. Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine))
- De aangehaalde cijfers over medicatie betreffen alleen farmanetgegevens en dus alleen terugbetaalde preparaten. In feite geven deze slechts een gedeelte van de verbruikte hormonale contraceptiva.
- Vermoedelijk/wellicht bestaan de verkoopcijfers ook. De jury betreurt dat deze niet in het dossier opgenomen werden.

7. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep

Studie design

Vele studies zijn open label. Soms komt dit doordat blinding moeilijk is, of onmogelijk bij bepaalde vormen van anticonceptie. Voor vele studies was blinderen echter zeker mogelijk, maar toch gebeurde dit niet. De bibliografiegroep heeft deze studies niet geëxcludeerd, simpelweg omdat er anders te weinig studies zouden overblijven om te bespreken. Een open-label design vermindert de betrouwbaarheid van de studieresultaten (Chevalier 2012), vooral dan wanneer de eindpunten 'subjectief' zijn.

Een behoorlijk aantal studies hadden onvoldoende power om verschillen in zwangerschap aan te tonen. Primaire eindpunten in deze studies waren vaak (verschillen in) bloedingspatroon.

Veel studies vertonen een grote (vroeg)e uitval, wat de betrouwbaarheid van de resultaten op lange termijn beperkt.

Populaties

In studies over noodanticonceptie werden vrouwen die hormonale anticonceptie namen geëxcludeerd. Dit is jammer omdat de bibliografiegroep veronderstelt dat een behoorlijk aantal vrouwen die noodanticonceptie vragen, toch één of andere vorm van hormonale anticonceptie nemen. Uit deze studies heeft de bibliografiegroep dus geen informatie over de interactie tussen noodanticonceptie en de bestaande hormonale anticonceptie.

Vergelijkingen

Ondanks de ogenschijnlijke overvloed aan studies die verschillende combinatiepillen vergelijken, ontbreekt het de bibliografiegroep aan bewijs om sterke conclusies te trekken voor de meeste van hun onderzoeksvragen. Dit is te wijten aan de slechte kwaliteit van studies, maar ook aan het feit dat er veel combinatiepillen met verschillende samenstelling (dosis oestrogeen of type progestageen (*toegevoegd door jury*)) op de Belgische markt zijn.

Wanneer twee combinatiepreparaten worden vergeleken, is het vaak onduidelijk of een verschil te wijten is aan een verschillende oestrogeen-dosis, een verschillend progestageen of een verschillend innameschema.

Er zijn zeer weinig studies die combinatiepillen vergelijken met andere vormen van hormonale anticonceptie. Het zou bijvoorbeeld zeer interessant zijn om meer informatie te hebben over de vergelijking tussen langwerkende vormen van (hormonale) anticonceptie en dagelijkse toedieningsvormen.

De bibliografiegroep kon geen enkele studie met het etonogestrel-implantaat includeren, omdat de bestaande studies dit implantaat vergeleken met een ander progestageen-alleen implantaat, dat niet op de Belgische markt is. De bibliografiegroep vond geen studies die dit implantaat vergeleek met andere vormen van anticonceptie.

Eindpunten - Zwangerschap

Niet alle studies hadden voldoende power om verschillen in het aantal zwangerschappen aan te tonen.

De meeste studies die zwangerschap rapporteren, gebruiken de Pearl index. Methodologisch gezien zou het gebruik van cumulatieve incidentie door middel van 'life tables' meer informatie geven. De meeste fouten met het gebruik van anticonceptie gebeuren immers in het begin van de behandeling:

zwangerschapscijfers in het eerste jaar (of de eerste maanden) zullen waarschijnlijk hoger zijn dan in de volgende jaren.

In de literatuur wordt er vaak een onderscheid gemaakt tussen 'treatment failure' (een zwangerschap ontstaat ondanks het correct gebruik van de anticonceptie) en 'user failure' (een zwangerschap ontstaat door incorrect gebruik van de anticonceptie). Het is natuurlijk niet altijd eenvoudig om een onderscheid te maken tussen deze twee en de interpretatie is vatbaar voor bias. Studies rapporteren niet altijd de vermeende oorzaak van de zwangerschappen die voorkwamen. Sommige studies excluseren 'user failure' bij het rapporteren van de zwangerschappen. Gezien veel studies in dit literatuuroverzicht gerapporteerd worden in systematic reviews of meta-analyses, heeft de bibliografiegroep niet altijd informatie over de oorzaak van de zwangerschappen in deze studies.

Studie-omstandigheden en patiënten in studies verschillen van de dagdagelijkse realiteit. De bibliografiegroep veronderstelt dat follow-up in studies beter is en dat patiënten in studies over het algemeen therapietrouwer zijn. We dienen ons dus te realiseren dat zwangerschapscijfers in studies geen reflectie zijn van de zwangerschapscijfers in de dagdagelijkse realiteit.

Andere eindpunten

De meeste studies rapporteren bloedingsuitkomsten. De definities van de verschillende soorten bloedingen worden niet altijd adequaat gerapporteerd en kunnen verschillen van studie tot studie. Andere 'frequente' ongewenste effecten, zoals hoofdpijn, stemmingswisselingen, libidoveranderingen worden te schaars gerapporteerd om echte conclusies te kunnen trekken.

Observationele studies – zeldzame maar ernstige ongewenste effecten

Zeldzame maar ernstige ongewenste effecten zoals VTE kunnen niet gedetecteerd worden door RCT's, omdat de populatie in RCT's meestal te klein is en de studieduur meestal te kort.

Observationele studies kunnen deze gebeurtenissen wel detecteren, maar hebben een groot nadeel: in principe kan er geen causaal verband bewezen worden en men kan niet altijd corrigeren voor alle confounders. Het niveau van bewijskracht van observationele studies is daarom gewoonlijk lager dan van een RCT.

Oudere observationele studies hebben een bijkomend probleem: de samenstelling en het gebruik van combinatiepreparaten is veranderd doorheen de jaren: de huidige combinatiepillen hebben een lager oestrogeengehalte, vrouwen starten op jongere leeftijd met de pil en gebruiken het voor een langere duur. Men dient dus voorzichtig te zijn wanneer men conclusies trekt uit deze studies.

8. Cijfers over het gebruik van hormonale contraceptie (Gebaseerd op de tekst van Prof. Marc Van de Castele (Van de Castele 2013))

Hier schetst de deskundige een beeld van de RIZIV-tussenkost in hormonale contraceptie in dit land. Het zal slechts een partieel beeld geven van de commerciële omzetten omdat er voor sommige preparaten nog een patiëntenbijdrage gevraagd wordt en ook omdat er voor sommige preparaten geen RIZIV-tussenkost bestaat.

Voor de reguliere terugbetaling doet hij beroep op Farmanet, de databank van vergoede farmaceutische specialiteiten in de publieke apotheken van dit land. Waar er sprake is van vergoeding 'J' (Jongere), gaat het om een terugbetaling voor jongere vrouwen < 21 jaar buiten de reguliere terugbetaling. Dit kan een supplementaire RIZIV-tussenkost zijn bovenop een bestaande reguliere terugbetaling, ofwel een enige terugbetaling (J "solo") voor een preparaat dat niet voorkomt in de reguliere terugbetaling.

8.1. Volumes over de jaren 2007 – 2011

Tabel 1. Volumes van vergoedbare hormonale contraceptie, inbegrepen deze met een supplementaire 'J' tussenkost voor vrouwen < 21 jaar

Type hormonaal contraceptivum / miljoen DDD	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monofasisch 1 ^{ste} generatie	3,2	3,1	3,0	2,8	2,6
E+P monofasisch 2 ^{de} generatie	36,6	38,3	37,5	36,7	35,0
E+P monofasisch 3 ^{de} generatie	130,7	129,4	129,4	118,9	114,7
E+P andere monofasische ³	pm	pm	pm	pm	pm
E+P sequentiële preparaten ⁴	16,3	16,0	14,4	10,7	10,7
E+AA	18,8	21,3	21,7	22,1	22,6
P minipil	1,9	1,7	1,4	1,3	1,1
IM prikpil ⁵	2,9	3,1	3,2	3,4	3,5
TOTAAL	210,2	216,9	210,7	198,1	190,1

Afkortingen: DDD defined daily dose; E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; pm pro memorie want geen enkele valt binnen de reguliere terugbetaling.

Tabel 2. Aantallen patiëntes met vergoedbare hormonale contraceptiva, inbegrepen dezen met een supplementaire 'J' tussenkost voor vrouwen < 21 jaar

Type hormonaal contraceptivum / N patiëntes	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monofasisch 1^{ste} generatie:					
MICROGYNON 50	13.362	13.403	12.781	11.781	10.801
E+P monofasisch 2^{de} generatie:					
OVYSMEN	10.669	10.689	9.991	9.234	8.661
MICROGYNON 30, ELEONOR e.a.	81.573	86.938	86.530	85.684	83.495
CILEST	44.896	43.618	39.500	36.076	32.616

³ Occasioneel leest men de term 4^{de} generatie.

⁴ 'Sequentiële preparaten' is een WHO-term (ATC-code G03AB). Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie spreekt over bifasische, trifasische en andere sequentiële preparaten. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten spreekt soms over 'combifasische preparaten' op de patiëntenbijsluiters.

⁵ medroxyprogesteron monopreparaat

E+P monofasisch 3^{de} generatie⁶:					
MERCILON, MARVELON e.a.	277.587	286.493	283.839	283.303	289.879
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	236.839	231.937	214.748	168.148	98.258
E+P andere monofasische	pm				
E+P sequentiële preparaten:					
TRIGYNON, TRIODENE, TRI-MINULET e.a.	58.191	56.457	50.780	45.275	39.365
E+AA:					
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	69.664	74.806	73.898	73.636	73.898
P minipil:					
MICROLUT	13.114	11.663	9.931	8.679	7.417
IM prikpil:					
DEPO-PROVERA 150	11.281	12.184	12.727	13.371	14.003

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; e.a. en andere preparaten met dezelfde actieve bestanddelen; pm pro memorie want geen enkele valt binnen de reguliere terugbetaling

8.2. Orale contraceptiva volgens leeftijdsgroepen (2011)

Tabel 3. Aantallen patiëntes met vergoedbare hormonale contraceptiva, inclusief een 'J' supplement en een 'J' vergoeding als enige RIZIV-tussenkost. Jaar 2011.

Type hormonaal contraceptivum / N patiëntes	0-21	22-34	35-52	53+
E+P monofasisch 1^{ste} generatie:				
MICROGYNON 50	1.122	3.598	5.263	807
E+P monofasisch 2^{de} generatie:				
OVYSMEN	790	2.146	5.222	499
MICROGYNON 30, ELEONOR, STEDIRIL e.a.	24.968	31.670	31.934	2.917
CILEST	2.578	12.888	16.115	1.012
E+P monofasisch 3^{de} generatie:				
MERCILON, MARVELON e.a.	106.233	116.899	78.455	4.269
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	28.523	43.781	33.136	1.530
E+P andere monofasische:				
YASMINE, YASMINELLE, YAZ e.a.	72.589	0	0	0
E+P sequentiële preparaten:				
TRIGYNON, TRINORDIOL e.a.	895	2.591	12.006	1.052
TRINOVUM	57	199	1.504	115
OVIDOL	2.258	0	0	0
QLAIRA	1.392	0	0	0
E+AA:				
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	23.238	34.933	16.932	707
P minipil:				
MICROLUT	292	4.905	2.015	186
LUEVA, CELEA e.a.	3.512	0	0	0

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; e.a. en andere preparaten met dezelfde actieve bestanddelen.

⁶ In deze groep verlieten meerdere preparaten de reguliere ziekteverzekering. Ook zijn sommige preparaten nooit regulier terugbetaald geraakt bvb omwille van veel plaquettes in 1 doos (1 jaar behandeling).

8.3. RIZIV-uitgaven over de jaren 2007 – 2011

Hieronder volgen in Tabel 4 de RIZIV-uitgaven voor de hormonale contraceptiva vanuit de reguliere terugbetaling (Farmanet) vermeerderd met de supplementen 'J' indien van toepassing.

Tabel 4. RIZIV-uitgaven voor de hormonale contraceptiva vanuit de reguliere terugbetaling (Farmanet) vermeerderd met de supplementen 'J' indien van toepassing

Type hormonaal contraceptivum / EURO	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monofasisch 1 ^{ste} generatie	91.408	63.478	55.476	113.388	126.819
E+P monofasisch 2 ^{de} generatie	1.606.571	1.349.716	1.171.662	1.522.309	1.520.638
E+P monofasisch 3 ^{de} generatie	6.480.709	6.567.036	6.452.702	6.611.678	5.611.933
E+P andere monofasische	pm	pm	pm	pm	pm
E+P sequentiële preparaten	721.905	709.808	610.796	514.919	430.601
E+AA	630.539	679.152	662.907	507.067	448.973
P minipil	46.653	41.959	33.216	39.593	38.279
IM prikpil	163.103	176.787	173.762	244.351	282.905
TOTAAL	9.740.895	9.587.936	9.160.521	9.553.305	8.460.149

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; pm pro memoria want geen enkele valt binnen de reguliere terugbetaling.

Vervolgens voegt de deskundige aan de RIZIV-uitgaven van het jaar 2011 uit de vorige Tabel de RIZIV-uitgaven toe van de jongerenterugbetaling J "solo" d.w.z. met uitsluitend een RIZIV-tussenkost 'J'. De donkere delen in Tabel 5 geven aan dat er geen terugbetaling voorzien is.

Tabel 5. Totale RIZIV-uitgaven in 2011, zowel regulier als de twee mogelijkheden van 'J' jongerenterugbetaling

Type hormonaal contraceptivum / EURO	Uitsluitend 'J' tussenkost	Regulier + supplement 'J' ⁷
E+P monofasisch 1 ^{ste} generatie		126.819
E+P monofasisch 2 ^{de} generatie	194.238	1.520.638
E+P monofasisch 3 ^{de} generatie	476.755	5.611.933
E+P andere monofasische	3.239.086	
E+P sequentiële preparaten	100.052	430.601
E+AA		448.973
P minipil	70.681	38.279
morning after pill ⁸	11.748	
transdermale E+P patch ⁹	30.476	
SC prikpil ¹⁰		
SC implantaat ¹¹	30.669	
IM prikpil ¹²		282.905
TOTAAL	4.153.705	8.460.149
	12.613.854	

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen.

⁷ Deze kolom in Tabel 5 staat ook in Tabel 4 onder het jaar 2011.

⁸ morning after pill: zowel preparaten op basis van levonorgestrel als ulipristal

⁹ EVRA

¹⁰ SAYANA

¹¹ IMPLANON

¹² DEPO-PROVERA

Tenslotte vat de deskundige de Tabellen van de leeftijdsgroepen en de RIZIV-kost samen in de laatste Tabel 6, en dit voor het jaar 2011. In de 1ste kolom staan de uitgaven voor de patiënten < 21 jaar (reguliere terugbetaling plus de twee situaties van jongerenterugbetaling 'J') plus de uitgaven voor de 21-jarigen. Deze uitgaven bedragen méér dan voor de leeftijdsgroep 22 jaar of ouder, in de 2de kolom.

Tabel 6. Samenvatting jaar 2011

	< 21 jaar (regulier + alles van 'J') + 21 jaar (regulier)	≥ 22 jaar (regulier)
aantallen patiënten (N)	N = 269.837	N = 482.660
RIZIV-kost (EURO)	7.490.349	5.123.505
TOTAAL (EURO)	12.613.854	

De verklaring voor de data in Tabel 6 volgt uit alle voorgaande Tabellen:

- voor de jongeren is er méér tussenkomst van het RIZIV per preparaat; sommige preparaten zijn zelfs gratis voor de jongere
- er bestaan méér vergoedbare preparaten voor de jongere.

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 16 mei 2013 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Types van hormonale contraceptie en respectievelijke werkzaamheid

1.1. Wat is voor de verschillende hormonale contraceptiva:

- hun theoretische contraceptieve werkzaamheid?
- hun contraceptieve werkzaamheid in de praktijk (doeltreffendheid, effectiviteit)?

1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De onderdelen van deze vraag worden, samen met de vraag over neveneffecten (zie 1.2.), in de literatuurstudie als één vraag behandeld. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen werkzaamheid en doeltreffendheid of effectiviteit. Ook de vaak voorkomende neveneffecten komen in dit stuk literatuur reeds deels aan bod.

Richtlijnen: Deze geven geen informatie over theoretische werkzaamheid.

1.1.1.1. Oestroprogestagene associaties

1.1.1.1.1. Samenvatting van de resultaten: Werkzaamheid van de verschillende oestroprogestagene associaties: vergelijking van verschillende types progestageen

In een Cochrane review (Lawrie 2011) identificeerden we 30 studies met 13.923 vrouwen waarin combinatiepillen met verschillende soorten progestagenen vergeleken werden in termen van doeltreffendheid en ongewenste effecten.

Wij hebben uitsluitend de studies (N=21; n=13.296) geselecteerd met de combinatiepillen die in België verkrijgbaar zijn. Er werden dus zeven vergelijkingen uitgekozen.

Over het geheel genomen was de kwaliteit van de studies zwak en de meeste studies waren gesponsord door de farmaceutische industrie (17/21).

Wij vermelden hieronder de belangrijkste gegevens voor elke vergelijking:

1.1.1.1.1.1. Monophasic gestodene 75 µg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ethinyl estradiol 30 µg (Loudon 1990, Rabe 1989)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid en discontinuïteit tussen de monofasische pillen met gestodeen en levonorgestrel. Wat de controle van de cyclus betreft, werden er minder doorbraakbloedingen waargenomen bij de pillen met gestodeen.

(GRADE B tot A)

1.1.1.1.1.2. Monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic levonorgestrel/ethinyl estradiol 100 µg/ethinyl estradiol 20 µg (Winkler 2004)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid tussen de monofasische pillen met desogestrel en levonorgestrel. In termen van discontinuïteit werd er een statistisch significant verschil waargenomen met minder discontinuïteit verbonden aan de ongewenste effecten (met inbegrip van een onregelmatige menstruatiecyclus) bij de pillen met desogestrel, maar er was geen verschil qua discontinuïteitscijfers (ongeacht de oorzaak).

(GRADE B)

1.1.1.1.1.3. Triphasic gestodene 50/70/100 µg + ethinyl estradiol 30/40/30 µg versus triphasic norethindrone 500/750/1000 µg + ethinyl estradiol 35/35/35 µg (Weber-Diehl 1993)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid en discontinuïteit tussen de trifasische pillen met gestodeen en norethisteron. Alleen wat de controle van de cyclus betreft, werd er minder spotting waargenomen bij de pillen met gestodeen.

(GRADE C)

1.1.1.1.1.4. Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic desogestrel 150 µg + ethinyl estradiol 20 µg (Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L-America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid tussen de monofasische pillen met gestodeen en desogestrel. In termen van discontinuïteit werd er een statistisch significant verschil waargenomen met minder discontinuïteit verbonden aan de ongewenste effecten (andere dan een onregelmatige menstruatiecyclus) bij de pillen met desogestrel, maar er was geen verschil qua discontinuïteitscijfers (ongeacht de oorzaak).

(GRADE B)

1.1.1.1.1.5. Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic norgestimate 250 µg + ethinyl estradiol 35 µg (Affinito 1993)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid, discontinuïteit en ongewenste effecten tussen de monofasische pillen met gestodeen en norgestimaat.

(GRADE B)

1.1.1.1.1.6. Monophasic drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ ethinyl estradiol 30 µg (Kelly 2010, Suthipongse 2004, Sangthawan 2005)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid, discontinuïteit en ongewenste effecten tussen de monofasische pillen met drospirenon en levonorgestrel.

(GRADE B)

1.1.1.1.1.7. Monophasic drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 20 µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg (21 active /7 placebos) (Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010)

In vergelijking met de monofasische pillen met desogestrel is er geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid en discontinuïteit bij de monofasische pillen met drospirenon. In termen van ongewenste effecten komen klachten over spanning in de borsten en misselijkheid echter vaker voor in de groep met drospirenon.

(GRADE C (very low) tot B)

Kortom, er werden weinig verschillen waargenomen tussen de verschillende progestagenen. Al deze resultaten moeten worden bevestigd door dubbelblinde studies van betere kwaliteit.

1.1.1.1.2. Samenvatting van de resultaten: Werkzaamheid van de verschillende oestroprogestagene associaties met ethinylestradiol 20 µg versus > 20 µg

1.1.1.1.2.1. Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30 µg and desogestrel 150 µg (Basdevant 1993, Akerlund 1993 from Gallo 2011a¹³)

Een Cochrane review selecteerde twee studies voor de vergelijking ethinylestradiol 20 µg met desogestrel 150 µg versus ethinylestradiol 30 µg en desogestrel 150 µg. Hiervan is de studie van Akerlund de belangrijkste. De auteurs vermelden dat de studies te weinig power hebben om een verschil in aantal zwangerschappen aan te tonen.

Er kan geen verschil aangetoond worden in aantal ongewenste zwangerschappen.
(GRADE B)

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen. Wel zijn er meer vrouwen (OR 2,59) in de groep met 20 µg ethinylestradiol die stoppen omwille van onregelmatige bloedingen.
(GRADE B)

Er kon geen verschil aangetoond worden op het eindpunt dysmenorroe.
(GRADE B)

In deze studie was er bij vrouwen die de pil met 20 µg namen meer gewichtstoename.
(GRADE B)

1.1.1.1.2.2. Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30 µg and gestodene 75 µg (Bruni 2000, Kirkman 1994, Teichmann 1995; from Gallo 2011a)

Uit een Cochrane review selecteerden we 3 studies voor de vergelijking ethinylestradiol 20 µg met desogestrel 150 µg versus ethinylestradiol 30 µg en gestodeen 75 µg. De studies zijn underpowered om een verschil in aantal zwangerschappen aan te tonen. Daarnaast is het niet evident bloedingen te vergelijken wegens gebrek aan uniformiteit in het registreren.

Er kan geen verschil aangetoond worden in aantal ongewenste zwangerschappen.
(GRADE B)

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen.
(GRADE B)

In de groep met 20 µg ethinylestradiol en desogestrel 150 µg zijn er meer vrouwen met onregelmatige bloedingen.
(GRADE B)

In deze studie was er bij vrouwen die de pil met 20 µg namen minder gewichtstoename. Dit verschil bedroeg amper 200 gram na 6 cycli.
(GRADE B)

1.1.1.1.2.3. Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30-40-30 µg and gestodene 50-70-100 µg (Bruni 2000 from Gallo 2011a)

Een studie uit een Cochrane review onderzocht de vergelijking ethinylestradiol 20 µg met desogestrel 150 µg versus ethinylestradiol 30-40-30 µg en gestodeen 50-70-100 µg.

Er kan geen verschil aangetoond worden in het aantal ongewenste zwangerschappen.
(GRADE C)

¹³ Betekenis: uit de cochrane review Gallo 2011a werden de volgende RCT's geselecteerd: Basdevant 1993 en Akerlund 1993

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen.
(GRADE C)

In de groep met 20 µg ethinylestradiol en desogestrel 150 µg zijn er meer vrouwen met metrorragie.
(GRADE C)

1.1.1.1.2.4. Ethinyl estradiol 20 µg and gestodene 75 µg versus ethinyl estradiol 30 µg and gestodene 75 µg (Brill 1996, Winkler 1996, Endrikat 1997, Taneepanichskul 2002 from Gallo 2011a)

Uit een Cochrane review konden we vier studies selecteren voor de vergelijking ethinylestradiol 20 µg met gestodeen 75 µg versus ethinylestradiol 30 µg en gestodeen 75 µg. Er is onvoldoende power om een verschil in aantal zwangerschappen aan te tonen. Daarnaast is het niet eenvoudig om bloedingen te vergelijken wegens gebrek aan uniformiteit in het registreren.

Er kan geen verschil aangetoond worden in aantal ongewenste zwangerschappen.
(GRADE C)

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen.
(GRADE C)

Er kan evenmin een verschil in gewicht of een verschil in doorbraakbloedingen aangetoond worden.
(GRADE C)

Conclusies van de auteur: Hoewel COC's (orale gecombineerde hormonale contraceptiva) die 20 µg ethinylestradiol bevatten, in theorie veiliger zouden zijn, richtte deze review zich niet op de zeldzame voorvallen die vereist zijn om deze hypothese te beoordelen. De gegevens uit bestaande gerandomiseerde gecontroleerde studies laten niet toe om mogelijke verschillen in doeltreffendheid van contraceptiva na te gaan. COC's met een laag oestrogeengehalte resulteerden in hogere percentages onderbreking van het bloedingspatroon. De meeste studies vergeleken echter bloedingspatronen van COC's die verschillende progestageentypes bevatten, en veranderingen in het bloedingspatroon kunnen verband houden met het progestageentype evenals met het oestrogeengehalte. Hogere opvolgingspercentages zijn noodzakelijk om de resultaten op een zinvolle manier te interpreteren.

1.1.1.1.3. Samenvatting van de resultaten: Vergelijking trifasisch versus monofasisch

In een Cochrane Review (Van Vliet 2011a) met 23 studies bij meer dan twintigduizend vrouwen werden verschillende trifasische anticonceptiepillen vergeleken met monofasische anticonceptiepillen. Wij selecteerden enkel de studies met pillen verkrijgbaar op de Belgische markt en groepeerden ze per soort trifasische pil. Er waren veel eindpunten en de resultaten van de verschillende studies waren niet steeds consistent, mede door de heterogeniteit van de studies. Definities van bloedingspatroon (spottingdoorbraakbloeding) waren vaak afwezig of verschillend van studie tot studie. Bovendien werd in deze veelal oude studies vaak niet het intention-to-treat principe toegepast, terwijl de follow-up soms laag was. Wij rapporteren de belangrijkste gegevens hieronder.

1.1.1.1.3.1. Trifasisch levonorgestrel + ethinylestradiol versus monofasische combinatiepillen

Er werd geen significant verschil gevonden qua contraceptieve werkzaamheid versus de monofasische preparaten.
(GRADE C tot B)

In sommige studies werden bloedingspatronen gevonden in het voordeel van de trifasische pillen, d.i. minder spotting, minder doorbraakbloedingen, minder amenorree. In andere studies konden geen statistische verschillen worden aangeduid op deze eindpunten.
(GRADE C tot B)

Het totaal aantal vrouwen dat hun behandeling stopte tijdens de studieperiode was niet significant verschillend tussen de verschillende soorten combinatiepillen.

(GRADE B)

1.1.1.1.3.2. Trifasisch norethisteron + ethinylestradiol versus monofasische combinatiepillen

Er was geen significant verschil in het aantal vrouwen met intermenstruele bloedingen tussen norethisteron in mono- of trifasische vorm.

(GRADE B)

Significant meer vrouwen die de monofasische combinatiepil gedurende een jaar innamen, hadden amenorree.

(GRADE B)

1.1.1.1.3.3. Trifasisch gestodeen + ethinylestradiol versus monofasische combinatiepillen

Er werd geen significant verschil gevonden qua contraceptieve werkzaamheid.

(GRADE C tot B)

In de meeste studies met de trifasische gestodeen-combinatiepil werd op vlak van bloedingen (spotting, doorbraakbloedingen, amenorree) geen significant verschil gerapporteerd in vergelijking met de monofasische combinatiepil. Op één samengesteld eindpunt “aantal cycli met spotting en doorbraakbloedingen gedurende 6 cycli” werd in een studie van matige kwaliteit wel een voordeel gemeld van de trifasische combinatiepil (met gestodeen) ten opzichte van de monofasische combinatiepil (met desogestrel).

(GRADE B)

Op vlak van discontinuatie is er evenmin een significant verschil tussen tri- en monofasische combinatiepillen in de verschillende studies.

(GRADE C tot B)

Besluit:

De huidige gegevens zijn onvoldoende om te evalueren of er een wezenlijk verschil bestaat tussen trifasische en monofasische combinatiepillen, zowel op vlak van werkzaamheid als op vlak van bloedingspatroon.

Conclusies van de auteur: De beschikbare evidentie is ontoereikend om te bepalen of trifasische orale contraceptiva verschillen van monofasische orale contraceptiva op het vlak van doeltreffendheid, bloedingspatronen of discontinuïteitspercentages. Daarom bevelen we monofasische pillen aan als eerstekeuze voor vrouwen die orale contraceptiva beginnen te gebruiken. Er zijn grote RCT's van goede kwaliteit nodig die trifasische en monofasische orale contraceptiva met identieke progestagenen vergelijken om te bepalen of er een verschil is tussen trifasische en monofasische orale contraceptiva. Toekomstige studies moeten de aanbevelingen opvolgen van Belsey of Mishell over het registreren van menstruele bloedingspatronen en de CONSORT richtlijnen voor rapportering.

1.1.1.1.4. Samenvatting van de resultaten: Werkzaamheid van de verschillende oestroprogestagene combinaties: quadrifasisch versus monofasisch (Van Vliet 2011b)

Er bestaan weinig studies die quadrifasische combinatiepillen vergelijken met monofasische COC's. Idealiter worden identieke progestageen- en oestrogeencombinaties vergeleken om te kunnen beoordelen of quadrifasische pillen een voordeel hebben ten opzichte van de monofasische varianten.

In deze Cochrane Review werd 1 studie gevonden die diënogest/estradiol valeraat (quadrifasisch) vergelijkt met levonorgestrel 100 µg/ ethinylestradiol 20 µg (monofasisch). Het betreft een dubbelblinde RCT gedurende zeven cycli bij 846 gezonde vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Er werd geen significant verschil gevonden qua contraceptieve werkzaamheid. De studie had echter onvoldoende power om een verschil aan te tonen.

(GRADE C)

Gebruiksters van de quadrifasische pil lijken minder bloedings- en spottingsdagen te rapporteren dan bij de monofasische pil met 100 µg levonorgestrel en 20 µg ethinylestradiol. Het aantal vrouwen dat onttrekkingsbloedingen ondervond, was significant lager in de quadrifasische groep ten opzichte van de monofasische groep. De kwaliteit van de studieopzet was echter onvoldoende om hieruit sterke conclusies te trekken.

(GRADE C)

Een vergelijkbaar aantal vrouwen stopten hun behandeling ten gevolge van ongewenste effecten; het verschil was niet significant.

Significant meer vrouwen die de quadrifasische pil gebruikten, meldden pijnlijke borsten in vergelijking met zij die monofasische pillen gebruikten. Er was geen significant verschil tussen beide groepen op vlak van andere ongewenste effecten zoals gewichtstoename, acne en migraine.

(GRADE C)

Conclusies van de auteur: De beschikbare evidentie is ontoereikend om te bepalen of er een verschil is tussen quadrifasische en monofasische orale contraceptiva op het vlak van contraceptieve werkzaamheid, bloedingspatronen, lichte bijwerkingen en aanvaardbaarheid. Er zijn studies nodig waarin quadrifasische en monofasische orale contraceptiva met een identiek progestageen- en oestrogeen type worden vergeleken om te bepalen of de quadrifasische benadering verschilt met de monofasische benadering. Studies die quadrifasische pillen vergelijken met monofasische pillen die 30 µg ethinylestradiol bevatten, zijn wenselijk om te bepalen of quadrifasische orale contraceptiva meer voordelen bieden dan de huidige, eerstekeuze orale contraceptiva. Tot dan bevelen we monofasische pillen met 30 µg oestrogeen aan als de eerstekeuze voor vrouwen die met orale contraceptiva beginnen.

1.1.1.1.5. Samenvatting van de resultaten: Werkzaamheid van de verschillende oestroprogestagene associaties: pleister versus pil

1.1.1.1.5.1. Contraceptive patch versus triphasic combined oral contraceptive containing levonorgestrel (Lopez 2010)

1.1.1.1.5.2. Contraceptive patch versus monophasic combined oral contraceptive containing desogestrel (Lopez 2010)

3 RCT's uit de Cochrane systematic review van Lopez 2010 vergeleken hormonale contraceptie in de vorm van een huidpleister met de combinatiepil (waarvan 1 studie met 3 armen).

Twee studies vergeleken de pleister met de trifasische pil met levonorgestrel. Er was veel drop-out in een van de grotere studies (Audet 2001): een derde van de pleistergebruiksters versus een kwart van de pilgebruiksters.

2 studies vergeleken de pleister met de monofasische pil met desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 20 µg.

De contraceptieve werkzaamheid was gelijkaardig in beide groepen.

(GRADE B tot A)

In alle studies stopten de deelnemers meer in de pleistergroep, zowel om alle redenen als omwille van ongewenste effecten. De (zelfgerapporteerde) therapietrouw per cyclus echter, was beter in de pleistergroep ten opzichte van de orale anticonceptiegroep.

(GRADE B tot A)

Gebruiksters van de pleisters rapporteerden significant meer gevoelige borsten en dysmenorree in vergelijking met de gebruiksters van de trifasische levonorgestrel-bevattende pil. Op vlak van doorbraakbloeding en spotting was er geen significant verschil tussen de pleister en de voorgenoemde pil.

Bij de vergelijking van de anticonceptiepleister en de monofasische desogestrel-bevattende pil was er geen significant verschil tussen doorbraakbloeding, spotting of dysmenorree, maar wel voor de ongewenste effecten mastodynie en emesis.

(GRADE B tot A)

1.1.1.1.6. Samenvatting van de resultaten: Werkzaamheid van de verschillende oestroprogestagene associaties: vaginale ring versus pil

1.1.1.1.6.1. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing levonorgestrel 150 µg and ethinyl estradiol 30 µg (Lopez 2010)

1.1.1.1.6.2. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing levonorgestrel 100 µg and ethinyl estradiol 20 µg (Lopez 2010)

1.1.1.1.6.3. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing gestodene 60 µg and ethinyl estradiol 15 µg (Lopez 2010)

1.1.1.1.6.4. Vaginal ring versus combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinyl estradiol 30 µg (Lopez 2010, Mohamed 2011)

Zes RCT's uit de meta-analyse van Lopez 2010 en één aparte RCT van Mohamed 2011 vergeleken hormonale contraceptie in de vorm van een vaginale ring met diverse combinatiepillen (levonorgestrel 100-150 µg – ethinylestradiol 20-30 µg, gestodeen 60 µg – ethinylestradiol 15 µg, drospirenon 3 µg – ethinylestradiol 30 µg). Sommige studies incluseren minder dan 100 deelnemers in totaal. Er was eveneens vaak een grote drop-out, ongeveer een derde in elke behandelingsgroep.

Het verschil in aantal zwangerschappen tussen beide groepen was niet significant.

(GRADE C tot B)

In de studies was er een gelijkaardig aantal deelnemsters die hun behandeling stopzetten in beide groepen. Ringgebruiksters waren minder therapietrouw dan pilgebruiksters in één (kleine) studie, maar er was geen significant verschil tussen de groepen in andere studies. Het algemene besluit in de Cochrane review luidt dat er tegenstrijdige gegevens zijn.

(GRADE C tot B)

Gebruiksters van de vaginale ring hadden significant meer vaginitis en leukorree in vergelijking met de gebruiksters van de combinatiepil, doch zij hadden minder last van vaginale droogte.

Ringgebruiksters rapporteerden in twee studies minder acne en in één studie minder gewichtstoename ten opzichte van de pilgebruiksters.

De cycluscontrole bij behandeling met de vaginale ring is vaak significant beter dan bij de combinatiepil.

(GRADE C tot B)

Conclusies van de auteur (Conclusies pleister en vaginale ring gecombineerd): De doeltreffendheid was vergelijkbaar voor de vergeleken methodes. De pleister kon leiden tot meer discontinuïteit terwijl de vaginale ring weinig verschil toonde. De pleister-groep had een betere therapietrouw dan de COC-groep maar meer bijwerkingen. Gebruiksters van de vaginale ring hadden meestal minder bijwerkingen dan COC-gebruiksters maar meer vaginale irritatie en afscheiding. Hoge uitval voor follow-up kunnen de geldigheid van de resultaten beïnvloeden.

1.1.1.1.7. Samenvatting van de resultaten: Nomegestrol acetaat versus drospirenon (Westhoff 2012, Mansour 2011)

Twee gerandomiseerde studies vergeleken nomegestrol acetaat + 17 β -estradiol met drospirenon + ethinylestradiol bij meer dan 4000 vruchtbare vrouwen.

Er was geen significant verschil in Pearl index tussen beide combinatiepillen, de contraceptieve werkzaamheid was gelijkaardig.

(GRADE A)

Volgens de ene studie is het verschil in dagen met bloedingen of spotting tussen de nomegestrolpil en de drospirenonpil significant, in de andere studie wordt de statistische significantie niet vermeld.

(GRADE B)

De meest voorkomende ongewenste effecten met beide combinatiepillen waren acne en gewichtstoename. Het eindpunt 'acne' werd niet statistisch getoetst.

(GRADE: NA)

De gewichtstoename was wel significant groter in de groep die nomegestrol gebruikte.

(GRADE B)

1.1.1.1.8. Samenvatting van de resultaten: Oestroprogestagene associaties: continu versus cyclisch gebruik (Edelman 2010, Klipping 2012a, Klipping 2012b)

Opmerkingen

Zodra de toewijzing aan de behandelingsgroepen was gebeurd, werd de huidige behandeling gedeblind voor zowel deelnemers als onderzoekers in alle studies.

Verschillende auteurs evalueerden bloeding door middel van definities van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) die werden aangepast (Suvisaari 1996). De bloedingsdefinities van de WGO verklaren dat spotting een bloedige vaginale afscheiding is waarvoor geen bescherming nodig is, terwijl bij bloeding bescherming noodzakelijk is. Cachrimandou (Cachrimanidou 1993) en Miller (Miller 2005) definieerden 'spotting' als iets waarvoor geen of hoogstens één maandverband per dag nodig was en 'bloeding' als iets waarvoor minstens twee maandverbanden per dag noodzakelijk zijn.

Slechts één onderzoek (Cachrimanidou 1993) had consequent meer dagen van bloeding en spotting voor continue cycli, maar de auteurs namen geen van de dagen met dervingsbloedingen/spotting in deze berekeningen op, waardoor dan minder dagen met bloeding/spotting zouden aangetoond worden dan voor de continue-cyclusgroep. → Gegevens niet getoond in meta-analyse.

Conclusies van de auteur: Evidentie uit bestaande gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin CHC die continu werden ingenomen (meer dan 28 dagen van actieve gecombineerde hormonen), werden vergeleken met een klassieke maandelijks cyclische dosering (21 dagen actief hormoon en 7 dagen placebo) is van goede kwaliteit. Echter, de verscheidenheid in type hormoon en tijdsduur voor continue dosering maken een formele meta-analyse onmogelijk. Toekomstige studies zouden een vooraf beschreven type CHC en een doseringsregime moeten kiezen. Meer aandacht moet worden geschonken aan tevredenheid van de deelnemers en symptomen geassocieerd met de menstruatie.

Uit een Cochrane review werden 3 studies geselecteerd waarin continue inname van de combinatiepil (en in één studie ook de vaginale ring met oestroprogestagenen) gedurende 3 of meer cycli werd vergeleken met klassieke inname (21 dagen hormooninname + 7 dagen hormoonvrij interval, of in het geval van drospirenon: 24 dagen + 4 dagen). Een recentere RCT onderzocht de drospirenon-bevattende combinatiepil eveneens in een flexibel regime van 24 tot 120 dagen hormooninname om intracyclische bloedingen te verminderen.

Deze studies hadden onvoldoende power om verschillen in contraceptieve betrouwbaarheid aan te tonen. In sommige studies traden geen zwangerschappen op in één of meer armen. Meta-analyse werd niet uitgevoerd omwille van de verschillende hormoonsamenstellingen van de vergeleken contraceptiva en de verschillende duur van continue inname. In de individuele studies bleek er geen verschil in contraceptieve betrouwbaarheid voor beide strategieën.

(GRADE C)

Er bleek geen significant verschil te bestaan in het totaal aantal bloedingsdagen tussen de verschillende vaste regimes. Wel rapporteerde één studie met drospirenon significant minder bloedingsdagen in het flexibele regime waarbij vrouwen mochten kiezen hoe lang zij de pil na elkaar innamen tussen 24 en 120 dagen, in vergelijking met het standaard regime van de 28 dagen cyclus. In bijna alle studies werd een significant verschil in stopzetten van de behandeling omwille van bloeding vermeld in het voordeel van de cyclische pilinname in vergelijking met de continue inname.

(GRADE B)

1.1.1.1.9. Samenvatting van de resultaten: Oestroprogestagene associaties: Effect op gewicht.

1.1.1.1.9.1 Oestroprogestagenen (levonorgestrel) versus placebo (Coney 2001 from Gallo 2011b)

In een Cochrane review van 2011 identificeerden we 1 placebogecontroleerde studie met een combinatiepil die gewichtsuitkomsten rapporteert. De onderzochte pil bevat levonorgestrel 100 µg + ethinylestradiol 20 µg. Er is geen significant verschil in gemiddelde gewichtsverandering na 6 cycli tussen de combinatiepil en placebo.

(GRADE B)

1.1.1.1.9.2. Pleister versus placebo (Sibai 2001 from Gallo 2011b)

In een Cochrane review van 2011 identificeerden we 1 placebogecontroleerde studie met een contraceptieve pleister die gewichtsuitkomsten rapporteert. De onderzochte pleister bevat norelgestromin 150 µg + ethinylestradiol 20 µg. Er is geen significant verschil tussen deze pleister en placebo in het aantal vrouwen met een gewichtsverandering van meer dan 5% na 9 cycli.

(GRADE C (very low))

1.1.1.1.9.3. Orale oestroprogestagenen versus andere orale oestroprogestagenen (Gallo 2011b: Serfaty 1998; Endrikat 1999; Lachnit-Fixxson 1984; Cachrimanidou 1993; Gruber 2006; Endrikat 1997; Coenen 1996, Kirkman 1994, Brill 1991, Halbe 1998, Koetsawang 1995, Endrikat 2001; Loudon 1990; Kashanian 2010)

In een Cochrane Review van 2011 identificeerden we 14 studies die combinatiepillen onderling vergeleken op de uitkomst gewicht.

Zes studies vergelijken combinatiepillen onderling voor het aantal vrouwen met een gewichtstoename van tenminste 2 kg:

De combinatie desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg geeft na 6 cycli bij significant meer vrouwen een gewichtstoename van tenminste 2 kg dan de combinatie levonorgestrel 50-75-125 µg + ethinylestradiol 30-40-30 µg. Voor andere onderzochte combinatiepillen is er geen significant verschil, noch na 6 cycli noch na 12 cycli.

(GRADE B)

Vier studies vergelijken combinatiepillen onderling voor het aantal vrouwen met een gewichtsverlies van tenminste 2 kg:

Na zes cycli zijn er significant meer vrouwen met een gewichtsverlies van tenminste 2 kg bij de combinatie desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 20 µg dan bij de combinatie gestodeen 75 µg + ethinylestradiol 20 µg.

(GRADE A)

Na twaalf cycli is er geen significant verschil tussen de combinatie desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 20 µg en de combinatie gestodeen 75 µg + ethinylestradiol 20 µg voor wat betreft het aantal vrouwen met een gewichtsverlies van tenminste 2 kg.

(GRADE C)

Na twaalf cycli is er geen significant verschil tussen de combinatie gestodeen 75 µg + ethinylestradiol 20 µg en de combinatie gestodeen 75 µg + ethinylestradiol 30 µg voor wat betreft het aantal vrouwen met een gewichtsverlies van tenminste 2 kg.

(GRADE C)

Na dertien cycli is er geen significant verschil tussen levonorgestrel 100 µg + ethinylestradiol 20 µg en de combinatie levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg voor wat betreft het aantal vrouwen met een gewichtsverlies van tenminste 2 kg.

(GRADE A)

Zes studies vergelijken combinatiepillen onderling voor de gemiddelde evolutie van het lichaamsgewicht:

Na twaalf cycli is er geen significant verschil in gewichtsevolutie tussen een verlengd regime met desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg en een standaard regime met desogestrel 96 µg + ethinylestradiol 30 µg.

(GRADE C)

Na zeven cycli is er een significant verschil in gewichtsevolutie tussen de combinatie drospirenon 3 mg + ethinylestradiol 20 µg en de combinatie desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 20 µg, in het voordeel van de combinatie met drospirenone (gewicht gemiddeld gedaald versus gemiddeld gestegen met desogestrel).

(GRADE A)

Na zes cycli is er geen significant verschil in gewichtsevolutie tussen de combinatie gestodeen 75 µg + ethinylestradiol (20 of 30 µg) en de combinatie desogestrel 150 µg + ethinylestradiol (20 of 30 µg).

(GRADE B)

Na zes cycli is er geen significant verschil in gewichtsevolutie tussen de combinatie levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg en de combinatie gestodeen 75 µg + ethinylestradiol 30 µg.

(GRADE A)

Na zes cycli is er geen significant verschil in gewichtsevolutie tussen de combinatie levonorgestrel 50-75-125 µg + ethinylestradiol 30-40-30 µg en de combinatie levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg.

(GRADE A)

Het is moeilijk om de verschillende orale anticonceptiepillen met elkaar te vergelijken door hun verschillende samenstelling. Bovendien is het aantal gegevens beperkt tot één studie voor de meeste vergelijkingen. De auteurs van de Cochrane review besluiten dat er onvoldoende evidentie is om het effect van de verschillende combinatiepillen op het gewicht te bepalen. Er is nood aan vergelijkende studies die eveneens een groep includeren die placebo krijgt of een niet-hormonale vorm van anticonceptie.

1.1.1.1.9.4. Vaginale ring versus orale oestroprogesteragenen (Oddsson 2005, Milsom 2006 from Gallo 2011b)

In een Cochrane review van 2011 identificeerden we 2 studies die een vaginale ring (etonogestrel + ethinylestradiol) vergelijken met een combinatiepil voor de uitkomst gewicht.

Er is meer gewichtstoename met de vaginale ring dan met oraal drospirenon + ethinylestradiol na 13 cycli, maar het absoluut verschil in gewichtsverandering is klein.

(GRADE B)

Er is geen significant verschil tussen de vaginale ring en oraal levonorgestrel + ethinylestradiol voor wat betreft het aantal vrouwen met een verandering in lichaamsgewicht van minstens 7% na 13 cycli.

(GRADE B)

1.1.1.1.10. Samenvatting van de resultaten: Oestroprogestagene associaties met drospirenon: effect op bloeddruk

Een placebogecontroleerde studie en zes vergelijkende studies rapporteerden de bloeddruk bij het gebruik van combinatiepillen met drospirenon. In het algemeen werd de bloeddruk slecht gerapporteerd: concrete cijfers werden in de meeste studies niet vermeld.

De placebogecontroleerde studie vond geen statistisch significant verschil voor de bloeddrukverandering van baseline tot het eind van de studie. In deze studie werd een combinatiepil met 3 mg drospirenon / 20 µg ethinylestradiol vergeleken met placebo (Koltun 2008).

Een combinatiepil met 3 mg drospirenon / 30 µg ethinylestradiol werd vergeleken met

- een combinatiepil met norgestrolacetaat 2,5 mg en 17β-estradiol 1,5 mg (Westhoff 2012, Mansour 2011)
- een combinatiepil met desogestrel 150 µg / ethinylestradiol 30 µg (Foidart 2000)
- de vaginale ring (Mohamed 2011, Ahrendt 2006)

Er werd geen significant verschil gevonden voor het eindpunt 'bloeddrukverschil tussen baseline en eind van de studie', statistische tests werden evenwel niet altijd gerapporteerd.

Een combinatiepil met 3 mg drospirenon / 30 µg ethinylestradiol werd vergeleken met een combinatiepil met 150 µg levonorgestrel / 30 µg ethinylestradiol in 1 kleine open label studie. Een significant verschil tussen zowel systolische als diastolische bloeddruk op het eind van de studie werd vastgesteld. De p-waarde werd evenwel niet gerapporteerd en het was onduidelijk hoe de vergelijking werd gemaakt (Suthipongse 2004).

Algemeen lijken combinatiepillen met drospirenon geen effect te hebben op de bloeddruk, in vergelijking met placebo of in vergelijking met andere orale anticonceptie.

(GRADE C)

1.1.1.2. Progestagenen alleen: minipil

1.1.1.2.1. Desogestrel 75 µg versus levonorgestrel 30 µg (Grimes 2010)

Een dubbelblinde RCT bij meer dan 1.000 gezonde seksueel actieve vrouwen vergeleek twee soorten POP's (progestogen-only pills (progestageen-alleen pillen)), namelijk desogestrel 75 µg versus levonorgestrel 30 µg.

Qua contraceptieve werkzaamheid bleek er geen significant verschil te bestaan tussen beide pillen, doch de studie beschikte niet over voldoende power om een verschil hierin aan te tonen.

(GRADE B)

Er bleek evenmin een significant verschil tussen beide POP's in het aantal vrouwen dat de behandeling stopzette.

(GRADE A)

1.1.1.2.2. Minipil versus orale oestroprogestagene combinaties (Sheth 1982)

In deze RCT werden vrouwen gerandomiseerd in 4 studie-armen; 1 groep kreeg een combinatiepil met 30 µg ethinylestradiol + 150 µg levonorgestrel; 1 groep kreeg de minipil met levonorgestrel 30 µg. De twee andere groepen kregen ofwel een combinatiepil, ofwel een minipil die niet in België beschikbaar zijn. We bekijken dus enkel de vergelijking voor de middelen die beschikbaar zijn op de Belgische markt.

Na 1 jaar en 2 jaar, was het cumulatieve zwangerschapscijfer met de combinatiepil levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg lager dan met de minipil levonorgestrel 30 µg. Dit verschil was echter niet statistisch significant. Een mogelijk gebrek aan power en een hoge drop-out beperken hier onze conclusies.

(GRADE C)

Er was minder uitval omwille van bloedingsstoornissen met de combinatiepil levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg dan met de minipil levonorgestrel 30 µg. Er werd echter geen p-waarde gerapporteerd voor deze specifieke vergelijking. De p-waarde voor het verschil tussen de 4 studie-armen was 0,052.

(GRADE C (very low))

De uitval was zeer hoog in alle groepen.

1.1.1.3. Progestagenen alleen: Injectie - Prikpil

1.1.1.3.1. Koperspiraaltje versus depot medroxyprogesteron acetaat (of oestroprogestagene associatie) (Feldblum 2005, Stringer 2007 from Hofmeyr 2010)

Er zijn weinig studies van goede kwaliteit die de contraceptieve werkzaamheid van de prikpil met die van het koperspiraal vergelijken.

De populaties van de twee studies die een Cochrane review includeerde, waren heterogeen: de studie van Feldblum onderzocht gezonde vrouwen, bij Stringer waren de deelnemers HIV-seropositief. In deze laatste studie was de controlegroep van het koperspiraal bovendien gemengd; de meerderheid kreeg depot medroxyprogesteron acetaat (DMPA) terwijl een ander deel de combinatiepil kreeg toegediend. Tenslotte moet worden opgemerkt dat de follow-up van beide studies bijzonder laag was, respectievelijk 32% en 27%.

Het aantal zwangerschappen was significant lager in de groep vrouwen met een koperspiraal in vergelijking met diegenen die de prikpil als anticonceptiemethode gebruikten.

(GRADE C)

Het aantal vrouwen dat hun behandeling stopzet, is verschillend in beide studies. Bij Feldblum is er een significant verschil tussen beide groepen in het voordeel van het koperspiraal; bij Stringer is het net andersom: daar stopten significant minder vrouwen in de groep die de prikpil (of de combinatiepil) kreeg toegediend.

(GRADE C (very low))

Er bleek geen significant verschil in het optreden van 'pelvic inflammatory disease' tussen de behandelingsgroepen.

(GRADE C)

1.1.1.3.2. Depot medroxyprogesteron acetaat: Subcutane versus intramusculaire inspuiting (Kaunitz 2009)

In een enkelblinde RCT bij 535 vrouwen tussen 18 en 35 jaar werden de deelnemers gerandomiseerd tussen subcutane ofwel intramusculaire toediening van depot medroxyprogesteronacetaat

(DMPA). Deze studie kende een hoge drop-out in beide groepen, waardoor de follow-up na 2 jaren slechts 42% betrof.

In de intramusculaire groep werd één vrouw zwanger, in de subcutane niemand. Het verschil werd niet statistisch getest.

(GRADE: NA)

In beide DMPA-groepen vermeerde het gemiddelde lichaamsgewicht met ongeveer 3,5 kg, dit verschil werd evenmin statistisch getoetst.

(GRADE: NA)

1.1.1.4. Intra-uterien systeem: levonorgestrel

Conclusies van de auteurs (alle vergelijkingen): de evidentie lijkt er op te wijzen dat er geen verschil is in het aantal zwangerschappen tussen levonorgestrel-20 IUS en IUD > 250 mm². Levonorgestrel-20 IUS was doeltreffender bij het voorkomen van intra-uteriene en extra-uteriene zwangerschappen dan IUD's ≤ 250 mm².

Voortzettingpercentages voor levonorgestrel-20 IUS en niet-hormonale IUD's waren vergelijkbaar. Het niet optreden van menstruele bloeding was de voornaamste reden voor het stopzetten van levonorgestrel-20 IUS.

1.1.1.4.1. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus koperspiraaltje (Cu > 250 mm²) (Sivin 1994, Baveja 1989 from French 2004)

Deze 2 studies geïncorporeerd in een Cochrane review vergeleken een hormoonspiraal (levonorgestrel-IUS) met een koperspiraaltje (>250 mm²). De studies bevatten voldoende patiënten, maar zijn van matige kwaliteit. Beide studies maken bij zwangerschap een onderscheid tussen falen van de behandeling of falen van de gebruikster.

Er is geen verschil aangetoond in het aantal zwangerschappen tussen beide spiralen.

(GRADE B)

Vrouwen met een hormoonspiraal hebben meer kans op amenorroe. De risk ratio neemt bovendien toe na verloop van tijd: na 3 maanden 2,35 ; na 3 jaar 11,08.

(GRADE B)

Eén studie kon na 5 jaar aantonen dat in de groep die een hormoonspiraal kreeg significant minder vrouwen met de anticonceptie stoppen.

(GRADE B)

Er bleek geen significant verschil in het optreden van 'pelvic inflammatory disease' tussen de behandelingsgroepen.

(GRADE B)

1.1.1.4.2. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus koperspiraaltje (Cu ≤ 250 mm²) (Andersson 1994, Luukkainen 1986 and Baveja 1989 from French 2004)

Deze drie studies geïncorporeerd in een Cochrane review vergeleken een hormoonspiraal (levonorgestrel-IUS) met een koperspiraaltje (< 250 mm²). In twee studies (a en b) werd het Nova-T IUD als koperspiraaltje gebruikt, in een andere studie (c) werden 3 verschillende koperspiralen gebruikt: CuT 380Ag, CuT 220C of CuT 200B. De studies bevatten in totaal meer dan 5.000 patiënten doch zijn van lage kwaliteit.

Vrouwen die een hormoonspiraal kregen, hadden in 2 van de 3 studies (a en b) minder kans om zwanger te worden dan vrouwen met een koperspiraaltje (< 250 mm²).

(GRADE B)

Er bleek geen significant verschil in het aantal vrouwen dat omwille van ongewenste effecten stopt met de anticonceptie.

(GRADE B)

Er bleek geen significant verschil in het optreden van 'pelvic inflammatory disease' tussen de behandelingsgroepen.

(GRADE B)

1.1.1.4.3. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus orale oestroprogestagenen (Suhonen 2004 from French 2004)

Deze studie geïnccludeerd in een Cochrane review vergeleek het hormoonspiraal (levonorgestrel-IUS) met gecombineerde orale anticonceptiva.

In beide groepen kon er geen zwangerschap vastgesteld worden. Er werd geen statistische toets uitgevoerd

(GRADE: NA)

Er bleek geen significant verschil in het aantal patiënten dat de anticonceptie staakte.

(GRADE B)

Vrouwen met het hormoonspiraal hadden meer kans op amenorroe en meer kans op gevoelige borsten.

(GRADE B)

1.1.1.5. Progestageen implantaat

Geen enkele studie voldeed aan de inclusie criteria.

1.1.1.6. Onmiddellijke start versus start bij volgende menstruatie

De bibliografiegroep vond beperkte evidentie dat onmiddellijke start van hormonale contraceptie het aantal ongewenste zwangerschappen vermindert of het voortzetten van de methode verbetert. De zwangerschapfrequentie was echter lager bij onmiddellijk opstarten van DMPA dan met andere methodes. Er zijn meer studies nodig die, voor hetzelfde hormonale contraceptivum, onmiddellijk starten vergelijken met de conventionele manier van starten.

1.1.1.6.1. Orale oestroprogestagene combinaties (Westhoff 2007 from Lopez 2008)

Uit een Cochrane review selecteerden we een grote RCT met jonge vrouwen die het onmiddellijk opstarten van combinatiepillen vergeleek met de conventionele methode waarbij een vrouw met de pil start op de eerste dag van de volgende maandstonden.

Er was geen significant verschil in het ontstaan van zwangerschappen in beide groepen, evenmin in de subgroep van min 18-jarigen.

(GRADE C)

Het aantal ernstige ongewenste effecten was niet significant verschillend tussen beide behandelingsmethodes.

(GRADE C)

1.1.1.6.2. Depot medroxyprogesteron acetaat IM (prikpil) (Rickert 2007 from Lopez 2008)

Een Cochrane review includeerde een RCT met jonge vrouwen die het onmiddellijk opstarten van depot medroxyprogesteron acetaat (DMPA) vergeleek met de overbruggingsmethode waarbij een

vrouw een andere vorm van anticonceptie krijgt toegediend vóór de eerste DMPA-injectie op de eerste dag van de volgende maandstonden.

In de groep vrouwen die onmiddellijk startten met DMPA-behandeling kwamen significant minder zwangerschappen voor dan in de groep die moesten wachten op hun eerste injectie (OR=0,36).
(GRADE C)

Het aantal vrouwen dat stopte met hun behandeling was niet significant verschillend tussen beide behandelingsmethodes.
(GRADE B)

Significant meer vrouwen waren heel tevreden met hun behandelingsmethode in de groep die onmiddellijk startte met DMPA-injecties ten opzichte van de groep die eerst een andere methode kreeg toegediend in afwachting van hun eerste DMPA-injectie (OR bijna 2,0).
(GRADE B)

In geen enkele behandelingsgroep werden ongewenste effecten gerapporteerd.

1.1.2. Wat zegt de deskundige?

1.1.2.1. Gecombineerde hormonale anticonceptie

Indien correct gebruikt hebben alle hormonale contraceptiva een uitstekende en vergelijkbare doeltreffendheid. De meeste studies omvatten echter onvoldoende patiënten om eventueel significante verschillen in de Pearl Index te kunnen vaststellen. In de praktijk echter vermindert de contraceptieve doeltreffendheid naarmate de vrouw zelf verantwoordelijk is voor het correct gebruik én de dosis oestrogeen en progestativum lager is, omwille van het effect van vergeten pillen. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

1.1.2.2. Bijzondere vormen van gecombineerde hormonale contraceptiva

1.1.2.2.1. Bifasische en trifasische hormonale contraceptiva

Het wordt soms voorgesteld dat fasische preparaten beter de cyclus mimeren, maar dat is een illusie. Alle gecombineerde hormonale contraceptiva onderdrukken de ovulatie en de normale cyclische ontwikkeling van het endometrium. De totale dosis progestativa per cyclus is lager dan die van de gecombineerde monofasische pil en daarom kunnen ze als meer oestrogeen worden beschouwd. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.1.2.2.2. De combinatiepil met het natuurlijk oestrogeen

De laatste jaren zijn er twee orale contraceptiva op de markt gebracht met het natuurlijk oestrogeen estradiol in plaats van ethinylestradiol. Het eerste is een sequentieel (quadrifasisch) preparaat met dienogest als progestativum en estradiol valeraat in wisselende dosis en het tweede is een monofasische pil met nomegestrolacetaat als progestativum en gemicroniseerd estradiol. De rationale hiërarchie is dat estradiol minder affiniteit heeft voor de levercellen en dus minder effect zou hebben op stollingsfactoren en het lipidenprofiel. In enkele vergelijkende studies met de combinatie levonorgestrel en ethinylestradiol is dit inderdaad ook gebleken (Gaussem 2011). Het gaat hier echter om intermediaire eindpunten maar grootschalige epidemiologische onderzoeken ontbreken alsnog om uit te maken of dit ook klinisch relevant is. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.1.2.2.3. Niet-orale routes van toediening

Gecombineerde hormonale contraceptiva kunnen ook worden toegediend via pleisters of via een vaginale ring. Het theoretisch voordeel hiervan is dat er geen eerste-passage effect is ter hoogte van de lever maar dit heeft blijkbaar geen invloed op relevante biologische parameters.

De contraceptieve doeltreffendheid is vergelijkbaar met die van de orale hormonale contraceptiva. De keuze voor niet-orale routes van toediening ligt hoofdzakelijk bij de voorkeur van de vrouw. Zo vinden veel patiënten een pleister esthetisch hinderlijk en de ervaring leert dat deze ook relatief gemakkelijk durft los te laten van de huid bij o.a. zweten. Wat betreft de vaginale ring met etonogestrel + ethinylestradiol heeft een klein percentage van de vrouwen een bezwaar tegen de vaginale manipulatie die deze vorm van anticonceptie met zich meebrengt. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

1.1.2.2.4. Continu gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva

Dat de pil nog steeds een cyclus van 28 dagen mimeert berust op fysiologische nonsens maar is historisch te begrijpen omdat dit de acceptabiliteit bij het publiek ten goede kwam. Ook nu nog kunnen veel vrouwen er niet van worden overtuigd om de pil gedurende langere periodes non stop in te nemen (bicycling, tricycling of langer). Nochtans kan de continue inname van de pil een aantal voordelen bieden: de totale hoeveelheid bloedverlies is minder dan bij de cyclische bloeding en perimenstruele ongemakken worden uitgeschakeld. Ook de klinische doeltreffendheid is per definitie beter omdat de zeven pilvrije dagen een gevarenzone zijn in geval van een vergeten pil. (Halpern 2011)

1.1.2.3. De puur progestatieve hormonale contraceptie

Progestativa hebben zoals de gecombineerde hormonale contraceptiva een drievoudige anticonceptieve werking: ze onderdrukken de ovulatie, maken het cervixslijm ontoegankelijk voor zaadcellen en maken het endometrium ongeschikt voor innesteling.

Ze kunnen worden gegeven in orale vorm (progestageen-alleen pil; POP), als inspuiting of als implantaat. Ze worden vooral gebruikt in geval van tegenaanwijzing voor het gebruik van oestrogenen. In de meeste gevallen leidt hun gebruik tot amenorroe maar doorbraakbloedingen kunnen optreden. De niet-orale vormen van progestatieve anticonceptie zijn vooral geschikt voor vrouwen die om een of andere redenen niet goed kunnen omgaan met de dagelijkse inname van tabletten. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

1.1.2.4. Het hormonaal IUS

De anticonceptieve werking van het hormonaal IUS berust voornamelijk op zijn effect op het endometrium dat ongeschikt is voor innesteling van het embryo. (Opmerking van de jury : De jury wil, ten gevolge van een opmerking van een deskundige, er bovendien de aandacht op vestigen dat het contraceptief effect voornamelijk te wijten is aan het taaier worden van het cervixslijm, waardoor de passage van spermatozoïden belemmerd wordt.) Omdat therapietrouw hier geen probleem is, is de klinische doeltreffendheid van zowel het koper IUD als het hormonaal IUS groter dan dat van orale hormonale anticonceptie.

Het hormonaal IUS heeft daarenboven het voordeel dat het tevens een ideale methode is om menstruele problemen zoals overvloedige menses en dysmenorroe adequaat te behandelen.

Het geniet de voorkeur bij vrouwen boven de 35 jaar omdat de kans op uteriene problemen toeneemt met de leeftijd. In tegenstelling tot het koper IUD is het niet geschikt voor noodanticonceptie. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

1.1.3. Wat besluit de jury?

De theoretische werkzaamheid van de verschillende oestroprogestatieve combinaties is erg hoog. Deze werkzaamheid hangt samen met het progestatieve bestanddeel. Het oestrogeen controleert de cyclus en de bijwerkingen van het progestatieve bestanddeel. Talrijke uitgevoerde studies (van zwakke kwaliteit) vergelijken de verschillende hormonale contraceptiva (producten en toedieningswijzen) wat betreft werkzaamheid en lichte bijwerkingen.

Er is geen significant verschil tussen de verschillende methoden op het vlak van theoretische werkzaamheid.

Talrijke deskundigen spraken hun teleurstelling uit over het ontbreken van recente studies en studies van hoge kwaliteit.

De praktische werkzaamheid hangt grotendeels af van de therapietrouw, de medicamenteuze interacties en het onder controle houden van het vergeten van de pil.

Therapietrouw impliceert geïndividualiseerd luisteren naar elke vrouw, voldoende lange raadplegingen, eenvoud in gebruik, motivatie, gemakkelijke toegang, therapeutische opvolging.

Indien afwijkingen in therapietrouw worden waargenomen, kan de voorkeur worden gegeven aan langdurige vormen van contraceptie.

De samenstelling van de hormonale contraceptiva zijn

ofwel:

Een combinatie van oestroprogestatieven (mono, bi, tri, quadrifasisch), oraal, transcutaan, intravaginaal toe te dienen, en met als bestanddelen:

- Oestrogeen: ofwel ethinylestradiol (krachtig synthetisch oestrogeen), ofwel estradiol (valeraat en natuurlijk estradiol)
- Progesteron:
 - 1^e generatie: norethisteron
 - 2^e generatie: levonorgestrel
norgestimaat (hybride 2^e 3^e)
 - 3^e generatie: gestodeen
desogestrel (etonogestrel)
 - 4^e generatie: drospirenon
cyproteronacetaat
diënogest
nomegestrol
chloormadinon acetaat

ofwel:

Alleen een progestatief:

- Levonorgestrel oraal of levonorgestrel-IUS
- Desogestrel (oraal)
- Medroxyprogesteron (IM of SC)
- Etonogestrel (implantaat)

Op het vlak van theoretische doeltreffendheid merkt de jury op dat de deskundigen en de literatuur die werden geraadpleegd niet het ene of het andere contraceptivum aanbevelen (GRADE C).

1.2. Wat zijn voor de verschillende hormonale contraceptiva: - hun respectieve neveneffecten die klinisch relevant zijn voor een welbepaalde keuze (NB: buiten de specifieke domeinen die nadien worden besproken)?

1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Bronnen: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas

1.2.1.1. Ongewenste effecten van combinatiepreparaten (oestroprogestagenen, CHC)

1.2.1.1.1. Alle combinatiepreparaten

Vooraf aan het oestrogeen toegeschreven:

- Nausea en braken
- Hoofdpijn, prikkelbaarheid, moeheid
- Spotting
- Oedeem, pijnlijke congestie van de borsten
- Buikpijn
- Opzetten van varices

Andere ongewenste effecten van oestrogenen:

- Water- en zoutretentie met gewichtstoename
- Trombo-embolische verwikkelingen (bijv.: diepe veneuze trombose, longembolus)
- Verhoogde lithogeniciteit van de gal met verhoogde incidentie van galblaasaandoeningen
- Vermeerdering van het volume van fibromen
- Dysmenorroe en premenstrueel syndroom
- Vertigo
- Huidrupties
- Libidoveranderingen
- Hyperplasie endometrium

Vooraf aan het progestageen toegeschreven:

- Depressieve stemming
- Dyspareunie, vermindering van de libido
- Gewichtstoename
- Acne
- Hypomenorroe

Andere

- Cholestase en icterus (vooral bij vrouwen die vroeger al zwangerschapsicterus of -pruritus vertoond hebben)
- Benigne levertumoren (zeldzaam maar soms gevaarlijk gezien hun sterke vascularisatie met risico van peritoneale bloeding)
- Verminderde koolhydraattolerantie, gewoonlijk zonder klinisch belang
- Effect op de plasmalipiden (verschillend naargelang het gebruikte product, de dosis en de toedieningsweg; het klinische belang is onduidelijk)
- Verstoring van bepaalde testen voor schildklier- en bijnierschorsfunctie
- Reversibele verhoging van de bloeddruk
- Amenorroe gedurende meer dan 6 maanden na stoppen van de anticonceptiva (meer frequent wanneer er voorafgaandelijk onregelmatige cycli bestonden)

- Lichte verhoging van het risico van cerebrovasculair accident en myocardinfarct; deze risicoverhoging hangt af van de dosis (vooral van het oestrogeen), van de leeftijd (vooral boven de 35 jaar), van het bestaan van cardiovasculaire risicofactoren en van tabaksmisbruik; of het risico van myocardinfarct lager is met de derdegeneratie-anticonceptiva (met als progestageen desogestrel of gestodeen) is niet bewezen
- Verhoogd risico van tromboflebitis (en longembolus); het risico neemt toe met de leeftijd, obesitas, aanwezigheid van diepe varices en persoonlijke of familiale antecedenten van trombo-embolie. Algemeen wordt aangenomen dat dit risico hoger is bij een hoog oestrogeengehalte. Met de derdegeneratie-anticonceptiva en de drospirenonbevattende anticonceptiva is het risico van veneuze trombo-embolie hoger dan met de tweedegeneratie-anticonceptiva
- Vermoedelijk lichte verhoging van het risico van borstcarcinoom (vooral bij vrouwen jonger dan 35 jaar)
- Vroegtijdig afsluiten van de groeischijven met groeistilstand bij het kind

1.2.1.1.2. Drospirenon-bevattende combinatiepreparaten

Vaak voorkomende ongewenste effecten (frequenter dan 1% tot 10%) zijn neerslachtigheid, hoofdpijn, migraine, nausea, intermenstrueel bloedverlies, pijnlijke borsten, leukorree en vaginale monilia-sis.

De volgende ernstige ongewenste effecten zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatiepreparaten: arteriële en veneuze trombo-embolieën, hypertensie, levertumoren en chloasma.

Aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van COC's zijn ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom en cholestatische geelzucht.

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

Hyperkaliëmie door het antimineralecorticoïd effect wordt gemeld.

1.2.1.1.3. Combinatiepreparaten met estradiol

Nomegestrolacetaat + estradiol

De meest voorkomende ongewenste effecten (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn acne en veranderingen in de menstruatie (bijv. het uitblijven van de menstruatie of onregelmatige menstruatie).

Andere frequente ongewenste effecten zijn verminderd libido, depressie, stemmingsschommelingen, hoofdpijn, migraine, nausea, buikpijn, pijnlijke borsten en gewichtstoename. (bron: EMA, EPAR over de monofasische pil met nomegestrolacetaat als progestativum en gemicroniseerd estradiol)

Diënogest + estradiol, sequentieel preparaat

De volgende ongewenste effecten zijn in verband gebracht met dit preparaat.

Vaak voorkomende ongewenste effecten (tussen 1 en 10 op elke 100 gebruiksters) zijn hoofd- en buikpijn, misselijkheid, acne, onregelmatig bloedverlies, pijnlijke borsten, dysmenorroe en toename van het lichaamsgewicht.

Soms voorkomende ongewenste effecten (tussen 1 en 10 op elke 1000 gebruiksters) zijn vaginale schimmelinfecties, toegenomen eetlust, depressie, emotionele stoornis, slaapproblemen, minder zin in seks, stemmingswisselingen, duizeligheid, migraine, opvliegers, hoge bloeddruk, diarree en overgeven, verhoogde leverenzymen, alopecie, hyperhidrosis, jeuk, huiduitslag, spierkrampen, menorrhagie, mastodynie, cervixdysplasie, fibrocystische knobbeltjes in de borst, ovariumcysten, premenstrueel syndroom, uterusmyomen, dyspareunie, vermoeidheid, prikkelbaarheid en oedeem.

1.2.1.1.4. Transdermale oestroprogestagenen

Veneuze trombose (diepveneuze trombose en longembolie) met name gedurende het eerste jaar van gebruik, en arteriële trombose met soms fatale afloop. Vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik onregelmatig vaginaal bloedverlies. Gevoelige of pijnlijke borsten, afscheiding uit de borsten. Hoofdpijn, migraine, verandering in libido, depressieve stemming. Misselijkheid en braken. Veranderingen in vaginale afscheiding. Huidaandoeningen zoals huiduitslag, erythema nodosum of multiforme en fotosensibilisatie. Intolerantie voor contactlenzen. Vochtretentie, veranderingen in lichaamsgewicht en overgevoelighedsreacties. Onregelmatig bloedverlies ('spotting' en doorbraakbloeding) en amenorroe, vooral bij een lagere dosis oestrogeen. Toename van de ziekte van Crohn en toename van de klinische manifestatie van Dubin-Johnsonsyndroom en rotorsyndroom is gemeld tijdens gebruik. Incidenteel (irreversibele) melasma, met name bij melasma gravidarum in de anamnese. Verandering serumlipidenspiegels, waaronder (incidenteel persisterende) hypertriglyceridemie. Verder vaak (1-10%): reacties op de plakplaats zoals jeuk, roodheid, soms reacties zoals verkleuring en overgevoeligheid.

1.2.1.1.5. Vaginale oestroprogestagenen

Vaak (1-10%): Hoofdpijn, migraine, depressie, emotionele labiliteit, afgenomen libido. Pijn in de onderbuik, misselijkheid, gewichtstoename. Borstpijn, ring gerelateerde problemen (bijv. expulsie, problemen bij de coïtus en voelen van een vreemd lichaam), dysmenorroe, leukorroe, ongemakkelijk gevoel in de vagina, vaginitis. Acne.

Soms (0,1-1%): genitale pruritus, huiduitslag. Diarree, braken. Blaasontsteking, urineweginfecties. Cervicitis, borstfibroadenose. Opgezette buik, rugpijn, vermoeidheid.

1.2.1.1.6. Cyproteron + ethinylestradiol

Voornaamste ongewenste effecten zijn adynamie, depressieve stemming, verminderd libido, hoofdpijn, warmte-opwellingen, levertoxiciteit en trombo-embolische accidenten.

Vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik onregelmatig vaginaal bloedverlies (spotting en doorbraakbloedingen). Gevoelige of pijnlijke borsten, afscheiding uit de borsten. Migraine, misselijkheid en braken. Veranderingen in vaginale afscheiding. Huidaandoeningen zoals huiduitslag, erythema nodosum of multiforme en fotosensibiliteit. Incidenteel melasma, met name bij melasma gravidarum in de anamnese. Vochtretentie, veranderingen in lichaamsgewicht en overgevoelighedsreacties. Verslechtering van de ziekte van Crohn en van de klinische manifestatie van Dubin-Johnsonsyndroom en Rotor-syndroom is gemeld tijdens gebruik.

1.2.1.2. Ongewenste effecten van progestagenen voor anticonceptie

1.2.1.2.1. Minipil (POP)

- Stoornissen van het lipiden- en koolhydratenmetabolisme
- Nausea, braken, diarree
- Libidovermindering
- Hoofdpijn, moeheid, neiging tot depressie
- Oedeem, gewichtstoename
- Cholestatische icterus en urticaria (zeldzaam)
- Acne, seborroe, alopecie en hirsutisme met de derivaten met androgene werking

1.2.1.2.2. Prikpil

Injectie van medroxyprogesteron om menstruatie tegen te gaan, leidt dikwijls tot onregelmatig bloedverlies (spotting) tijdens de behandeling en min of meer langdurige amenorroe na stoppen van de behandeling.

Zeer vaak voorkomende (>10%) ongewenste effecten zijn gewichtsveranderingen.

Vaak voorkomende (1-10%) zijn anorgasmie, depressie, emotionele stoornis, libidovermindering, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, hoofdpijn, buikpijn, acne, amenorree, mastodynie en menometrorragie.

Langdurig contraceptief effect. De mediane conceptieduur voor vrouwen die verwekken, is tien maanden (4-31 maanden) na de laatste injectie.

1.2.1.2.3. Implantaat

Tijdens het gebruik van etonogestrel s.c. is het waarschijnlijk dat er veranderingen in het menstruatiepatroon zullen optreden, welke vooraf onvoorspelbaar zijn. Dit betreft het optreden van een onregelmatig bloedingpatroon (afwezig, minder vaak, vaker, doorlopend) en verandering van de intensiteit (meer of minder) en de duur van de bloedingen. Amenorroe werd gerapporteerd door 1 op de 5 vrouwen, terwijl bij andere 1 op de 5 vrouwen herhaald en/of langdurig optreden van bloedingen gerapporteerd werd. Incidenteel werden hevige bloedingen gerapporteerd. In klinische studies was verandering van het menstruatiepatroon de meest voorkomende reden om te stoppen met gebruik (ongeveer 11%). Het bloedingpatroon in de eerste drie maanden geeft bij veel vrouwen een goede indicatie van het patroon in de tijd erna.

Zeer vaak voorkomende ongewenste effecten (>1/10) zijn vaginale infecties, hoofdpijn, acne, gevoelige of pijnlijke borsten en gewichtstoename.

1.2.1.2.4. Hormoonspiraaltje

Ongewenste effecten treden met name in de eerste maanden na het inbrengen op en nemen daarna af.

Zeer vaak (> 10%): uteriene/vaginale bloedingen ('spotting'), bij 20% oligomenorroe en amenorroe, goedaardige ovariumcysten.

Vaak (1-10%): buikpijn, misselijkheid, gewichtstoename. Depressieve stemming, zenuwachtigheid, verminderd libido, hoofdpijn. Acne. Rugpijn, pijn in het bekken, dysmenorroe, vaginale secretie, vulvovaginitis, gevoelige en pijnlijke borsten, expulsie van het IUS.

Soms (0,1-1%): stemmingswisselingen, migraine, opgeblazen gevoel. Alopecia, hirsutisme, pruritus, eczeem. Ontstekingen in het bekken, endometritis, cervicitis of pap smear normaal, klasse II. Oedeem.

Zelden (0,01-0,1%): huiduitslag, urticaria, uteriene perforatie (m.n. bij de insertie) die kan leiden tot ontstekingsreacties. Endometriumpoliepen van microscopische afmetingen en cervicale dysplasie zijn gemeld. Incidenteel kunnen tijdens het inbrengen of verwijderen van het IUS korte tijd bewustzijnsverlies of een verminderde polsfrequentie optreden, bij epilepsiepatiënten een insult.

1.2.1.3. Ongewenste effecten van noodanticonceptie (morning-after pil)

1.2.1.3.1. Levonorgestrel

Zeer frequente ongewenste effecten (meer dan 10%) zijn duizeligheid, hoofdpijn, nausea, lage buikpijn, gespannen borsten, uitstel van menstruatie of overvloedige regels en vermoeidheid.

Vaak voorkomende ongewenste effecten (tussen 1 en 10%) zijn diarree en braken.

De ongewenste effecten verdwijnen gewoonlijk binnen 48 uur na inname. Tot 30% van de patiënten klaagt van spotting en onregelmatig bloedverlies, symptomen die kunnen duren tot de volgende menstruatie.

1.2.1.3.2. Ulipristal

De voornaamste ongewenste effecten van ulipristal zijn abdominale pijn en menstruatiestoornissen. Vaak voorkomende ongewenste effecten ($>1/100$ tot $<1/10$) zijn hoofdpijn, duizeligheid, stemmingsstoornissen, misselijkheid, braken, myalgie, rugpijn, gevoelige borsten en moeheid. Omwille van zijn affiniteit voor corticosteroidreceptoren wordt ulipristal niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma die onvoldoende wordt gecontroleerd door een corticosteroid voor oraal gebruik. De doeltreffendheid van ulipristal kan verminderen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren of maagzuursecretie-inhibitoren.

1.2.2. Wat zegt de deskundige?

De nevenwerkingen kunnen het gevolg zijn van het effect van de oestrogene component (bijvoorbeeld misselijkheid, borstspanning) of het progestativum (bijvoorbeeld acne, gewichtstoename, stemmingswisseling). Progestativa hebben een breed en variabel spectrum van effecten afhankelijk van hun respectievelijke direct of indirecte oestrogene, anti-oestrogene, androgene, anti-androgene of progestatieve werking. Progestativa van de derde generatie (gestodeen en desogestrel en ook drospirenone) versterken het effect van oestrogenen terwijl levonorgestrel (tweede generatieprogestativum) het omgekeerde effect heeft. In de praktijk baseert men zich dikwijls op de aard van de nevenwerkingen en op het vermoede verband met de hormonale samenstelling om naar een ander hormonaal contraceptivum over te schakelen.

1.2.2.1. Doorbraakbloedingen

Doorbraakbloedingen zijn het meest frequent de eerste maanden van pilgebruik. Ze zijn onschuldig maar kunnen verwarring veroorzaken bij de vrouw waardoor correct gebruik van de pil wordt veronachtzaamd. Indien doorbraakbloedingen persisteren, zal men opteren voor een pil met een meer oestrogeen karakter. Alhoewel hiervoor weinig overtuigende data bestaan, lijkt het niet onlogisch over te stappen naar een pil van de derde generatie of een trifasische pil. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

1.2.2.2. Nausea

Deze nevenwerking berust op eenzelfde mechanisme als de nausea die optreedt tijdens de zwangerschap en wordt toegeschreven aan de invloed van oestrogenen. Een pil met een meer progestatief karakter is hier aangewezen. (Halpern 2011)

1.2.2.3. Opgeblazen gevoel

Dit is eveneens een oestrogeen effect. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.2.2.4. Libidoverlies

Libido wordt multifactorieel bepaald en het effect van hormonen op de libido van de vrouw is beperkt. Er zijn evenveel vrouwen onder de pil die een verhoogde libido ondervinden als vrouwen bij wie de libido verlaagd is. Indien er toch een hormonaal effect in het spel is, zal men de pil met een anti-androgeen effect vermijden. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.2.2.5. Gewichtstoename

Voor de meeste vrouwen is toename van het gewicht een bron van frustratie en wordt, soms ten onrechte, toegeschreven aan het gebruik van de pil. Een recente Cochrane review besluit dat er onvoldoende evidentie is om het effect van de verschillende combinatiepillen op het gewicht te bepalen. Omdat het gemiddeld van de vrouw toeneemt met de leeftijd is er nood aan vergelijkende stu-

dies die eveneens een groep includeren die placebo krijgt of een niet-hormonale vorm van anticonceptie. (Gallo 2011b)

1.2.2.6. Stemningswisselingen

Indien er al enig verband bestaat met de pil wordt dit toegeschreven aan het effect van progestativa. (Peremans 2012, Brand 2011)

1.2.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de visie van de deskundige, die uitlegt dat de nevenwerkingen het gevolg kunnen zijn van het effect van de oestrogene component (bijvoorbeeld misselijkheid, borstspanning) of het progestativum (bijvoorbeeld acne, gewichtstoename, stemningswisseling). Progestativa hebben een breed en variabel spectrum van effecten afhankelijk van hun respectievelijke direct of indirecte oestrogene, anti-oestrogene, androgene, anti-androgene of progestatieve werking. Progestativa van de derde generatie (gestodeen en desogestrel en ook drospirenone) versterken het effect van oestrogenen terwijl levonorgestrel (tweede generatieprogestativum) het omgekeerde effect heeft. In de praktijk baseert men zich dikwijls op de aard van de nevenwerkingen en op het vermoede verband met de hormonale samenstelling om naar een ander hormonaal contraceptivum over te schakelen.

De jury vindt het interessant om de tabel weer te geven waarin de voornaamste lichte bijwerkingen van de hormonale contraceptiva worden samengevat in functie van hun bestanddeel.

Tabel 7. Voornaamste bijwerkingen van hormonale contraceptiva in functie van hun bestanddeel

Oestrogeen	Progesteron
Onregelmatige bloedingen	Acne
Misselijkheid	Gewichtsveranderingen/toename
Opgeblazen gevoel	Stemningswisselingen
Hoofdpijn	Libidoverlies
Gevoelige borsten	

Bron: Verhaeghe V. 2013

Volgens de literatuur en het advies van de deskundigen, kunnen de lichte bijwerkingen op de volgende manier worden behandeld:

Gewichtstoename: volgens de geraadpleegde deskundige is voor de meeste vrouwen een toename van het gewicht een bron van frustratie en wordt dit - soms ten onrechte - toegeschreven aan het gebruik van de pil. In de praktijk is dit wel een belangrijk element dat in overweging moet worden genomen aangezien dit een veel voorkomende reden voor stopzetting is.

Volgens de literatuurstudie is het progestageen verantwoordelijk voor zout- en vochtretentie en dus voor gewichtstoename. Een recente Cochrane review besluit dat er onvoldoende evidentie is om het effect van de verschillende combinatiepillen op het gewicht te bepalen.

Nochtans is er een significante gewichtstoename met depotinjecties van medroxyprogesteronacetaat (MDPA) en het implantaat met etonogestrel.

Een pil, die minder progestageen bevat, lijkt dan aangewezen.

Bloedingen (menorragie, spotting): Doorbraakbloedingen zijn het meest frequent de eerste maanden van pilgebruik. Ze zijn onschuldig maar kunnen verwarring veroorzaken bij de vrouw waardoor correct gebruik van de pil wordt veronachtzaamd. Indien doorbraakbloedingen persisteren, zal men – gezien zij meer voorkomen met pillen die een lage dosis oestrogeen bevatten - opteren voor een pil

met een meer oestrogeen karakter. Alhoewel hiervoor weinig overtuigende data bestaan, lijkt het niet onlogisch over te stappen naar een pil van de derde generatie of een trifasische pil.

Misselijkheid en braken: Misselijkheid is zelden een reden voor stopzetting van het gebruik van een COC. Deze nevenwerking berust op eenzelfde mechanisme als de nausea die optreedt tijdens de zwangerschap en wordt toegeschreven aan de invloed van oestrogenen. Een pil met een minder oestrogeen en een meer progestatief karakter is – zeker bij braken - aangewezen.

Stemmingswisselingen: talrijke factoren hebben een invloed op het humeur.

Indien de pil hiervan de oorzaak is, dan wordt deze bijwerking veroorzaakt door het progesteron bestanddeel. In dat geval kan worden overwogen om over te schakelen op een pil die meer oestrogeen bevat.

Libido: Libido wordt multifactorieel bepaald en het effect van hormonen op de libido van de vrouw is beperkt. Er zijn evenveel vrouwen onder de pil die een verhoogde libido ondervinden als vrouwen bij wie de libido verlaagd is. Indien er toch een hormonaal effect in het spel is, stelt de deskundige voor, de pil met een anti-androgeen effect vermijden.

Hieronder wordt een tabel weergegeven die het karakter van de verschillende progestagenen uitlegt.

Tabel 8. Karakter van de verschillende progestagenen

Progestageen	Anti-oestrogeen	Oestrogeen	Androgeen	Anti-androgeen	Glucocorticoïde	Anti-mineralocorticoïde
Chloormadinon acetaat	+	-	-	+	+	-
Cyproteronacetaat	+	-	-	++	+	-
Diënogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenon	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodeen	+	-	+	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Medroxyprogesteron acetaat	+	-	+/-	-	+	-
Nomegestrolacetaat	+	-	-	+/-	-	-
Norethisteron	+	+	+	-	-	-
Norgestimate	+	-	+	-	-	-
Progesteron	+	-	-	+/-	+	+

Bron: Verhaeghe V. 2013

Wat de behandeling van de bijwerkingen betreft, is het niveau van bewijskracht GRADE C.

2. Hormonale contraceptie in functie van bepaalde klachten, gynaecologische afwijkingen en/of gewenste positieve effecten

Vraag 2

Wat zijn de verwante indicaties (buiten contraceptie) van de verschillende hormonale contraceptiva en is er een onderling verschil (+ een voorkeurskeuze) voor:

- de cycluscontrole
- dysmenorroe
- menorrhagie
- acne
- (functionele) ovariële cysten
- premenstrueel syndroom
- fibromyomatose
- endometriose
- mastodynie?

Vooraf wil de jury aanhalen wat de deskundige 'in het algemeen' stelt over de literatuurstudie:

De aangeleverde analyse en literatuurstudie (p. 265-319), vanuit het gezichtspunt van "specifieke indicaties", behandelt enkel orale gecombineerde hormonale contraceptiva (COC's). Ze behandelt niet de progesteron-only orale contraceptiva, de niet-orale gecombineerde contraceptiva (vaginale ring, transdermale pleister) noch de niet-orale progesteron-only contraceptiva (hormoonspiraaltje, depot-injecteerbare preparaten, subcutaan hormonaal staafje). Deze vormen van hormonale contraceptie worden wel behandeld in het document (p. 155-173 en p. 217 – 263), maar niet vanuit het gezichtspunt van de hier geformuleerde vraagstelling. Dit betekent zeer waarschijnlijk dat er geen literatuur is die andere vormen van hormonale contraceptie dan COC's met elkaar onderling vergelijkt vanuit het perspectief van voordelen of voorkeuren in specifieke indicaties. Dit zou nochtans mogelijk nuttig kunnen zijn aangezien er voor sommige vormen van non-COC hormonale contraceptie mag van uit gegaan worden dat de totale toegediende dosis oestrogeen beduidend lager is dan bij een COC met contraceptief vergelijkbare effectiviteit.

2.1. Cycluscontrole

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Eén richtlijn (FSRH 2012 Combined) verklaart dat COC gewoonlijk menstruatiebloedingen verminderen. Vier richtlijnen informeren gebruikers van progestageen-alleen preparaten. Ze kunnen onregelmatige, regelmatige of langdurige bloedingen tot gevolg hebben. Spotting is normaal bij injecteerbaar gebruik van progestageen-alleen preparaten, maar de meeste vrouwen krijgen amenorroe binnen het eerste jaar van gebruik. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+)

2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

Monophasic gestodene 75 µg / ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg / ethinyl estradiol 30 µg (Lawrie 2011)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid en discontinuïteit tussen de monofasische pillen met gestodeen en levonorgestrel. Wat de controle van de cyclus betreft, werden er minder doorbraakbloedingen waargenomen bij de pillen met gestodeen. (GRADE B tot A)

2.1.2. Wat zegt de deskundige?

Er is niet duidelijk gedefinieerd wat wordt bedoeld met hormonale contraceptie en cycluscontrole. Het kan gaan om de plaats van hormonale contraceptie in het herstel van de regelmaat van menstruele bloedingen óf de regelmaat van menstruele bloedingen bij vrouwen die hormonale contraceptie gebruiken. In het eerste geval komen alle COC's hiervoor in aanmerking. In het tweede geval wordt dit onderwerp besproken in de eerste vraagstelling.

2.1.3. Wat besluit de jury?

De jury merkt op dat er onduidelijkheid is over het begrip cycluscontrole.

In het geval van onregelmatige spontane cycli zal de toediening van een oestroprogestatieve pil zorgen voor regularisatie van de bloedingen.

Toediening is mogelijk vanaf de menarche.

(GRADE B, zwakke aanbeveling)

2.2. Dysmenorroe

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Zes richtlijnen (Domus Medica 2012, ACOG 2011, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 Young en FSRH 2010 40+) komen niet tot een definitieve beslissing over welke contraceptiva te gebruiken in geval van pijnlijke of hevige menstruatiebloedingen. Gecombineerde hormonale of progestageen-alleen contraceptie zou deze condities kunnen verbeteren.

2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

2.2.1.2.1. Dysmenorroe. Orale oestroprogestagenen versus placebo

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.2.1.2.2. Dysmenorroe: Orale oestroprogestagenen versus andere orale oestroprogestagenen (Endrikat 1999; Serfaty 1998; Winkler 2004 from Wong 2009)

In twee open label RCT's uit eind de jaren '90 werd het effect van een combinatiepil met gestodeen vergeleken met een combinatiepil desogestrel bij vrouwen met dysmenorroe. De kwaliteit van deze studies is vooral laag omwille van veel uitval en het ontbreken van een intention-to-treat analyse. Bovendien namen in deze studies ook vrouwen zonder dysmenorroe deel en werd niet steeds vermeld hoeveel vrouwen dit betrof.

Er kon geen significant verschil worden aangetoond in pijnverlichting tussen deze twee combinatiepillen.

(GRADE C)

Ongewenste effecten werden niet gerapporteerd, maar het verschil in stopzetten van de behandeling was in beide groepen niet significant verschillend.

(GRADE C)

In 1 open label RCT werd een combinatiepil met desogestrel (Winkler 2004) vergeleken met een combinatiepil met levonorgestrel. Een subgroep van 349 vrouwen had dysmenorroe. Er was een gro-

te drop-out in de studie, waarbij de drop-out in de subgroep niet werd gerapporteerd. Dit beperkt de betrouwbaarheid van de resultaten.

In de subgroep vrouwen met dysmenorroe zien we met de combinatiepil met desogestrel significant meer verbetering van de pijn dan de combinatiepil met levonorgestrel. Er is minder uitval met de combinatiepil met desogestrel.

(GRADE C)

2.2.2. Wat zegt de deskundige?

Alhoewel er geen placebo-gecontroleerde studies zijn over het effect van hormonale contraceptie op dysmenorroe wordt algemeen aangenomen dat alle vormen van hormonale contraceptiva inclusief het hormonaal IUS de pijn bij de menstruatie verminderen. Dit kan worden afgeleid uit observationele studies, de klinische ervaring en dit strookt ook met de pathofysiologie van idiopathische (in principe primaire) dysmenorroe. Per definitie zijn hormonale contraceptiva die continu worden genomen het meest effectief.

2.2.3. Wat besluit de jury?

Dysmenorroe kan een ernstige handicap vormen. Continu genomen contraceptie (POP of CHC) of cyclische contraceptie (21+7, 24+4) kan de ongemakken van dit symptoom verminderen.

Bij jongeren, en wanneer de symptomatische behandelingen niet werken, is de toediening van een oestroprogestatieve pil vanaf de menarche mogelijk. (zwakke aanbeveling)

2.3. Menorragiën (heavy menstrual bleeding)

2.3.1 Wat zegt de literatuurstudie?

2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Zes richtlijnen (Domus Medica 2012, ACOG 2011, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 Young en FSRH 2010 40+) komen niet tot een definitieve beslissing over welke contraceptiva te gebruiken in geval van pijnlijke of hevige menstruatiebloedingen. Gecombineerde hormonale of progestageen-alleen contraceptie zou deze condities kunnen verbeteren.

2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

2.3.1.2.1. Orale oestroprogestagene combinaties versus placebo (Fraser 2011, Jensen 2011)

Twee dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies met elk ongeveer 200 vrouwen met menorragie onderzochten het effect van de sequentiële combinatiepil met de samenstelling estradiol valeraat en diënogest gedurende zeven menstruele cycli.

De proportie deelnemers die een volledige respons op de behandeling ondervonden, was significant groter in de pilgroep dan in de placebogroep. De definitie van volledige respons was vrij complex.

(GRADE B)

Er was een significant grotere reductie in gemiddeld bloedverlies en in aantal bloedingsdagen met de sequentiële combinatiepil in vergelijking met placebo.

(GRADE B)

De safety eindpunten werden niet statistisch getest.

(GRADE: NA)

Dit is de enige studie die het effect van combinatiepreparaten onderzoekt versus placebo bij menorrhagie.

2.3.1.2.2. Orale oestroprogestagene combinaties versus levonorgestrel-IUS (Shabaan 2011)

In een relatief kleine studie werden vrouwen met zelfgerapporteerde menorrhagie gerandomiseerd in twee groepen - ze kregen het hormoonspiraal of een levonorgestrel-bevattende combinatiepil - en werden gedurende een jaar gevolgd. Falen van behandeling (gedefinieerd als overschakelen op een andere medische behandeling of chirurgie) werd significant minder vaak gezien bij het levonorgestrel-spiraaltje (HR=0,30; 95% BI 0,14 – 0,73).

(GRADE C)

Vrouwen met menorrhagie ondervonden een grotere reductie in de PBLAC score (Pictorial Blood Loss Assessment Chart; een evaluatiemethode voor menstrueel bloedverlies) met een hormoonspiraaltje dan vrouwen die de pil namen. Ook bij gebruik van de standaardmethode voor het meten van bloedverlies (alkaline hematine test) werd een significant verschil tussen beide behandelingen gevonden in het voordeel van het hormoonspiraaltje. (p=0,013).

(GRADE C (very low to low))

Het totaal aantal bloedingdagen per jaar was significant groter in de pilgroep dan in de hormoonspiraalgroep, maar dit was niet het geval bij het totaal aantal dagen met spotting.

(GRADE C)

Er werden geen eindpunten gerapporteerd in verband met ongewenste effecten en veiligheid.

2.3.2. Wat zegt de deskundige?

Alle hormonale contraceptiva verminderen de hoeveelheid menstrueel bloedverlies. Dit geldt a fortiori voor de hormonale contraceptiva die continu worden gebruikt, inclusief het hormonaal IUS.

2.3.3. Wat besluit de jury?

Volgens de literatuur en de richtlijnen zijn er geen formele conclusies, maar in de praktijk kan men een hormonale contraceptie die al dan niet continu wordt gebruikt, aanbevelen of het gebruik van een levonorgestrel-IUS. (zwakke aanbeveling)

2.4. Acne

2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Vier richtlijnen bevelen het gebruik aan van gecombineerde orale contraceptie voor acne (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 Young). Twee richtlijnen vermelden acne als een vaak voorkomende bijwerking van progestageen-alleen contraceptiva. Met dit soort contraceptie kan acne verbeteren, optreden of verergeren. (ACOG 2011, FSRH 2009 POI)

2.4.1.2. Wat zeggen de studies?

2.4.1.2.1. Acne. Oestroprogestagene associaties versus placebo (Leyden 2002, Thiboutot 2001; Bayer 2011, Koltun 2008, Maloney 2008; Plewig 2009 from Arowojolu 2012)

Uit een Cochrane Review uit 2012 identificeerden we zes placebogecontroleerde onderzoeken met combinatiepillen die acne-uitkomsten rapporteren. Omwille van de verschillende samenstelling van de onderzochte pillen werd geen meta-analyse uitgevoerd. De onderzochte pillen beschikbaar op de

Belgische markt waren levonorgestrel 100 µg + ethinylestradiol 20 µg, drospirenon 3 mg + ethinylestradiol 20 µg en chloormadinon + ethinylestradiol 30 µg.

Alle combinatiepillen bleken een verbetering van de acneletsels te veroorzaken en waren op dit eindpunt significant beter dan placebo.

(GRADE A)

Gebruiksters van de chloormadinon-bevattende pillen staakten hun behandeling significant meer omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo. Dit was niet het geval voor de pillen met levonorgestrel of drospirenon.

(GRADE B)

2.4.1.2.2. Acne. Oestroprogestagene associaties versus oestroprogestagene associaties (Van Vloten 2002; Kelly 2010; Dieben 1984, Vartiainen 2001; Halbe 1998, Koetsawang 1995; Worret 2001; Carlborg 1986; Winkler 2004; Mansour 2011 all from Arowojolu 2012)

We selecteerden 10 studies uit een Cochrane Review uit 2012 die verschillende combinatiepillen onderling vergeleken op het vlak van acne-uitkomsten, alhoewel er geen standaardmethode bestaat om de ernst van acne in te schatten. Omwille van de verschillende samenstelling van de onderzochte pillen werd geen meta-analyse uitgevoerd. De onderzochte pillen beschikbaar op de Belgische markt waren drospirenon 3 mg + ethinylestradiol 30 µg, chloormadinon 2 mg + ethinylestradiol 30 µg, levonorgestrel 100 of 150 µg + ethinylestradiol 20 of 30 µg, desogestrel 25-125 µg + ethinylestradiol 30-40 µg, cyproteron 2 mg + ethinylestradiol 35 µg en gestodeen 75 µg + ethinylestradiol 30 µg, nomegestrol acetaat 2,5mg + 17β-estradiol 1,5mg.

We bespreken de resultaten per vergelijking.

- drospirenon 3 mg + ethinylestradiol 30 µg versus cyproteron acetaat 2 mg + ethinylestradiol 35 µg: geen significant verschil in acne letsels

(GRADE C)

- drospirenon 3mg + ethinylestradiol 30 µg versus levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg: significant verschil in het stoppen met de pil door verslechtering van de acne, in het voordeel van drospirenon. De populatie betrof vrouwen met of zonder acne.

(GRADE C)

- desogestrel 25-125 µg + ethinylestradiol 30-40 µg versus cyproteron acetaat 2 mg + ethinylestradiol 35 µg: geen significant verschil in acne evolutie.

(GRADE C)

- desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg versus gestodeen 75 µg + ethinylestradiol 30 µg: geen significant verschil in acne letsels, wel in het stoppen van de behandeling omwille van ongewenste effecten en dit in het voordeel van desogestrel.

(GRADE B)

- levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg versus chloormadinon acetaat 2 mg + ethinylestradiol 30 µg: geen significant verschil in het aantal papels en pustels, wel een significant verschil in de zelfrapportage over verbetering van de acne in het voordeel van chloormadinon.

(GRADE B)

- levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg versus cyproteron acetaat 2 mg + ethinylestradiol 35 µg: geen significant verschil in acne letsels of stopzetten van de behandeling ten gevolge van ongewenste effecten, wel een significant verschil in de beoordeling van zowel de dermatologen als de patiënten zelf, in het voordeel van cyproteron.

(GRADE C)

- desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 20 µg versus levonorgestrel 100 µg + ethinylestradiol 20 µg: geen significant verschil in het aantal papels en pustels, wel in het aantal comedonen in het voordeel van desogestrel, geen verschil in ongewenste effecten.

(GRADE B)

- nomegestrol acetaat 2,5 mg / estradiol 1,5 mg versus drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 30 µg: significant meer verergeren van acne met nomegestrol acetaat en meer verbeteren van acne met

drospirenon, beoordeeld door clinicus na 13 cycli. Er was ook significant meer stoppen van nomegestrol acetaat omwille van acne, in vergelijking met drospirenon.

(GRADE B)

Het is moeilijk om de verschillende orale anticonceptiepillen met elkaar te vergelijken door hun verschillende samenstelling. Bovendien is het aantal gegevens beperkt voor elke vergelijking en de kwaliteit van de bewijskracht eerder laag. De auteurs van de Cochrane systematische review besluiten dat er in de beschikbare studies weinig grote en consistente verschillen worden gevonden tussen de verschillende COC's.

COC's met chloormadinon acetaat of cyproteron acetaat lijken acne meer te verbeteren dan levonorgestrel-bevattende pillen, doch niet op alle eindpunten: enkel op basis van zelfrapportage van de patiënt en beoordeling van de clinicus. Het niveau van bewijskracht is laag.

De combinatiepil met drospirenon lijkt werkzamer dan nomegestrol acetaat en 17 β -estradiol, en dit op alle eindpunten.

Conclusies van de auteur: COC die chloormadinon acetaat of cyproteron acetaat bevatten, lijken eerder te zorgen voor een verbetering van acne dan levonorgestrel. Echter, deze bevinding is gebaseerd op beperkte evidentie. Een drospirenon-COC zou doeltreffender kunnen zijn dan norgestimaat of nomegestrol acetaat /estradiol maar de studies gebruikten verschillende methoden ter beoordeling van de ernst van de acne. Vergelijkingen tussen andere COC waren ofwel tegenstrijdig, ofwel toonden ze geen significant verschil in hun vermogen om acne te verminderen. Hoe COC opwegen tegen alternatieve acnebehandelingen is niet bekend aangezien slechts één studie dit probleem behandelde.

2.4.2. Wat zegt de deskundige?

Acne is een androgeendependente aandoening. Er zijn verschillende redenen waarom COC's de ontwikkeling van acne kunnen remmen. Ze onderdrukken de ovariële productie van androgenen en/of de expressie ervan ter hoogte van de talgklieren. Ze stimuleren de productie van het Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) waardoor de concentratie van vrij testosteron daalt. Daarenboven hebben sommige progestativa (cyproteronacetaat, drospirenone en chloormadinon) een anti-androgeen effect.

Alle COC's zijn effectief in de behandeling van acne. Theoretisch kan men aannemen dat contraceptiva die een progestativum bevatten met een anti-androgeen werking op dat vlak iets beter scoren.

2.4.3. Wat besluit de jury?

Alle oestroprogestatieve contraceptiva verbeteren niet-gecompliceerde acne. De jury volgt het advies van de deskundige die stelt dat men theoretisch kan aannemen dat contraceptiva die een progestativum met een anti-androgeen werking bevatten op dat vlak beter scoren.

In geval van ernstige acne moeten andere behandelingen in overweging worden genomen.

2.5. (Functionele) ovariële cysten

2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Er is inconsistentie in de aanbevelingen over welk contraceptivum te gebruiken wanneer vrouwen ovariële cysten hebben. Twee richtlijnen (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive) beweren dat gecombineerde orale contraceptiva niet zouden mogen worden gebruikt om bestaande func-

tionele cysten op de eierstokken te behandelen; twee andere richtlijnen (FSRH 2012 combined, FSRH 2010 40+) lijken te wijzen op een vermindering in de incidentie van cysten op de eierstokken bij vrouwen die gecombineerde orale contraceptiva gebruikten. Nog twee andere richtlijnen (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj) beschouwen cysten op de eierstokken niet als een beperking voor het gebruik van progestageen alleen-contraceptiva.

2.5.1.2. Wat zeggen de studies?

Functionele ovariële cysten. Oestroprogestagene associaties versus afwachtend beleid (Bayar 2005 from Grimes 2011)

Een Cochrane systematische review vergeleek een behandeling met de combinatiepil met 'watchful waiting' bij vrouwen met een echografisch ontdekte functionele ovariële cyste.

We selecteerden hieruit 1 gerandomiseerde studie bij 141 Turkse premenopauzale vrouwen met een functionele ovariële cyste (Bayar 2005), waarbij zes maand behandeling met desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 20 µg werd vergeleken met watchful waiting. Er bleek geen significant verschil te bestaan tussen beide methodes van behandeling.

Deze Cochrane review includeerde nog 4 andere studies die een combinatiepil vergeleek met een afwachtend beleid bij vrouwen met een functionele kyste. Deze studies waren klein en kort (2-3 maanden). Er werd voor geen enkele vergelijking een significant verschil met placebo vastgesteld. (GRADE C)

2.5.2. Wat zegt de deskundige?

Vrouwen die gecombineerde hormonale contraceptiva gebruiken hebben minder vaak functionele ovariële cysten. Anderzijds is er geen bewijs dat de spontane resolutie van functionele cysten kan bespoedigd worden door een hormonaal contraceptivum toe te dienen (Grimes 2009).

2.5.3. Wat besluit de jury?

Functionele cysten op de eierstokken hangen samen met de ovulatie. Nochtans ziet men geen significant verschil tussen een behandeling met een COC en een placebo wat betreft de evolutie van functionele cysten.

2.6. Premenstrueel syndroom

2.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.6.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Slechts één richtlijn (ACOG 2010 Noncontraceptive) vermeldt deze aandoening en meldt dat aangetoond werd dat gecombineerde orale contraceptiva symptomen van premenstruele dysfore stoornis verminderen.

2.6.1.2. Wat zeggen de studies?

Premenstrueel syndroom: oestroprogestagene associaties versus andere oestroprogestagene associaties (Foidart 2000 from Lopez 2012)

In een Cochrane systematische review van Lopez werd het effect van orale hormonale anticonceptie met drospirenon op het premenstrueel syndroom onderzocht.

We selecteerden hieruit 1 studie die drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 30 µg vergeleek met desogestrel 150 µg/ethinylestradiol 30 µg bij gezonde vrouwen.

Bij gezonde vrouwen was er geen significant verschil in premenstruele symptomen tussen de drospirenon combinatiepil en de desogestrel combinatiepil. Er was evenmin een significant verschil in ongewenste effecten.

(GRADE C tot B)

Deze Cochrane review rapporteerde ook drie korte (3 cycli) placebogecontroleerde studies bij vrouwen gediagnosticeerd met PMDD (premenstrual dysphoric disorder). (Yonkers 2005, Pearlstein 2005, Freeman 2001)

De resultaten waren niet eenduidig. Drospirenon 3 mg met 20 µg ethinylestradiol kon een significant verschil aantonen in het aantal patiënten dat goed reageert op de behandeling (minder 'Premenstrual dysphoric disorder' symptomen) (Yonkers 2005, Pearlstein 2005 uit Lopez 2012). Een kleinere studie vond geen verschil met drospirenon 3 mg met 30 µg ethinylestradiol versus placebo (Freeman 2001 uit Lopez 2012).

In de studies werden verschillende eindpunten met betrekking tot premenstruele symptomen gehanteerd, waardoor deze moeilijk onderling te vergelijken zijn.

Meer studies zijn nodig, van langere duur om de werkzaamheid van de combinatiepil op premenstrueel syndroom te evalueren.

2.6.2. Wat zegt de deskundige?

COC's hebben een matige invloed op de ernst van het premenstrueel syndroom. Er is geen afdoende bewijs dat bepaalde COC's op dat vlak beter scoren. In weerbarstige gevallen is continue hormonale contraceptie een optie.

2.6.3. Wat besluit de jury?

Aangezien er geen fysiopathologische etiologie is die unaniem wordt erkend, wordt de klacht als subjectief beschouwd. De literatuur toont geen verschil tussen een hormonale behandeling en een placebo.

Volgens de deskundigen verbetert de toediening van een hormonaal contraceptivum het premenstrueel syndroom niet.

De jury kan het advies van de deskundige bijtreden dat in weerbarstige gevallen een continue hormonale contraceptie een optie is. (zwakke aanbeveling)

2.7. Fibromyomatose

2.7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Drie richtlijnen verklaren dat gecombineerde orale contraceptieve of progestageen-alleen contraceptiva het risico van het ontstaan van myomen in de baarmoeder niet verhogen en dat er geen beperking is in het gebruik van hormonale contraceptieve in geval van dergelijke myomen. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2010 Noncontraceptive)

2.7.1.2. Wat zeggen de studies?

Uteriene fibromen

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

2.7.2. Wat zegt de deskundige?

Myomen zijn goedaardige oestrogeendependente tumoren. De evolutie ervan wordt niet beïnvloed door hormonale contraceptiva. Er bestaat derhalve geen contra-indicatie voor hormonale contraceptie in deze gevallen.

2.7.3. Wat besluit de jury?

Het is een benigne oestrogeendependente tumor die geen contra-indicatie is voor het gebruik van een hormonaal contraceptivum en zelfs niet van een levonorgestrel-IUS. Uiteraard kan de lokalisatie van het myoom het plaatsen van het IUS moeilijk maken.

2.8. Endometriose

2.8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Vijf richtlijnen vermelden endometriose maar er zijn onvoldoende gegevens om degelijke conclusies te kunnen trekken. Progestageen-alleen contraceptiva of laaggedoseerde COC's kunnen de pijn die geassocieerd wordt met endometriose, verbeteren. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+, FSRH 2012 Combined)

2.8.1.2. Wat zeggen de studies?

2.8.1.2.1. Endometriose. Postoperatief continue orale oestroprogestagenen versus placebo (Sesti 2007)

Een RCT bij 145 vrouwen die heelkunde ondergingen wegens ernstige endometriose vergeleek gedurende een half jaar de continue toediening van de combinatiepil met placebo en volgde deze vrouwen vervolgens nog een half jaar verder op.

De continue toediening van een oestroprogestageen scoorde voor de eindpunten dysmenorree, nietmenstruele pijn in het kleine bekken en diepe dyspareunie significant beter dan placebo. (GRADE B)

Uit een grafische presentatie blijkt dat bij alle vrouwen na één jaar de levenskwaliteit gestegen was, gemeten a.d.h.v. de SF-36-vragenlijst, doch dit werd niet statistisch getoetst. (GRADE: NA)

De ongewenste effecten werden niet in detail gerapporteerd.

2.8.1.2.2. Endometrioma. Postoperatief cyclische orale oestroprogestagenen versus continue orale oestroprogestagenen versus placebo of geen behandeling (Sesti 2009, Seracchioli 2010a, Seracchioli 2010b)

Enkele RCT's volgden vrouwen na heelkunde voor endometrioma.

In de ene studie (Sesti 2009) kregen ze ofwel een continue toediening van de combinatiepil ofwel placebo gedurende 6 maand, met een follow-up tot 18 maand.

In de andere studie(s) (Seracchioli 2010a/b) waren er drie armen: cyclische of continue toediening van de combinatiepil of geen behandeling gedurende 24 maanden.

Het aantal recidieven van endometrioma was met 6 maand continue toediening van COC niet significant verschillend van placebo.

Het aantal recidieven was na 24 maand behandelen wel significant minder met cyclisch of continue toediening van COC in vergelijking met geen behandeling.

(GRADE C)

In de studie van Seracchioli rapporteerden de continue pilgebruiksters een significant lagere pijnscore voor dysmenorree dan zij die de pil cyclisch gebruikten of geen behandeling kregen. In diezelfde studie waren er tijdens de studieperiode geen significante verschillen tussen de behandelingsgroepen op vlak van chronische pijn in het kleine bekken en dyspareunie (behalve voor dit laatste eindpunt op het tijdstip 18 maanden postoperatief: lagere VAS-score bij continu pilgebruik).

(GRADE C)

Alle studies vermelden de uitval omwille van ongewenste effecten, maar dit werd niet statistisch getest.

(GRADE: NA)

2.8.2. Wat zegt de deskundige?

Endometriosis is een oestrogeendependente aandoening die in de regel ontstaat door retrograde menstruatie. Uit deze vaststelling kan men afleiden dat de iedere vorm van hormonale behandeling die de ovulatie onderdrukt en de menstruele bloedingen beperkt een gunstig effect heeft op de symptomen van endometriosis en ook de evolutie ervan kan tegenhouden. Het is logisch dat continue hormonale contraceptie hiervoor het meest is aangewezen. (Harada 2008, Harada 2011)

2.8.3. Wat besluit de jury?

De pijn van endometriose kan worden verminderd door het nemen van een hormonaal contraceptivum of door het plaatsen van een levonorgestrel-IUS.

De jury treedt de mening van de deskundige bij dat continue hormonale contraceptie hiervoor het meest is aangewezen. (zwakke aanbeveling)

2.9. Mastodynie

2.9.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Er is geen informatie over mastodynie (pijn in de borst) in de richtlijnen.

2.9.1.2. Wat zeggen de studies?

Geen vermelding.

2.9.2. Wat zegt de deskundige?

Hier moet men onderscheid maken tussen cyclische mastalgie bij vrouwen die geen hormonale contraceptie gebruiken en mastalgie die optreedt tijdens het gebruik van hormonale contraceptie. In het eerste geval is het voorschrijven van cyclische hormonale contraceptie geen goede keuze omdat er alternatieve en betere behandelingen voorhanden zijn. Wanneer mastalgie optreedt tijdens het gebruik van cyclische hormonale contraceptie kan men best overschakelen naar een continue hormonale contraceptie met progestageen-alleen.

2.9.3. Wat besluit de jury?

Volgens de klinische ervaring van de deskundige kan een continu toegediend hormonaal contraceptivum gunstig zijn. Klinische studies met natuurlijke oestrogenen kunnen in de toekomst uitwijzen of een verbetering van dit symptoom kan worden verwacht.

Bij gebrek aan een klinische studie, kan de jury de vraag niet beantwoorden.

3. Praktische aspecten

Correct gebruik van de verschillende hormonale contraceptiva.

3.1. Op welk precies moment van de cyclus mag men beginnen met hormonale contraceptie (naargelang van het geneesmiddel, oraal contraceptivum of IUD, quick start)?

3.1.1. Wat zegt de literatuur?

Twee richtlijnen geven aanbevelingen over de quick start-contraceptie. Eén richtlijn over noodcontraceptie beveelt aan een zwangerschapstest uit te voeren binnen ≥ 3 weken na het starten van contraceptie, opgestart onmiddellijk na de noodcontraceptie (FSRH 2012 Emergency). Een andere specifieke richtlijn over quick-start contraceptie (FSRH 2010 Start) verklaart zich hiermee akkoord (Good Practice Point). Hierin wordt ook gesteld dat professionele zorgverleners onmiddellijk met de contraceptie kunnen starten in plaats van te wachten tot de volgende menstruatieperiode indien de professionele zorgverlener er redelijk zeker van is dat een vrouw niet zwanger is of risico van zwangerschap loopt door recente onbeschermd geslachtsgemeenschap (Good Practice Point). Indien de contraceptieve voorkeursmethode niet beschikbaar is, kan gecombineerde hormonale contraceptie, de progesteron only-pil of injecteerbare contraceptie worden gebruikt als overbruggingsmethode (Good Practice Point). Bij het starten met intra-uteriene methoden moeten professionele zorgverleners er extra zorg voor dragen zwangerschap uit te sluiten. Bij het starten met hormonale contraceptiva onmiddellijk na progesteron only-noodcontraceptie, moeten condooms, of seksuele onthouding worden geadviseerd gedurende 7 dagen (2 dagen voor POP's, 9 dagen voor estradiol valeraat + diënogest). (Grade C) Bij het starten met contraceptie onmiddellijk na ulipristal, moeten condooms of seksuele onthouding worden aanbevolen gedurende 14 dagen (9 dagen indien gestart wordt met POP, 16 dagen voor estradiol valeraat + diënogest). (Good Practice Point)

De voordelen van de quick start-methode zijn: een vermindering van de duur van de periode met risico van zwangerschap, de patiënte is de adviezen nog niet vergeten, een hoge motivatie, lagere kosten (terugkeren, verlof nemen, transport), en een snellere bescherming in geval van lange cycli.

De risico's zijn gerelateerd aan de hormonale invloed in het begin van een eventuele zwangerschap, maar die zijn geruststellend.

Te noteren dat het plaatsen van een IUD even gemakkelijk is tijdens als buiten de menstruatie, en dat er niet méér spotting optreedt met een quick start van de COC.

3.1.2. Wat zegt de deskundige?

3.1.2.1. Hormonale contraceptie

- Idealiter wordt met gecombineerde hormonale contraceptie gestart op de **1^e dag van de menstruatie** om te zorgen voor een onmiddellijke contraceptieve dekking.
- Indien gecombineerde hormonale contraceptie (met ethinylestradiol) wordt opgestart binnen de **5 eerste dagen van de cyclus**, is het niet nodig om een bijkomende contraceptieve methode te gebruiken, met uitzondering voor de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen. In dat geval moet men voorbehoedsmiddelen gebruiken gedurende 9 dagen of seksuele betrekkingen vermijden. Het risico van ovulatie binnen de 5 eerste dagen van de cyclus is gering. Onderdrukking van de ovulatie is echter niet gewaarborgd wanneer met gecombineerde hormonale contraceptie met ethinylestradiol wordt begonnen na de 5^e dag van de cyclus (aanbevelingen van de WGO, FSRH, FFPRHC).

- Commentaar over de paragraaf quick start (pagina 49 van de volledige literatuurstudie): het plots optreden van de menstruatie met noodcontraceptie met levonorgestrel gebeurt vroeger dan verwacht. Ze wordt slechts uitgesteld met ulipristal (Gemzell-Danielsson 2010).

3.1.2.2. Overschakelen van een contraceptivum naar een ander

- Injecteerbaar/implanteerbaar progestatief naar CHC: starten met het CHC op de datum die was voorzien voor de herinjectie, of op het ogenblik van verwijdering van het implantaat. Geen bijkomende bescherming vereist.
- Microprogestatief naar CHC en omgekeerd: geen onderbreking tussen de twee methoden. Geen bijkomende bescherming vereist indien desogestrel 0,075 mg. Indien levonorgestrel 0,03 mg, elk seksueel contact vermijden of een voorbehoedsmiddel gebruiken gedurende de eerste 7 dagen van CHC (9 dagen met quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen).
- Cu-IUD (koperspiraaltje) naar CHC:
 - de Cu-IUD verwijderen tijdens de menstruatie en onmiddellijk starten met CHC. Geen bijkomende bescherming vereist.
 - IUD verwijderd binnen de eerste 5 dagen van de cyclus en onmiddellijk gestart met CHC. Geen bijkomende bescherming vereist uitgezonderd met de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen (elk seksueel contact vermijden of een voorbehoedsmiddel gebruiken gedurende 9 dagen).
 - Op elk ander ogenblik van de cyclus, indien CHC gestart 7 dagen voor het verwijderen van het IUD, geen bijkomende bescherming vereist (uitgezonderd met de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen 9 dagen), of betrekkingen met voorbehoedsmiddel gedurende de 7 dagen die volgen op de verwijdering en elk seksueel contact vermijden of een voorbehoedsmiddel gebruiken gedurende de eerste 7 dagen van CHC (behalve voor de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen 9 dagen).
- levonorgestrel-IUS naar CHC: indien CHC gestart 7 dagen voor het verwijderen van het IUS, geen bijkomende bescherming vereist (uitgezonderd voor de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen 9 dagen) of betrekkingen beschermd door voorbehoedsmiddel gedurende de 7 dagen die voorafgaan aan de verwijdering en elk seksueel contact vermijden of een voorbehoedsmiddel gebruiken de eerste 7 dagen van de CHC (behalve voor de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen 9 dagen).
- CHC naar CHC: de regel van 7 dagen aanhouden, d.w.z. niet meer dan 7 opeenvolgende dagen zonder progestatief indien zelfde dosering ethinylestradiol; indien overstap op een pil die minder ethinylestradiol bevat, raden sommigen aan de pauze te schrappen.
- CHC naar levonorgestrel-IUS: het IUS kan op eender welk moment van de cyclus worden geplaatst voor zover de pil minstens 7 dagen vooraf werd genomen (behalve voor de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen 9 dagen). Het IUS kan meer dan 7 dagen na het stopzetten van de pil worden geplaatst indien er geen risico van zwangerschap is en men moet een voorbehoedsmiddel gebruiken gedurende 7 dagen na het plaatsen van het IUS.

3.1.2.3. Intra-uterien apparaat

Een Cu-IUD kan op eender welk moment van de cyclus worden geplaatst, indien geen zwangerschap, en is doeltreffend vanaf het inbrengen. Geen bijkomende bescherming vereist. Indien niet-beschermd betrekkingen kan de Cu-IUD worden ingebracht tot 5 dagen na de betrekkingen en tot 5 dagen na de vermoedelijke datum van ovulatie. Indien er een uitstel is voor het plaatsen van de Cu-IUD, een contraceptieve methode of een voorbehoedsmiddel aanbevelen.

Vervanging van een Cu-IUD door een Cu-IUD: op eender welk ogenblik tijdens de cyclus, geen bijkomende bescherming vereist indien de vervanging van het IUD probleemloos verloopt. Indien problemen bij vervanging van het IUD, het gebruik van een voorbehoedsmiddel aanbevelen tot aan het inbrengen van de nieuwe Cu-IUD.

Vervanging van een Cu-IUD door een levonorgestrel-IUS: op eender welk ogenblik tijdens de cyclus

indien het redelijk zeker is dat er geen risico is dat de patiënte zwanger is. In geval van twijfel, het gebruik van voorbehoedsmiddelen aanbevelen gedurende de 7 dagen die voorafgaan aan de verwijdering en elk seksueel contact vermijden of een voorbehoedsmiddel gebruiken gedurende de eerste 7 dagen die volgen op het inbrengen van het levonorgestrel-IUS.

Het levonorgestrel-IUS wordt bij voorkeur ingebracht tijdens de 7 eerste dagen van de cyclus, geen bijkomende bescherming vereist. Het kan op eender welk ogenblik tijdens de cyclus worden ingebracht indien het redelijk zeker is dat de patiënte niet zwanger is. Een voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de eerste 7 dagen na het inbrengen van het levonorgestrel-IUS.

Vervanging van een levonorgestrel-IUS door een levonorgestrel-IUS of een Cu-IUD: op eender welk ogenblik tijdens de cyclus, geen bijkomende bescherming vereist indien de vervanging van het IUD probleemloos verloopt. Indien probleem bij vervanging van het IUD, het gebruik van een voorbehoedsmiddel aanbevelen tot aan het inbrengen van een nieuwe levonorgestrel-IUS/Cu-IUD en het gebruik van het voorbehoedsmiddel voortzetten gedurende 7 dagen tenzij het wordt ingebracht tijdens de eerste 7 dagen van de cyclus.

3.1.2.4. Voordelen van quick start

De voordelen van quick start zijn: een vermindering van het risico van zwangerschap, zeer geschikt voor onregelmatige cycli, verbetering bij de start en bij de voortzetting.

Er bestaan echter ook ongemakken: er is een zeker risico mocht de patiënte zwanger zijn, moeilijke interpretatie van amenorroe, er kunnen risico's zijn voor de foetus (opgelet voor cyproteron acetaat indien de amenorroe langer dan 45 dagen aanhoudt), in geval van zwangerschapsonderbreking is er mogelijkheid van interactie tussen mifepriston en progestatief, op het vlak van bloeding is er geen verschil met betrekking tot een start tijdens de menstruatie.

3.1.3. Wat besluit de jury?

Voor de COC en de progestageen-alleen pil (POP): starten binnen de 5 eerste dagen van de cyclus. Ze zorgen voor een onmiddellijke contraceptieve bescherming en vergen geen bijkomende bescherming op voorwaarde dat er een goede therapietrouw is.

Om met een hormonale contraceptie te starten op eender welk ogenblik van de cyclus (quick start) mag de vrouw niet zwanger zijn, of risico lopen van het te zijn. Men moet voorzien:

- een bijkomende bescherming gedurende 7 dagen of seksuele betrekkingen vermijden.
- voor de POP, bijkomende bescherming is enkel gedurende 48 uur noodzakelijk.
- voor de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen: voorbehoedsmiddelen gebruiken gedurende 9 dagen of seksuele betrekkingen vermijden.

Indien met quick start-contraceptie wordt gestart en dit gepaard gaat met een risico van amenorroe (continu genomen COC, implantaat, spiraaltje) moet na 3 weken een zwangerschapstest worden uitgevoerd.

Het Cu-IUD kan op eender welk ogenblik van de cyclus worden vervangen indien de vrouw niet zwanger is of geen risico heeft om zwanger te zijn, het is vanaf de eerste dag doeltreffend.

Het levonorgestrel-IUS: kan op eender welk ogenblik van de cyclus worden vervangen indien de vrouw niet zwanger is of geen risico heeft om zwanger te zijn, maar bij voorkeur gedurende de eerste 7 dagen van de cyclus, indien niet moet een bijkomende bescherming worden voorzien gedurende 7 dagen.

In de klinische praktijk beveelt de jury quick start aan (zelfs al wordt dit niet vermeld in de bijsluiter). (GRADE C, sterke aanbeveling)

3.2. Wat zijn de aanbevelingen wanneer men het hormonaal contraceptivum vergeet in te nemen?

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er is geen consensus tussen verschillende “Richtlijnen in geval van het vergeten van de pil”.

De SOGC 2008 richtlijn beveelt aan dat een noodcontraceptie wordt gebruikt indien men een pil vergeet in te nemen tijdens de eerste week van de hormonen, tot 7 opeenvolgende dagen van juist hormoongebruik wordt verkregen. Wanneer hormonale contraceptiva worden vergeten in de tweede of derde week van hormonen, moet het hormoonvrije interval voor die cyclus worden overgeslagen (evidentie III-A). Wanneer drie of meer opeenvolgende dosissen van gecombineerde hormonale contraceptiva worden vergeten in de tweede of derde week, moet een noodcontraceptivum worden gebruikt tot 7 opeenvolgende dagen van correct hormoongebruik wordt verkregen. Om praktische redenen moet in die gevallen het geplande hormoonvrije interval worden overgeslagen (evidence II-A) De FSRH 2011 richtlijn over vergeten pil inname en de Domus Medica 2012 richtlijn over hormonale contraceptie geven vergelijkbare aanbevelingen over vergeten pilinnames. (geen grade). Indien men een pil vergeet, is men steeds contraceptief beschermd. Indien u echter twee of meer pillen vergeet, moet u een extra contraceptiemethode gebruiken gedurende de volgende 7 dagen; noodcontraceptie kan nodig zijn of de volgende pilverpakking kan gebruikt worden zonder interval.

De FSRH 2011 aanbevelingen voor vergeten pilinnames beschouwt een pilinname als vergeten wanneer het meer dan 24 uur geleden is sinds het tijdstip waarop de patiënte de pil zou moeten ingenomen hebben. Domus Medica beschouwt een pil als vergeten als die meer dan 12 uur te laat wordt ingenomen.

De FSRH 2009 richtlijn over progestageen-alleen pillen (FSRH 2009 POP) beschouwt een pil als vergeten indien een traditionele POP meer dan 3 uur te laat is of indien een desogestrel-alleen pil meer dan 12 uur te laat is. Dan moeten condooms (of seksuele onthouding) worden gebruikt gedurende 48 uur nadat de pil wordt ingenomen. (Grade C)

Wanneer een vrouw moet braken binnen de 2 uur na het innemen van de pil, moet zo snel mogelijk een andere pil worden ingenomen (Grade C).

De deskundige, die verslag uitbracht van de literatuurstudie, gaf onderstaande resumé, die de essentie weergeeft van de verschillende richtlijnen.

Quid bij ‘vergeten’ van een combinatiepil ($\geq 20 \mu\text{g}$ ethinylestradiol)?

SOGC 2008

- **1 pil** vergeten tijdens 1^e week: 7 dagen condoom
- vergeten tijdens 2^e en 3^e week: pauze overslaan
- > 3 pillen vergeten tijdens 2^e en 3^e week: 7 dagen condoom
- Noodcontraceptie indien > 7 dagen ‘vergeten’
- Noodcontraceptie en condoom indien herhaalde pillen vergeten in 2^e en 3^e week

Domus Medica

- 'Vergeten' is > 12h te laat
- **1 vergeten pil**
 - Vergeten pil steeds innemen
 - Indien 24 uur later, twee vergeten pillen tegelijkertijd innemen,
 - Pilstrip verder uitnemen op normaal tijdstip,
 - Met normale stopperiode van 7 dagen.
 - Er zijn geen bijkomende maatregelen (noodcontraceptie, condoom) nodig.
- **2 vergeten pillen** (na elkaar of afzonderlijk binnen de eerste week):
 - dag 1-7:
 - coitus <5 dagen geleden: geef noodpil.
 - geen coitus of coitus met condoomgebruik: laatste vergeten pil innemen, pilstrip verder op normaal tijdstip uitnemen; geen coitus gedurende 7 dagen, tenzij met condoom.
 - dag 8-14 (onafhankelijk van coitus): laatste vergeten pil innemen, pilstrip verder uitnemen op normaal tijdstip; geen coitus gedurende 7 dagen, tenzij met condoom.
 - dag 15-21 (onafhankelijk van coitus): laatste vergeten pil innemen, pilstrip verder uitnemen; aansluitend nieuwe pilstrip doornemen (voor sequentiële (bifasische, trifasische) pillen aansluitend laatste kleur pillen) OF pilstrip stoppen gedurende 7 dagen (te rekenen vanaf eerste vergeten pil), gevolgd door een pauze van 7 dagen; daarna nieuwe strip starten.

FSRH 2011

- 'Vergeten' is > 24 uur te laat
- **1 vergeten pil:** (48-72 uur sinds inname van de laatste pil of starten van een nieuwe strip met 24-48 uur vertraging)
 - De pil zo snel mogelijk nemen (eventueel 2 dezelfde dag)
 - Gewoon verder gaan met de inname van de volgende pillen
 - Geen noodcontraceptie of condoom nodig tenzij vergeten van andere pillen uit de strip of op het einde van de vorige strip
 - 7 dagen pauze zoals gewoonlijk
- **Vergeten van 2 of meer pillen**
 - (> 72 uren sinds inname van de laatste pil of starten van een nieuwe strip met > 48 uur vertraging)
 - Zo snel mogelijk de vergeten pil innemen; eventueel 2
 - Gewoon verder gaan met de inname van de volgende pillen
 - Abstinentie of condoomgebruik gedurende de 7 volgende dagen
 - Noodcontraceptie:
 - Indien seksuele betrekkingen gedurende de laatste 7 dagen en vergeten van 2 pillen gedurende de 1^o week
 - Als er < 7 pillen overblijven in de strip na het 'vergeten':
 - Geen pauze en onmiddellijk een nieuwe strip beginnen

Quid bij 'vergeten' van een progestageen-alleen pil (POP)?

FSRH 2009

- POP met levonorgestrel: 30 µg: 'vergeten' na > 3 uur te laat
- POP met desogestrel 75 µg: 'vergeten' na > 12 uur te laat
- De vergeten pil zo vlug mogelijk innemen (eventueel 2 ineens)
- De strip verder nemen
- Abstinentie of condoomgebruik gedurende de 48 uur (grade C)

Bij fouten met pilgebruik

Praktische raadgevingen

- Bij 'knoeien' met pil
 - Een nieuwe strip beginnen
 - 7 dagen condoom
 - 14 dagen condoom bij combinatiepil met < 20 µg ethinylestradiol
- Op welke dag van de week start je een nieuwe strip?

3.2.2. Wat zegt de deskundige?

De aanbevelingen opgenomen in de literatuurstudie hebben betrekking op orale hormonale contraceptiva met minimum 20 µg ethinylestradiol.

Management van vergeten pillen voor contraceptie met de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen:

Vergeten < 12 uur: de pil onmiddellijk innemen, en de volgende pillen op het gebruikelijke uur nemen. Geen bijkomende bescherming nodig.

Vergeten > 12 uur, gedrag hangt af van de dag waarop de pil werd vergeten:

Dag 1-17: de pil onmiddellijk innemen, de volgende pillen op het gebruikelijk uur innemen (zelfs al moet men 2 pillen op dezelfde dag innemen). Bijkomende bescherming door voorbehoedsmiddel gedurende 9 dagen.

Dag 18-24: de gebruikte strip stopzetten en onmiddellijk starten met een nieuwe strip. De pillen op het gebruikelijke uur nemen. Bijkomende bescherming door voorbehoedsmiddel vereist gedurende 9 dagen.

Dag 25-26: de pil onmiddellijk innemen, de volgende pil op het gebruikelijk uur innemen (zelfs al moet men 2 pillen op dezelfde dag innemen). Geen bijkomende bescherming vereist.

Dag 27-28: de vergeten pil niet innemen en de volgende pil op het gebruikelijke uur nemen. Geen bijkomende bescherming nodig.

In geval geen menstruatie optreedt, aandringen op zwangerschapstest.

3.2.3. Wat besluit de jury?

Missed pill monofasische COC (ethinylestradiol): 24 u na voorziene inname

- Indien 1 pil vergeten werd → geen probleem. Te doen:
 - vergeten pil innemen,
 - geen bijkomende voorzorgen te nemen,
 - pilstrip verder innemen met gewone stopperiode
- indien 2 of meer pillen vergeten werden → probleem. Te doen:
 - Laatste vergeten pil innemen

- Indien in week 1: noodanticonceptie indien onbeschermdde betrekkingen tijdens deze eerste week
 - Indien 7 of meer pillen in strip: strip afwerken en normale pauze
 - Indien minder dan 7 pillen in strip: uitnemen en verder zonder pauze
 - Bijkomende bescherming gedurende 7 dagen (volgens Domus Medica enkel tijdens de eerste week; FSRH: in alle weken van de cyclus)
- Diarree (gedurende 2 dagen) komt overeen met “vergeten pil”
 - Overgeven binnen 2u na inname:
 - pil opnieuw innemen (best de laatste pil van de strip innemen om geen confusie met de dagen te hebben bij het verder innemen van de resterende pillen (cyclus stopt dan wel een dag vroeger en de startdag voor nieuwe strip zal dus een dag vroeger zijn.)

Bij POP levonorgestrel: > 3u na voorziene inname pil vergeten.

Bij POP desogestrel: > 12u na voorziene inname pil vergeten

- ➔ Zo snel mogelijk de vergeten pil innemen
- ➔ + bijkomende bescherming voorzien gedurende 2 dagen.
- ➔ Indien geen menstruatie: zwangerschapstest

(GRADE C, sterke aanbeveling)

3.3. Tot welke leeftijd moet een hormonaal contraceptivum worden voorgeschreven?

3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In de richtlijnen die dit onderwerp behandelen is men het er over eens dat leeftijd alleen de contra-ceptieve keuzes niet mag beperken. Domus Medica 2012 (Hormonal contraception) adviseert om condooms te gebruiken vóór de menarche, gecombineerde contra-ceptieve pillen kunnen worden voorgeschreven vanaf de menarche. (Grade 2C) Contra-ceptie kan worden voorgeschreven zolang vrouwen seksueel actief zijn maar rekening dient te worden gehouden met individuele risicofactoren en wensen. Vrouwen boven 55 jaar zijn meestal niet meer vruchtbaar (geen Grade). FSRH 2010-‘Contraceptive choices for young people’ (FSRH 2010 Young) stelt dat zelfs intra-uteriene contra-ceptieve methodes gebruikt kunnen worden bij jonge mensen (Grade C). Jonge mensen moeten worden aangemoedigd om een professionele zorgverlener te raadplegen wanneer er problemen zijn met contra-ceptie, bijv. bijwerkingen, of andere bezorgdheden (Grade C).

De FSRH 2010 richtlijnen over Contra-ceptie voor vrouwen ouder dan 40 jaar (FSRH 2010 40+) doen verschillende aanbevelingen over verschillende types contra-ceptiva. Aan vrouwen die niet-hormonale methodes gebruiken, kan worden geadviseerd om contra-ceptie stop te zetten na 1 jaar amenorroe indien ouder dan 50 jaar, of 2 jaar indien de vrouw jonger dan 50 jaar is. (Good Practice Point) Bij vrouwen die hormonale contra-ceptiva gebruiken, kan de menopauze worden gediagnosticeerd door middel van de FSH-niveaus (Follicle stimulating hormone), maar dit zou moeten worden beperkt tot vrouwen die ouder zijn dan 50 jaar en dat hen die progestageen only-methoden gebruiken. (Good Practice Point) Vrouwen bij wie een koperen intra-uterien apparaat werd ingebracht op 40 jaar of later, kunnen het apparaat behouden tot de menopauze of tot contra-ceptie niet langer vereist is. (Grade C) Wat het levonorgestrel-intra-uteriene systeem betreft, ingebracht op de leeftijd van 45 jaar of ouder, dit kan worden gebruikt gedurende 7 jaar (off license) of tot de menopauze. (Good Practice Point)

3.3.2. Wat zegt de deskundige?

De literatuurstudie neemt de Angelsaksische aanbevelingen over.

De Franse aanbevelingen zijn meer genuanceerd wat betreft het eventueel voortzetten van een hormonale contraceptie na 35-40 jaar. Voorzichtigheidshalve, en om kanker- en cardiovasculaire risico's te vermijden, beveelt de Franse overheid aan om de CHC methode tussen 35 en 40 jaar te vervangen door contraceptie door IUD of alleen progestatief. Vanzelfsprekend is dit wanneer men een continue en doeltreffende methode wilt voortzetten en voor progestatieve contraceptie, behalve in geval van borst- en/of baarmoederaandoening of functiestoornis van de eierstokken. In geval de CHC methode wordt voortgezet, moet de patiënte goed worden geïnformeerd, niet alleen over de voordelen, maar ook, rekening houdend met haar risicoprofiel, met de extra kanker- en cardiovasculaire risico's waaraan ze zich blootstelt (Afsaps 2004).

In de praktijk zal het gedrag afhangen van de cardiovasculaire risicofactoren (tabaksgebruik, AHT, antecedenten van ischemische cardiopathie). Estradiol is een interessante keuze als nieuwe optie voor het oestrogene bestanddeel van de CHC. In termen van klinische voorvallen beschikken we niet over voldoende gegevens en momenteel blijven de voorzorgmaatregelen bij gebruik en de contra-indicaties dezelfde als voor de preparaten die ethinylestradiol bevatten.

3.3.3. Wat besluit de jury?

Contraceptie kan worden voorgeschreven zolang vrouwen vruchtbaar zijn, maar rekening dient te worden gehouden met individuele risicofactoren en wensen.

In de praktijk, vanaf de leeftijd van 35 jaar, zal de keuze van het contraceptivum afhangen van de cardiovasculaire risicofactoren (BMI > 35, tabaksgebruik (> 15 sigaretten), AHT, antecedenten van ischemische cardiopathie, ...).
(GRADE C, sterke aanbeveling)

3.4. Wat zijn de klinisch relevante medicamenteuze of andere interacties met de verschillende hormonale contraceptiva?

3.4.1. Wat zegt de literatuur?

Zes richtlijnen vermelden interacties tussen geneesmiddelen en hormonale contraceptiva. Over het algemeen komen ze overeen met de aanbevelingen hoewel er enkele inconsistenties zijn over welke dosis COC zou moeten worden gebruikt wanneer men enzym-inducerende medicijnen neemt (Grade C). Domus Medica 2012 beveelt aan om een COC te gebruiken die minstens 30 µg ethinylestradiol bevat samen met bijkomende contraceptie, terwijl de specifieke richtlijn over geneesmiddeleninteracties van FSRH (FSRH 2012 Drugs) adviseert om de dosis COC te verhogen tot minstens 50 µg ethinylestradiol (maximum 70 µg) en om een uitgebreid of tricyclisch regime te gebruiken met een pilvrij interval van 4 dagen. (Good Practice Point)

De doeltreffendheid van progestageen alleen-contraceptiva vermindert niet door gelijktijdig gebruik van medicatie (met inbegrip van antibiotica en leverenzym-inducerende medicijnen). (Grade C)

Vrouwen die een behandeling met lamotrigine ondergaan, moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat, omwille van het risico van een verminderde controle van de aanvallen bij het gebruik van COC's en de kans op toxiciteit in de hormoonvrije week, de risico's van het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva de voordelen ervan zouden kunnen tenietdoen. (Grade C)

Ulipristal wordt niet aanbevolen voor vrouwen die enzyminducerende medicijnen gebruiken of medicijnen die de pH van de maag verhogen, of die deze hebben genomen binnen de laatste 28 dagen.

(Grade C) (Men zou moeten worden aangeraden om 3 mg levonorgestrel te gebruiken, of beter nog: een koperen IUD als noodcontraceptie te gebruiken.) Ulipristal kan tevens de doeltreffendheid van hormonale contraceptiva verminderen. Bijkomende voorzorgsmaatregelen worden geadviseerd gedurende 14 dagen na het nemen van ulipristal (9 dagen bij gebruik van POP's, 16 dagen voor oestrogeenvaleraat/diënogest pil). (FSRH 2012)

3.4.2. Wat zegt de deskundige?

Tabel 9. Klinische implicatie van medicamenteuze interacties met de verschillende hormonale contraceptiva

	Oestroprogestageen Oraal/transdermaal/ vaginaal	POP oraal	Injecteer- baar	Implantaat	Levonorgestrel-IUS	Cu-IUD
Antiretroviraal					Start - Voortzetting	Start – Voortzetting
NRTI	1	1	1	1	2/3 2	2/3 2
NNRTI	2	2	1	2	2/3 2	2/3 2
PI die ritonavir versterkt	3	3	1	2	2/3 2	2/3 2
Anti-epileptica						
– Fenytoïne, Carbamazepine, Barbituraten, Primidon, Topiramaat, Oxcarbazepine	3	3	2	3	1	1
– Lamotrigine	3	1	1	1	1	1
Antibiotica						
– Breedspectrum AB	1	1	1	1	1	1
– Schimmelwerend	1	1	1	1	1	1
– Antiparasitair	1	1	1	1	1	1
– Rifampicine of rifabutine	3	3	1	2	1	1

(UKMEC 2009, UK medical eligibility criteria for contraceptive use 2010)

Categorie 1: geen beperking wat betreft de voorgestelde contraceptieve methode

Categorie 2: voordelen doen mogelijke risico's teniet

Categorie 3: mogelijke risico's zijn groter dan de voordelen

Categorie 4: de gelopen risico's zijn onaanvaardbaar

Canadese consensus over contraceptie (Black 2004a):

Tabel 10. Medicamenteuze interacties van orale contraceptiva

Geneesmiddelen die de werking van de OC kunnen teniet doen	Geneesmiddelen die de werking van de orale contraceptiva kunnen versterken	Geneesmiddelen waarvan de klaring kan worden vermindert door de orale contraceptiva
Carbamazepine	Acetaminofeen	Amitriptyline
Griseofulvine	Erythromycine	Cafeïne
Oxcarbapazine	Fluoxetine	Cyclosporine
Fenobarbital	Fluconazol	Diazepam
Fenytoïne	Fluvoxamine	Imipramine
Primidon	Pompelmoessap	Fenytoïne
Rifampicine	Nefazodon	Selegiline
Ritonavir	Vitamine C	Theofylline
Sint-janskruid		
Topiramaat		

In de praktijk (FSRH 2012 Drug interactions): altijd de patiënte ondervragen over de medicatie, remedies, planten die zij gebruiken om eventuele interacties te bepalen.

- Men moet elke patiënte die enzyminduceerders gebruikt, adviseren om een contraceptieve methode te gebruiken die niet wordt beïnvloed door enzyminduceerders (condoom, progestatief IM, IUD indien langdurig gebruik van enzyminduceerders). De enzymatische activiteit van de lever wordt opnieuw normaal 28 dagen na het stopzetten van de induceerders, men moet dus bijkomende contraceptieve voorzorgen voortzetten gedurende 28 dagen. De patiënte kan eveneens de dosis van de COC verhogen tot een minimum van 50 µg en een maximum van 70 µg ethinylestradiol en ofwel een non stop-regime gebruiken, ofwel een regime van 21 dagen met 4 dagen waarop de pillen worden stopgezet. Het gebruik van 2 ringen/cycli of 2 pleisters/week wordt niet aanbevolen.
- Ulipristalacetaat kan niet worden gebruikt bij patiëntes die enzyminduceerders gebruiken of die deze hebben genomen tijdens de laatste 28 dagen.
- Ulipristalacetaat kan niet worden gebruikt bij patiëntes die geneesmiddelen nemen die de pH van de maag beïnvloeden (anti-acida, H₂-antagonisten, protonpompremmers).
- Geneesmiddelen die de darmabsorptie beïnvloeden zoals orlistat, kunnen, door het veroorzaken van diarree, de resorptie van de orale hormonale contraceptiva verminderen en dus ook hun doeltreffendheid verminderen.
- De WGO evenals de Engelse en Amerikaanse aanbevelingen nemen niet langer de noodzaak van bijkomende contraceptieve voorzorgsmaatregelen in overweging bij het gecombineerde gebruik van een CHC en antibiotica aangezien antibiotica geen enzyminduceerders zijn (met uitzondering van rifampicine, rifabutine).
- Het effect van lamotrigine kan verminderen door de CHC, dus deze producten worden niet aanbevolen voor patiëntes die met lamotrigine worden behandeld gezien het risico van convulsies.
- Griseofulvine wordt niet meer beschouwd als een klinisch relevante enzyminduceerder.
- Het effect van sint-janskruid (*Hypericum*, gebruikt als antidepressivum) is omstreden: er bestaan zowel studies die de inductie van cytochroom P450 aantonen, als studies die het ontbreken van dit effect aantonen (Henderson 2002, Pfrunder 2003).
- Er bestaan zeldzame oudere studies (gerandomiseerd, open, cross over) die erop lijken te wijzen dat pompelmoes de metabole afbraak van ethinylestradiol kan remmen en zo de biologische beschikbaarheid ervan kan verhogen (Weber 1996).
- Ulipristalacetaat interageert met de progesteronreceptor en kan dus de werking van contraceptiva die een progestatief bevatten, beïnvloeden en zo hun werking verminderen. Het is dus aanbevolen om bij patiëntes die hormonale contraceptie gebruiken en die ulipristalacetaat hebben genomen een bijkomende contraceptieve methode te gebruiken (condoom) tot de menstruele bloeding opnieuw optreedt.

3.4.3. Wat besluit de jury?

De jury onthoudt dat er een aantal klinisch relevante medicamenteuze of andere interacties met de verschillende hormonale contraceptiva bestaan:

- Antibiotica die geen enzyminduceerders zijn, vormen geen probleem tenzij ze braken en/of diarree veroorzaken
- Rifampicine en rifabutine (enzyminductie).
- Enzyminduceerders: anti-epileptica met uitzondering van valproïnezuur
- Proteaseremmers
- Geneesmiddelen die de pH van de maag beïnvloeden
- Geneesmiddelen die de absorptie in de darm beïnvloeden (orlistat)
- Lamotrigine
- Ulipristal
- Sint-janskruid

Op basis van de huidige evidentie wordt aangeraden om

- CHC, POP, implantaat en prikpil te vermijden bij gebruik van anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, primidon, topiramaat, oxcarbazepine) met uitzondering van valproïnezuur
- CHC te vermijden bij gebruik van protease inhibitoren of lamotrigine.

De interactie tussen antibiotica en hormonale anticonceptie wordt niet langer als klinisch relevant beschouwd, met uitzondering van rifampicine en rifabutine (enzyminductoren). Wel moet rekening gehouden worden met eventueel pilfalen door braken en/of diarree. Zie daarvoor het desbetreffende hoofdstuk.

Voorzichtigheid is geboden in geval van gebruik van geneesmiddelen die de pH van de maag beïnvloeden, of geneesmiddelen die de intestinale absorptie kunnen belemmeren (bijv. orlistat).

De interactie met Sint-Janskruid en pomelmoes is controversieel, maar blijft beschouwd als zijnde klinisch significant.

In geval van noodanticonceptie moet men zich ervan bewust zijn dat ulipristal acetaat interageert met progesteronreceptoren en zodoende de doeltreffendheid van orale anticonceptie kan verlagen. Een bijkomende anticonceptie onder vorm van condoomgebruik is in deze gevallen aan te raden tot aan de maandstonden.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Bovendien beveelt de jury altijd aan om zich te informeren bijvoorbeeld in het voorschriftencompendium wat betreft de mogelijke interacties met nieuwe specialiteiten.

3.5. Is het aangeraden om systematisch de bloeddruk, de bloedlipiden (cholesterolemie) en de glykemie te meten voordat hormonale contraceptie wordt voorgeschreven?

3.5.1. Wat zegt de literatuur?

* Initiële beoordelingen (FSRH 2012)

- Professionele zorgverleners moeten een gedetailleerde voorgeschiedenis vragen aan vrouwen die CHC vragen en moeten de voorgeschiedenis minstens jaarlijks controleren. De voorgeschiedenis moet medische aandoeningen zoals migraine, gebruik van geneesmiddelen, familiale voorgeschiedenis, en factoren i.v.m. levenswijze zoals tabaksgebruik, omvatten. (Good Practice Point)
- De bloeddruk moet worden geregistreerd voor alle vrouwen vooraleer voor de eerste maal een CHC wordt voorgeschreven. (Grade C)

- De Body mass index (BMI) moet worden geregistreerd voor alle vrouwen vooraleer de eerste maal een CHC wordt voorgeschreven. (Good Practice Point)

3.5.2. Wat zegt de deskundige?

3.5.2.1. Franse aanbevelingen (Afsaps, ANAES, INPES 2004)

3.5.2.1.1. Klinisch onderzoek

Bepaling van het gewicht, de grootte, het berekenen van de BMI, meten van de arteriële bloeddruk evenals een gynaecologisch onderzoek worden aanbevolen tijdens de eerste raadpleging. Het gynaecologisch onderzoek echter kan uitgelegd en gepland worden tijdens een latere raadpleging, in het bijzonder als het om een adolescente gaat.

3.5.2.1.2. Laboratoriumtesten

Wanneer een hormonale methode wordt overwogen, kan, voor een vrouw zonder persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van metabole of trombo-embolische aandoening, die niet rookt en voor wie de resultaten van het klinisch onderzoek normaal zijn, de eerste biologische balans worden opgesteld binnen de 3 tot 6 maanden na de start met de contraceptie (zelfs met CHC). Indien deze niet werd opgesteld, moet dit niet leiden tot een uitstel van het voorschrijven van een hormonale contraceptie. Dit onderzoek omvat het bepalen van het totaal cholesterol, triglyceriden en nuchtere glykemie. De balans moet elke 5 jaar worden herzien. Een hemostasebalans is niet noodzakelijk. In geval van familiale voorgeschiedenis van hyperlipidemie, is het absoluut noodzakelijk om de biologische balans te vragen vooraleer wordt gestart met enige hormonale contraceptie en tussen 3 en 6 maanden na het starten met de hormonale contraceptie.

3.5.2.2. Angelsaksische aanbevelingen en aanbevelingen van de WGO (WHO 2009, FFPRH 2002, FFPRH 2006)

3.5.2.2.1. Klinisch onderzoek

Vooraleer te starten met hormonale contraceptie is het meten van de bloeddruk essentieel en verplicht in alle omstandigheden voor een veilig en doeltreffend gebruik van CHC. Wat injecteerbare of implanteerbare POP's betreft, indien de risico's van mortaliteit/morbiditeit die samenhangen met zwangerschap heel hoog zijn, kan men niet weigeren om deze hormonale methoden (POP, injecteerbaar, implantaat) voor te schrijven omdat de arteriële bloeddruk niet werd gemeten.

3.5.2.2.2. Laboratoriumtesten

Routine laboratoriumtesten dragen niet substantieel bij tot een veilig en doeltreffend gebruik van hormonale contraceptiva voor vrouwen waarvan wordt uitgegaan dat ze in goede gezondheid verkeren. Patiëntes met een bekend medisch probleem kunnen bijkomende onderzoeken nodig hebben.

3.5.2.2.3. Frequenties van de consultaties

Een voorschrift van een jaar kan worden gegeven bij het starten met hormonale contraceptie en tijdens de latere bezoeken in functie van de behoeften van de patiënte. Beperkingen op het vlak van voorschrijven kan verantwoordelijk zijn voor stopzetten van de contraceptie en niet gewenste zwangerschappen.

Een opvolgingscontact 3 maanden na het starten met een CHC, POP heeft voordelen. Raadpleging wordt aangeraden indien een bijwerking optreedt of indien de patiënte wil overschakelen op een andere contraceptieve methode.

3.5.2.3. In de klinische praktijk

Het meten van de bloeddruk is onontbeerlijk bij het voorschrijven van hormonale contraceptie. Wat de biologische onderzoeken betreft, hangt de houding van de arts af van de school die hij volgt, An-

gelsaksisch of Frans. Uit geen enkele studie bleek dat, bij de keuze van een contraceptivum, het bepalen van de concentraties van biologische bloedlipiden en glykemie bij een patiënte zonder risico leidde tot een daling van het risico van arterieel trombotisch incident. Daarentegen werd aangetoond dat het aandringen op maatregelen inzake hygiëne en voeding leidde tot een daling van het cardiovasculaire risico bij de vrouw (klasse I, niveau van bewijskracht B) (Mosca 2011).

NB: klasse 1 = de interventie is doeltreffend en nuttig, niveau B: beperkte bewijskracht op basis van gerandomiseerde studies of andere niet-gerandomiseerde studies.

3.5.3. Wat besluit de jury?

De risicofactoren moeten worden beoordeeld (tabaksgebruik, obesitas, familiale antecedenten, migraine, ...).

De arteriële bloeddruk dient te worden gemeten tijdens de eerste consultatie en later opnieuw geëvalueerd. Indien nodig kunnen deze hormonale methoden worden voorgeschreven, ook zonder het meten van de bloeddruk. Wel moet de bloeddruk daarna zo snel mogelijk worden gemeten.

Bloedlipiden en glycemie moeten niet systematisch gecontroleerd worden.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

4. Veiligheid van hormonale contraceptie

Veiligheid van hormonale contraceptie (kankers)

4.1. Wat is het risico op gynaecologische of andere kankers verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1.1. Borstkanker

4.1.1.1.1. Algemeen

Individuele studies geven geen eenduidige resultaten voor wat betreft het risico op borstkanker door gebruik van orale contraceptiva. Vroege studies (hogere doses oestrogenen, eerste generatie progestagenen) lijken geen effect te tonen terwijl meer recente studies eerder wel een lichte verhoging van het borstkankerrisico lijken aan te tonen (met lagere concentraties oestrogenen, 2^e en 3^e generatie progestagenen, maar een vroeger en langduriger gebruik).

Een 15 jaar oude meta-analyse van observationele studies vond een beperkt verhoogd risico op borstkanker onder actuele gebruikers van de combinatiepil. Dit verhoogde risico bleef aanwezig tot 10 jaar na stoppen van het gebruik. Het risico leek toe te nemen met toenemende duur van inname (zwakke trend: $p = 0,05$). Er bleek geen associatie te zijn tussen de leeftijd van starten en het risico op borstkanker, al bleek het risico wel het hoogst bij degenen die startten met de pil voor 20 jaar (RR 1,22; geen statistiek gerapporteerd). (WHO 1996)

Een grote meta-analyse van observationele studies stelde een verhoogd risico vast op borstkanker bij vrouwen jonger dan 50 jaar die eerder de pil gebruikten t.o.v. hen die nooit de pil gebruikten. De onderzoekers stellen vast dat het risico toeneemt wanneer de pil gebruikt werd voor de eerste voldragen zwangerschap; zeker bij gebruik van meer dan 4 jaar voor deze eerste zwangerschap. De gegevens in deze meta-analyse staan niet of onvoldoende toe verder te differentiëren tussen duur van gebruik, tijd sinds laatste gebruik of hormoonsamenstelling van de gebruikte pil (Kahlenborn 2006). Alle studies vonden plaats tussen 1980 en 2000, een periode waar het pilgebruik te vergelijken valt met het huidige gebruik (lagere dosissen oestrogenen, maar vroegere start, langduriger gebruik).

De grote cohortstudie van Hannaford toonde geen significante verschillen tussen pilgebruiksters en niet-gebruiksters voor wat betreft het risico op borstkanker. Er tekende zich eveneens geen verband af met duur van gebruik of tijd sinds laatste gebruik (Hannaford 2007 en 2010).

Een recente meta-analyse van 12 studies (Nelson 2012) evalueert het risico van borstkanker bij vrouwen van 40-49 jaar en vindt geen associatie tussen voorgaand pilgebruik en borstkanker. Wanneer data van een screeningsprogramma voor borstkanker worden geanalyseerd, vind men wel een associatie tussen huidig pilgebruik en borstkanker, in vergelijking met vroeger gebruik of nooit gebruik (Nelson 2012).

Conclusie

Het Royal College of General Practitioners van het FSRH stelt dat er mogelijks een licht verhoogd risico op borstkanker is t.g.v. pilgebruik, maar dat dit verdwijnt 10 jaar na stoppen van het gebruik. Zij baseren zich echter op een meta-analyse van in de jaren '90 en vermelden de meta-analyse van Hannaford (2007) niet, die geen verhoogd risico op borstkanker lijkt aan te tonen (FSRH 2010 40+). Een licht verhoogd risico op vroegtijdige borstkanker met de pil lijkt echter toch niet uit te sluiten op basis van alle bovenstaande gegevens.

GRADE

Borstkankerrisico is toegenomen bij (actueel) gebruik van hormonale contraceptie (GRADE C (very low))

4.1.1.1.2. Vrouwen met een positieve familiale anamnese van borstkanker

Voor vrouwen met een positieve familiale anamnese van borstkanker is er geen contra-indicatie voor deze middelen. Verschillende observationele onderzoeken hebben aangetoond dat er geen verschil is in kankerincidentie tussen vrouwen met een positieve anamnese voor borstkanker die de pil gebruikten en zij die dit niet deden (UKMEC). Dit wordt bevestigd door een recente systematische review (op basis van 10 observationele studies en één grote meta-analyse) (Gaffield 2009a).

Dit verschilt voor vrouwen die gekende draagster zijn van mutaties in BRCA1 en/of BRCA2. Verschillende observationele studies lijken te wijzen op een verhoogd borstkankerrisico wanneer deze vrouwen orale contraceptiva gebruiken; deze studies geven geen eenduidig beeld en spreken elkaar soms tegen (op vlak van mutatie, duur van blootstelling, leeftijd van beginnen met hormonale contraceptie) (Narod 2002 en Haile 2006).

Een recente meta-analyse van observationele studies vindt echter geen verhoogd risico op borstkanker bij patiënten met deze mutaties en pilgebruik, ook niet bij langdurig gebruik of gebruik voor de leeftijd van 20 jaar. Wel vonden de auteurs een verhoogd risico met de oudere preparaten met een hogere dosis oestrogeen dan degene die nu beschikbaar is. Bovendien vonden zij ook een gunstig effect van pilgebruik op de incidentie van ovariumkanker bij vrouwen met deze mutaties (Iodice 2010).

Gezien de onduidelijkheid hierover, blijven oestroprogestatieve associaties in de ogen van velen relatief tegenaangewezen bij draagsters van BRCA1 en BRCA2-mutaties (UKMEC 2009).

GRADE

Borstkankerrisico is toegenomen bij draagsters van BRCA-mutatie en gebruik van COC (GRADE C (very low))

4.1.1.1.3. Progestageen alleen

Een meta-analyse van observationele studies toont een vergelijkbare trend met POP's als met combinatiepillen: licht verhoogd borstkankerrisico tot 10 jaar na gebruik, erna niet meer. De verhoging van het borstkankerrisico was niet statistisch significant; veel studies waren underpowered doordat slechts een klein deel van de onderzochte vrouwen de minipil nam (CKS POM, WHO 1996). Sommige bronnen rapporteren deze bevindingen als een mogelijks licht verhoogd borstkankerrisico (CKS POM), terwijl anderen zonder meer stellen dat er geen verhoogd borstkankerrisico is met POP's (FSRH 2009 POP, FSRH 2010 40+).

De grote meta-analyse van observationele studies van de WHO (zie eerder) toont geen toename van het borstkankerrisico onder gebruikers van de prikpil (die echter slechts een beperkt deel van de studiepopulatie uitmaken) (WHO 1996).

GRADE

Borstkankerrisico is niet toegenomen bij gebruik van een progestageen-alleen pil (GRADE C (very low))

Borstkankerrisico is niet toegenomen bij gebruik van progestageen-alleen inspuitbaar (prikpil) (GRADE C (very low))

4.1.1.2. Cervixkanker

In een grote meta-analyse van observationele studies zag men dat het risico op cervixkanker toenam met de duur van het gebruik van orale contraceptiva ($p < 0,0001$), maar wel afnam in functie van de

duur sinds laatste inname ($p < 0,0001$). Pilgebruik gedurende minder dan 5 jaar is niet geassocieerd met een verhoogd risico op invasieve cervixkanker (RR:0,97; 95% BI: 0,90-1,04); bij gebruik van 5 jaar en meer wordt wel een toename van dit risico gezien (RR: 1,90; 95% BI: 1,69-2,13). Tien jaar na gebruik was het risico op invasieve cervixkanker niet meer verhoogd (ICESCC 2007). Cijfers voor carcinoma in situ waren vergelijkbaar, net als cijfers bij humaan papillomavirus (HPV)-positieve vrouwen. Er waren onvoldoende gegevens beschikbaar voor analyses in functie van de hormoonsamenstelling van de pillen.

In de grote cohortstudie van Hannaford (zie eerder) waren bij gebruiksters van orale contraceptiva zowel de incidentie als de mortaliteit van invasieve cervixkanker toegenomen, maar de verschillen met niet-gebruiksters waren niet significant. Ook hier werd een toename van het risico gezien met de duur van gebruik (significant verhoogd vanaf 8 jaar en meer) en een afname in functie van de duur sinds laatste gebruik (vanaf 15 jaar na gebruik) (Hannaford 2007 en 2010).

GRADE

Het risico op cervixkanker en het mortaliteitsrisico is toegenomen bij langdurig gebruik van CHC (GRADE C)

4.1.1.3. Endometriumkanker

Ook het risico op kanker van het baarmoederlichaam (de overgrote meerderheid van deze kankers is endometriumkanker) neemt af met gebruik van hormonale conceptie. De recentste gegevens hierover komen uit de publicaties van Hannaford. Deze toont zowel in het volledige cohort, als in het huisartsencohort een significante daling aan in de incidentie van deze kankers. Ook de mortaliteit tengevolge van baarmoederkanker is significant gedaald (net niet significant in het huisartsencohort) (Hannaford 2007 en 2010).

Deze resultaten stemmen overeen met de resultaten van een systematische review van case-control- en cohort studies, waarin een beschermend effect van oestroprogestatieve associaties wordt gevonden op het optreden van endometriumkanker (Mueck 2010).

Wegens gebrek aan gegevens kan geen uitspraak gedaan worden over preparaten die enkel progestageen bevatten.

GRADE

Het risico op endometriumkanker en het mortaliteitsrisico is lager bij gebruik van CHC (GRADE C)

4.1.1.4. Ovariumcarcinoom

Een meta-analyse van 45 observationele studies toont een verminderd risico op ovariumkanker onder gebruiksters van de pil versus niet-gebruiksters (RR 0,73; 95% BI: 0,70-0,76) (CGESOC 2008). De daling van het risico leek toe te nemen met de duur van het pilgebruik (p voor trend $< 0,00001$) en hield aan tot meer dan 15 jaar na stoppen van het gebruik.

Ook de studies van Hannaford tonen, zowel in het volledige cohort, als in het huisartsencohort een daling van de incidentie van en mortaliteit t.g.v. ovariumkanker (Hannaford 2007 en 2010). Ook hier neemt de incidentie verder af in functie van de duur van het anticonceptiegebruik. De verschillen tussen gebruiksters en niet-gebruiksters voor kankerincidentie blijven ook hier significant tot 15 jaar na stoppen van het gebruik.

Ook in een Europees prospectief observationeel onderzoek wordt dit beschermend effect gezien. Ook hier is het effect het grootst bij vrouwen die de pil gedurende meer dan 10 jaar gebruiken (Tsilidis 2011).

Hoewel ook hier dezelfde opmerkingen als boven (algemene kankerincidentie) te maken zijn, is de evidentie voor een beschermend effect van de pil tegen ovariumkanker toch groot. Dit effect lijkt toe te nemen met de duur van het pilgebruik en blijft lange tijd na het pilgebruik bestaan.

GRADE

Het risico op ovariumkanker en het mortaliteitsrisico is lager bij gebruik van CHC (GRADE B)

4.1.1.5. Colorectaal carcinoom

Een meta-analyse van observationele studies bevestigt eerdere gegevens in verband met een protectief effect van de pil op colorectale kanker: vrouwen die ooit de pil gebruikten hadden een significant lager risico op colorectale kanker dan vrouwen die nooit de pil gebruikten (RR: 0,82; 95% BI: 0,74-0,92). Duur van het gebruik leek geen invloed te hebben op het risico, maar vrouwen die recenter (minder dan tien jaar geleden) stopten met de pil vertoonden een grotere daling van het risico (RR: 0,46; 95% BI: 0,30-0,71) (Fernandez 2001).

Deze gegevens worden bevestigd in een meta-analyse van meer recente datum (Bosetti 2009).

De bevindingen van Hannaford wijzen in dezelfde richting: in het volledige cohort was de incidentie van en de mortaliteit ten gevolge van colorectale kanker lager onder pilgebruiksters dan onder niet-gebruiksters; in het huisartsencohort waren de verschillen echter niet significant (Hannaford 2007 en 2010).

GRADE

Het risico op colorectaal carcinoom en het mortaliteitsrisico is lager bij gebruik van CHC (GRADE C)

4.1.1.6. Leveraandoeningen

4.1.1.6.1. Hepatocellulair adenoma

Er zijn weinig gegevens over het risico op goedaardige leveraandoeningen en hormonale anticonceptie. Een systematische review (Cibula 2010) vond enkele (oude) case-controlstudies. Twee oude case-controlstudies uit de jaren '70 rapporteerden een verhoogd risico op hepatocellulair adenoma met orale anticonceptie versus geen gebruik. Een recentere case-controlstudie met lagere doses van orale anticonceptie vond geen significant verschil.

4.1.1.6.2. Focale nodulaire hyperplasie

Twee case-controlstudies suggereren een associatie tussen gebruik van orale anticonceptie en focale nodulaire hyperplasie bij langduriger gebruik (Cibula 2010).

We beschikken over onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen.

4.1.1.6.3. Hepato-biliaire kanker

Dezelfde systematische review identificeerde 1 meta-analyse van 12 case-controlstudies die het risico op hepatocellulair carcinoom evalueren. Een gepoold relatief risico is net niet significant verhoogd. Wanneer een recente Europese studie werd uitgesloten, werd er wel een significante associatie geobserveerd tussen OC gebruik en hepatocellulair carcinoom en verminderde de heterogeniteit.

De grote Britse cohortstudie van Hannaford kon geen significant verband aantonen tussen het gebruik van hormonale contraceptie en kanker van de lever of de galblaas.

GRADE

Het aantal benigne levertumoren neemt toe bij gebruik van CHC?

Het risico op hepatocellulair carcinoom neemt toe bij gebruik van CHC?

(GRADE C (very low) (insufficient evidence))

4.1.1.7. Algemeen kankerrisico

Een zeer grote langlopende Britse cohortstudie met meer dan 45.000 deelnemers en meer dan 1.000.000 geobserveerde vrouwenjaren (Hannafoord 2007) geeft ons hierover meer informatie. Tussen 1968 en 1996 werden deze vrouwen intensief geobserveerd door hun huisarts; een groot deel van de vrouwen werd daarna nog verder, minder intensief, gevolgd in de databases van de National Health Services tot 2004. De auteurs rapporteren zowel de gegevens van het "huisartsen-cohort" (minder langdurige follow up, maar gedetailleerdere informatie) als die van het hele cohort (langere follow up, maar minder gedetailleerde informatie). In het gehele cohort was de algemene kankerincidentie significant lager onder vrouwen die ooit de pil gebruikten, vergeleken met vrouwen die nooit de pil namen (RR: 0,88; 95% BI: 0,83-0,94); in het huisartsen-cohort was het verschil niet significant. Gemiddeld namen de vrouwen in deze studie de pil gedurende 44 maanden. Het risico op kanker was wel verhoogd bij langdurig gebruik (RR voor gebruik gedurende 8 jaar of meer (versus geen gebruik): 1,22; 95% BI: 1,07- 1,39). 75% van de gebruikte pillen in de studie bevatten 50 µg oestrogeen; 3% waren progesteron only pillen. Aangezien één vrouw vaak gedurende haar leven verschillende pillen met een verschillende oestrogeendosis innam, was subgroepenanalyse volgens pil samenstelling onmogelijk.

Recent werden ook mortaliteitsgegevens uit deze studie (met verlengde follow up tot 2007) gepubliceerd. Deze bevestigt bovenstaande gegevens: in het volledige cohort was de mortaliteit t.g.v. kanker lager in de groep die ooit hormonale contraceptie gebruikte, vergeleken met vrouwen die nooit de pil gebruikten (RR: 0,85; 95% BI: 0,78-0,93); opnieuw was het verschil niet significant in het huisartsen-cohort (Hannafoord 2010).

Aangezien kankerincidentie en pilgebruik verschillen van land tot land, dienen deze resultaten met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Het huidige pilgebruik is ook gewijzigd: met een shift naar enerzijds lagere dosissen hormonen, maar anderzijds naar een vroegere start en dus langduriger pilgebruik. De effecten hiervan op kankerincidentie zijn niet gekend.

GRADE

Het algemeen kankerrisico en het mortaliteitsrisico zijn gedaald bij gebruik van hormonale contraceptie

(GRADE C (very low))

4.1.1.8. Besluit

Pilgebruik gaat gepaard met een gedaald risico op ovariumkanker, endometriumkanker en colorectale kanker (zie hogerop).

Het risico op cervixkanker is echter verhoogd (zie hogerop) en ook het risico op borstkanker zou licht kunnen toenemen (zie hogerop).

Het netto-effect op de incidentie van alle kankers lijkt echter positief.

4.1.2. Wat zegt de deskundige?

4.1.2.1. Borstkanker

4.1.2.1.1. Oestroprogestatieve contraceptie en borstkanker

Een meta-analyse van observationele studies uit 2006 (WHO 2006) stelde een licht verhoogd risico van borstkanker vast bij huidige gebruiksters van de oestroprogestatieve pil. Dit verhoogde risico blijft bestaan tot 10 jaar na het stopzetten van het gebruik van deze medicatie. Deze lichte verhoging van het risico stijgt met de duur van het gebruik. Er is geen verband tussen de leeftijd waarop wordt gestart met de pil en het risico van borstkanker, zelfs al is dit risico hoger bij patiënten die met het nemen van hormonale contraceptie gestart zijn voor de leeftijd van 20 jaar. Een andere meta-analyse uit 2006 (Kahlenborn 2006) stelt eveneens een verhoogd risico van borstkanker vast bij vrouwen jon-

ger dan 50 jaar die de pil hebben genomen wanneer ze werden vergeleken met een populatie vrouwen die de pil nooit hebben genomen. Volgens deze studie verhoogt dit risico wanneer de pil wordt genomen voor de eerste voldragen zwangerschap, vooral indien werd gestart met het gebruik van de pil meer dan 4 jaar voor deze eerste zwangerschap. De gegevens van deze meta-analyse laten niet toe om een onderscheid te maken tussen duur van gebruik en de samenstelling van de verschillende pillen. De grote cohortstudie van Hannaford toonde geen significante verschillen tussen pilgebruikers en niet-pilgebruikers voor wat betreft het risico van borstkanker (RR 0,98, 95% BI: 0,87 tot 1,10). Volgens Hannaford lijkt er geen enkele aanwijzing te zijn voor een verband tussen de duur van gebruik of de tijd sinds laatste gebruik (Hannaford 2007 en 2010). Een recente meta-analyse van 12 studies (Nelson 2012) evalueert het risico van borstkanker bij vrouwen van 40 tot 49 jaar. Deze studie toont dat er geen verband is tussen voorgaand pilgebruik en borstkanker. Wanneer data van het screeningsprogramma voor borstkanker worden geanalyseerd, vindt men wel een associatie tussen huidig pilgebruik en borstkanker in vergelijking met vroeger gebruik of nooit gebruik. De gegevens van de Royal College of General Practitioners van de FSRH stellen een licht verhoogd risico van borstkanker vast ingevolge het nemen van de pil maar dit risico verdwijnt 10 jaar na het stopzetten van de pil. In deze gegevens waren de gegevens uit de studie van Hannaford niet opgenomen.

4.1.2.1.2. Bijzonder geval van familiale antecedenten en mutaties in BRCA1 en BRCA2

4.1.2.1.2.1. Familiale antecedenten

Vrouwen met een positieve familiale voorgeschiedenis van borstkanker zijn niet gecontra-indiceerd voor het nemen van oestroprogestatieve hormonale contraceptiva. Verschillende observationele studies toonden aan dat er geen verschil in incidentie van borstkanker is tussen vrouwen met een positieve voorgeschiedenis en zij die geen positieve antecedenten hadden (UKMEC). Dit wordt bevestigd door een recente systematische review gebaseerd op 10 grote observationele studies en een grote meta-analyse (Gaffield 2009a).

4.1.2.1.2.2. Mutatie in BRCA1 en BRCA2

Verschillende observationele studies lijken te wijzen op een verhoogd risico van borstkanker wanneer patiënten met een mutatie oestroprogestatieve contraceptie gebruiken. Echter, deze studies spreken elkaar vaak tegen. De twee voornaamste studies zijn die van Narod (2002) en die van Haile (2006). Volgens Narod is het risico voor BRCA1 = OR 1,2; 95% BI: 1,02 tot 1,4 en voor BRCA2 (maar Narod vermeldt dat het cohort erg klein is) = OR 0,94; 95% BI: 0,72 tot 1,24. Wanneer de contraceptie gedurende meer dan 5 jaar wordt gebruikt: OR voor BRCA1 is 1,33; 95% BI: 1,11 tot 1,6. Voor gebruik van meer dan 5 jaar vindt hij een verhoogd risico voornamelijk in de BRCA2-groep: OR 2,06; 95% BI: 1,08 tot 3,94. Een recente meta-analyse van observationele studies vond geen verhoogd risico van borstkanker bij patiënten die drager waren van een genetische mutatie, zelfs in geval van langdurig gebruik. Nochtans wordt door de meeste organisaties die patiënten opvolgen die drager zijn van mutaties, voorzichtigheid aangeraden. Dit is het geval voor de aanbevelingen van het NCCN (National Comprehensive Cancer Network) of voor de Franse aanbevelingen voor de FAR (femmes à haut risque) van het Institut Curie: geen langdurig gebruik van hormonale contraceptie bij patiënten die drager zijn van een mutatie in BRCA1 en BRCA2. Zowel het NCCN als de Franse groepen van het Institut Curie bevelen aan om geen hormonale contraceptie te gebruiken, met uitzondering van IUS met progesteron na 40 jaar. Het is uiterst moeilijk om studies met voldoende statistische power te vinden.

4.1.2.1.3. Contraceptie op basis van een progestageen-alleen

Een meta-analyse van observationele studies (WHO 1996) toont een vergelijkbare tendens aan voor minipillen en oestroprogestatieve pillen, nl. een licht verhoogd risico van borstkanker tot 10 jaar na stopzetting van het gebruik. Dit risico hangt niet samen met een statistisch significante verhoging maar men stelt een gebrek aan statistische power vast bij de meeste studies.

4.1.2.1.4. Spiraaltje met progesteron

Verschillende studies stelden geen verhoogd risico vast van recidief bij vrouwen die borstkanker hebben gehad en ook geen verhoging van de incidentie bij primaire preventie voor vrouwen die geen borstkanker hebben gehad. Een Belgische studie gepubliceerd in *Fertility Sterility* (Trinh 2008) toonde echter een lichte verhoging aan van het risico van recidief. Volgens de gegevens uit de literatuur veroorzaakt het spiraaltje met progesteron over het algemeen geen verhoging van het risico van borstkanker. Na borstkanker moet dit worden besproken in functie van het histologische kankertype, de duur van gebruik en eventuele niet aangetoonde interacties met een hormonale therapie.

4.1.2.2. Baarmoederhalskanker

De cohortstudie van Hannaford wijst op een verhoging van zowel de incidentie als de mortaliteit van baarmoederhalskanker bij vrouwen die gebruik maakten van een oestroprogestatief contraceptivum (RR 1,33; 95% BI: 0,92 tot 1,91). Deze gegevens hebben betrekking op de totaliteit van het cohort. In het eerste cohort opgevolgd door huisartsen = RR 1,49; 95% BI: 0,97 tot 2,28. Een verhoging van het risico werd vastgesteld met een langere duur van gebruik, sterke toename vanaf 8 jaar gebruik. Men stelt eveneens een daling van het risico vast in functie van het aantal jaren stopzetting sinds het laatste gebruik (Hannaford 2007 en 2010). Gelijkaardige resultaten werden vastgesteld in een meta-analyse van observationele studies (ICESCC 2007). Deze meta-analyse stelt een verhoging vast van het risico van baarmoederkanker die samenhangt met de duur van het gebruik van de oestroprogestatieve contraceptiva en een daling in functie van de datum van stopzetting. Gebruik van oestroprogestatieve hormonale contraceptie gedurende minder dan 5 jaar wordt niet geassocieerd met een verhoogd risico van baarmoederhalskanker. Daarentegen wordt een inname van meer dan 5 jaar geassocieerd met een relatief risico (RR 1,9; 95% BI: 1,69 tot 2,13). Tien jaar na stopzetting van het gebruik is er geen verhoogd risico meer.

4.1.2.3. Kanker van het baarmoederslijmvlies (endometrium)

Het risico van baarmoederkanker en de meerderheid van de baarmoederkankers zijn kankers van het baarmoederslijmvlies. Voor de carcino-sarcomen en de sarcomen zijn er weinig gegevens te vinden in de literatuur. Het risico van endometriumkanker neemt af met het gebruik van oestroprogestatieve contraceptie. De meest recente gegevens in de literatuur komen uit de publicaties van Hannaford (2007 en 2010). In het volledige cohort, net zoals in het huisartsen cohort, stelt men een significante daling vast van de incidentie van endometriumkankers ingevolge het gebruik van oestroprogestatieve contraceptie. De mortaliteit door endometriumkanker is eveneens op een statistisch significante manier verlaagd. Deze resultaten komen overeen met de resultaten van een systematische review van case-control studies en cohort studies (Mueck 2010). In de literatuur treft men zeer weinig gegevens aan voor contraceptiva op basis van uitsluitend progestativa en de weinige gegevens lijken te wijzen op een daling van de incidentie voor het spiraaltje met progesteron.

4.1.2.4. Eierstokkanker

Een meta-analyse van 45 observationele studies toont een verlaagd risico van eierstokkanker aan bij patiëntes die een oestroprogestatieve pil innemen in vergelijking met de niet-gebruiksters (RR 0,73; 95% BI: 0,7 tot 0,76) (CGESOC 2008). De daling van het risico van eierstokkanker wordt versterkt met de duur van het gebruik van de contraceptiva en houdt aan tot 15 jaar na stopzetting van het gebruik. De publicaties van Hannaford (2007 en 2010) bevestigen deze tendens (RR 0,54; 95% BI: 0,4 tot 0,7). Ook daar blijft de incidentie dalen in functie van de duur van het gebruik van het contraceptivum. De verschillen blijven statistisch significant tussen de gebruiksters en de niet-gebruiksters tot 15 jaar na stopzetting van de contraceptie. Een recente prospectieve observationele studie (Tsilidis 2011) bevestigt dit beschermende effect van de pil. Deze daling in incidentie van eierstokkanker lijkt ook aanwezig bij patiëntes die drager zijn van de mutatie in BRCA1 en BRCA2.

4.1.2.5. Colorectale kanker

Een meta-analyse van observationele studies bevestigde onlangs de voorgaande gegevens waarin een beschermend effect werd aangetoond van het gebruik van de oestroprogestatieve pil tegen colorectale kanker (Bosetti 2009). Vrouwen die de pil namen vertonen een verlaagd risico van colorectale kanker in vergelijking met vrouwen die nooit de pil namen (RR 0,82; 95% BI: 0,74 tot 0,92). De gebruiksduur lijkt geen invloed te hebben op dit risico maar vrouwen die de pil recenter hebben stopgezet (minder dan 10 jaar) vertonen een grote vermindering van het risico van colorectale kanker volgens Fernandez (RR 0,46; 95% BI: 0,30 tot 0,71).

4.1.2.6. Hepatocellulair carcinoom en galblaaskanker

De databank wordt vertegenwoordigd door de Britse cohortstudie van Hannaford en er werd geen significant verband aangetoond tussen het gebruik van een oestroprogestatief contraceptivum en lever- of galblaaskanker. Bij de andere gegevens uit de literatuur, die trouwens zeldzaam zijn, bevindt zich een meta-analyse van 12 case-controlstudies (Cibula 2010) die een gepoold niet verhoogd risico aantoonde. Daarentegen, na uitsluiting van een Europese studie, werd een significant positief verband vastgesteld tussen het nemen van contraceptie en het optreden van lever- en galblaaskanker.

4.1.2.7. Huidmelanomen

In de loop van de laatste 20 jaar was de rol van hormonale contraceptiva in de etiologie en de verhoging van het risico van huidmelanomen erg omstreven. De eerste studies, die case-controlstudies waren, toonden geen verhoging van het risico noch een verband tussen het nemen van contraceptiva en melanoom aan. De studie van Koomen (2009), een case-controlstudie, toont daarentegen een statistisch significant verband aan tussen het nemen van orale contraceptie en het optreden van melanoom. De geringe power van deze studies laat momenteel echter niet toe om hieruit conclusies te trekken.

4.1.2.8. Schildklierkanker

Er is niet veel in de literatuur te vinden. Er bestaat een grote prospectieve cohortstudie US NIH AARP diet and health study (Schonfeld 2011) die 312 gevallen van schildklierkanker heeft onderzocht bij 187.865 vrouwen. Deze studie toont een daling van het risico van schildklierkanker aan bij gebruikers van orale contraceptiva gedurende 10 jaar (RR 0,48; 95% BI: 0,28 tot 0,84) ($p=0,01$).

4.1.2.9. Conclusie

Tabel 11. Overzichtstabel

Type kanker	Type studie	Resultaten
Borstkanker	Hannaford, 2007 Cohortstudie Kahlenborn, 2006 Meta-analyse Nelson, 2012 Meta-analyse	Full cohort – RR: 0,98 (95% BI: 0,87-1,10) GP cohort – RR: 1,02 (95% BI: 0,88-1,2) RR: 1,19 (95% BI: 1,09-1,29) RR: 1,08 (95% BI: 0,96-1,23)
Baarmoederhalskanker	Hannaford, 2007	Full cohort – RR: 1,33 (95% BI: 0,92-1,94) Primary care cohort – RR: 1,49 (95% BI: 0,97-2,28)
Endometriumkanker	Hannaford, 2007	Full cohort – RR: 0,58 (95% BI: 0,42-0,79) Primary care cohort – RR: 0,47 (95% BI: 0,27-0,81)
Eierstokkanker	Hannaford, 2007	Full cohort – RR: 0,54 (95% BI: 0,40-0,71) Primary care cohort – RR: 0,51 (95% BI: 0,33-0,78)
Colorectale kanker	Hannaford, 2007 Bosetti, 2009 Meta-analyse	Full cohort – RR: 0,72 (95% BI: 0,58-0,9) Primary care cohort – RR: 0,85 (95% BI: 0,59-1,2) RR: 0,82 (95% BI: 0,69-0,97)
Hepatocarcinoom + galwegen	Cibula, 2010 Observationele studies Hannaford, 2007	RR: 1,57 (95% BI: 0,96-2,54) Full cohort – RR: 0,55 (95% BI: 0,26-1,17) GP cohort – RR: 1,11 (95% BI: 0,37-3,3)
Melanomen	Koomen, 2009 Case-controlstudie	Verhoging relatief risico RR: 1,42 (95% BI: 1,19-1,69)
Schildklierkanker	Schonfeld, 2011 (cohortstudie)	RR: 0,48 (95% BI: 0,28-0,84) (p=0,01)

4.1.3. Wat besluit de jury?

De deskundige baseert zich op dezelfde studies als die weerhouden door de literatuur review, waaronder Hannaford 2007 en 2010 en komt meestal tot dezelfde conclusies.

Voor het risico van de verschillende kankers is het niveau van bewijskracht erg laag (GRADE C) of gemiddeld (GRADE B). Dit is te wijten aan het feit dat er geen placebo-gecontroleerde studies beschikbaar zijn.

De types van de pillen worden zelden gespecificeerd in de studies. Er moet worden op gewezen dat de dosering, de vroegtijdigheid en dus de duur van het nemen van de pil in de loop van de tijd zijn veranderd.

4.1.3.1. Borstkanker

De studies tonen aan dat het nemen van de pil wordt geassocieerd met een lichte, weinig significante, verhoging van het risico. Tien jaar na stoppen van de pil verdwijnt het heel kleine extra risico op borstkanker.

Omdat het RR erg zwak is in de algemene populatie (buiten de risicogroepen), is dit geen reden om geen COC voor te schrijven.

Er is geen bewijs voor een verhoging van het kankerrisico voor POP (minipil, levonorgestrel-IUS).

Familiale voorgeschiedenis

Volgens een studie (Gaffield 2009a) is er geen contra-indicatie voor het nemen van een oestroprogestatief contraceptivum voor vrouwen met een positieve familiale voorgeschiedenis van borstkanker.

Deze bewering moet echter sterk worden genuanceerd in functie van het aantal familiale anteceden-ten.

Vrouwen met mutaties in BRCA1, BRCA2: (GRADE C)

Als er wel BRCA aanwezig is, is langdurig gebruik en gebruik na 40-jarige leeftijd tegenaangewezen (NCCN, FAR).

CHC wordt toegelaten voor nullipara jonger dan 40 jaar.

Gezien de verwarring die bestaat over de verhoging van het risico, beveelt UKMEC 2009 aan dat de pil gecontra-indiceerd zou zijn voor draagsters van het gen BRAC1 of BRAC2 (GRADE C).

Wat betreft de pillen met enkel progestativa (minipillen) (GRADE C):

Men heeft geen significante verhoging van het mortaliteitsrisico vastgesteld met de minipil. (Hannaford 2007 et 2010).

IUS met progesteron:

Verschillende studies tonen aan dat er geen verhoging van het risico van borstkanker optrad en ook geen verhoogd risico van recidief bij vrouwen die borstkanker hebben gehad.

Een Belgische studie (Trinh 2008) toonde echter een verhoging van het risico van recidief van borstkanker aan bij het gebruik van een IUS met progesteron.

De deskundige is van mening dat dit kan worden aanbevolen bij vrouwen met een hoog risico. Na borstkanker moet het gebruik ervan worden besproken in functie van het histologische kankertype, de duur van het gebruik, en de eventuele niet aangetoonde interacties met hormonale therapie.

4.1.3.2. Baarmoederhalskanker

Het effect op de incidentie hangt af van de duur: het gebruik van oestroprogestatieve hormonale contraceptie gedurende minder dan 5 jaar wordt niet geassocieerd met een verhoogd risico van baarmoederhalskanker.

Vanaf 5 jaar stelt men een verhoging van het risico vast gekoppeld aan de duur van het gebruik (ICESCC 2007).

De studie van Hannaford toont een verhoging van het mortaliteitsrisico aan.

Dit risico verdwijnt na 10-15 jaar stopzetting.

Er ontbreken studies die de gevaccineerde pilgebruiksters vergelijken met gevaccineerde niet-pilgebruiksters, evenals studies over de rol van het voorbehoedsmiddel.

4.1.3.3. Endometriumkanker

Men stelt een significante daling vast van de incidentie en de mortaliteit.

Wat betreft progestativa alleen, hierover is er onvoldoende informatie beschikbaar om zich daarover uit te spreken.

Het zou nuttig zijn om de EPIC-studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) op te volgen.

4.1.3.4. Eierstokkanker

Er is een significante daling van het risico die samenhangt met de duur van het gebruik en die meer dan 15 jaar aanhoudt na de stopzetting.

De daling van het mortaliteitsrisico is eveneens gekoppeld aan de duur van het gebruik, de vermindering van het risico houdt meer dan 15 jaar aan na het stopzetten van de pil.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de POP.

Voor vrouwen die draagster zijn van BRCA1 en BRCA2 is er een daling van het risico van eierstokkanker. (Tsilidis 2011) (GRADE B)

4.1.3.5. Colorectale kanker

Incidentie

Er is een verlaagd risico voor de incidentie, relevant en statistisch significant (GRADE C).

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de POP.

4.1.3.6. Hepatocellulair carcinoom

Gezien de conclusies van de literatuurstudie : *“Twee oude case-control studies uit de jaren '70 rapporteerden een verhoogd risico op hepatocellulair adenoma met orale anticonceptie versus geen gebruik. Een recentere case-control studie met lagere doses van orale anticonceptie vond geen significant verschil.”*, besluit de jury dat er weinig overtuigende studies zijn en dat er misschien een verhoogd (licht) risico bestaat op incidentie en mortaliteit.

4.1.3.7. Focale nodulaire hyperplasie

De studies zijn heterogeen en zijn niet unaniem wat betreft de verhoging van het risico.

4.1.3.8. Lever- en galkanker

Er zijn onvoldoende studies om een besluit te trekken (GRADE C).

De recentste studie (Hannaford 2007) toont geen significant verband aan tussen het gebruik van hormonale contraceptie en kanker van de lever of de galblaas.

4.1.3.9. Schildklierkanker

Er zijn weinig cohortstudies die het verband evalueren tussen schildklierkanker en hormonale contraceptie. Een enkele studie toont een verhoging van het risico van incidentie.

4.1.3.10. Besluit

De jury sluit zich aan bij de literatuurstudie, die stelt dat:

Pilgebruik gaat gepaard met een gedaald risico op ovariumkanker, endometriumkanker en colorectale kanker.

Het risico op cervixkanker is echter verhoogd en ook het risico op borstkanker zou licht kunnen toenemen.

Het netto-effect op de incidentie van alle kankers lijkt echter positief.

Veiligheid van hormonale contraceptie (niet-cancereuze aandoeningen)

4.2. Wat is het risico op veneuze trombo-embolie verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.2.1.1. Toegenomen risico van veneuze trombo-embolie

4.2.1.1.1. Combinatiepreparaten

Meta-analyse

Een meta-analyse van observationele studies (cohort en case-control) (Manzoli 2012) geeft het risico van veneuze trombo-embolie bij gebruik van orale combinatiepreparaten. Het risico van VTE is gestegen met gebruik van orale combinatiepreparaten. Het risico is hoger in het eerste jaar van gebruik. Het risico blijft aanwezig wanneer men enkel de combinatiepreparaten met ethinylestradiol <math>< 50 \mu\text{g}</math> beschouwt.

Alle bestudeerde combinatiepillen (met levonorgestrel, desogestrel, gestodeen, drospirenon en cyproteron acetaat) zijn geassocieerd met een verhoogd risico.

In vergelijking met levonorgestrel-bevattende combinatiepillen, is het risico hoger met desogestrel, gestodeen, drospirenon en cyproteron acetaat.

Latere studies: Lidegaard 2011

Veruit de grootste studie komt uit Denemarken (Lidegaard 2011). Deze studie includeerde alle Deense vrouwen tussen 15 en 49 jaar zonder maligniteit, cardiovasculaire aandoeningen of zwangerschap. De eerste resultaten van deze studie werden gepubliceerd in 2009. Deze studie liep over de periode 1995-2005 en is opgenomen in bovenstaande meta-analyse van Manzoli 2012.

Enkele nieuwere anticonceptiemiddelen (waaronder drospirenon) waren toen nog maar recent op de markt.

In 2011 werd de studie van Lidegaard geüpdatet en het design ervan licht aangepast om tegemoet te komen aan kritieken op de eerste publicatie: door de studieperiode te laten lopen van 2001 tot 2009, maar met volledige informatie over het pilgebruik sinds 1995, werden er meer vrouwen geïncludeerd die de nieuwere anticonceptiemiddelen reeds langer gebruikten en werd het risico op "left censoring bias" tegengegaan. De resultaten van deze nieuwe publicatie zijn volledig in lijn met deze van de eerste publicatie uit 2009.

In 2011 beschikten de auteurs over meer dan 8.000.000 persoonsjaren en waren de cijfers van de trombose-incidentie 8,2/10.000 persoonsjaren bij pilgebruiksters versus 3,7/10.000 persoonsjaren bij niet-gebruiksters, maar werden geen statistische analyses uitgevoerd voor de groep van alle contraceptiegebruikers samen.

In beide publicaties zag men een lager risico op VTE met pillen met een lagere dosis oestrogenen, maar deze verschillen waren niet steeds significant. Wanneer de combinatiepillen op basis van hun progestageensamenstelling onderling vergeleken werden, was het risico het laagst met norethisteron en met levonorgestrel (in combinatie met een oestrogeendosis van 30-40 μg). Alle derde generatie-progestagenen en drospirenon en cyproteron, zelfs indien gecombineerd met een lagere dosis oestrogenen (20 μg ethinylestradiol) gingen gepaard met een significant hoger risico op VTE dan levonorgestrel (in combinatie met een oestrogeendosis van 30-40 μg). Merk op dat combinatiepillen met norethisteron en norgestimaat niet gepaard gingen met een significant hoger risico op VTE dan de combinatiepil met levonorgestrel (Lidegaard 2009, Lidegaard 2011).

Latere studies: FDA 2011

Een tweede studie die niet in de meta-analyse voorkomt, is van de FDA uit 2011. Het Amerikaanse FDA voerde een retrospectieve observationele studie uit op basis van gegevens uit databanken van grote publieke en private gezondheidszorgprogramma's. De gegevens van meer dan 800.000 vrouwen tussen 10-55 jaar werden verzameld voor de periode 2001-2007 en leverden in totaal 898.250 persoonsjaren aan blootstelling aan oestroprogestatieve associaties voor anticonceptie.

Vergeleken met levonorgestrel (in associatie met 30 µg ethinylestradiol) was het risico op veneuze trombo-embolie significant hoger met pillen met drospirenon. Ook vergeleken met pillen met levonorgestrel, norethindrone of norgestimaat als progestageen, was het risico op veneuze trombo-embolie significant hoger met pillen met drospirenon (RR = 1,74; 95% BI: 1,42-2,14). (FDA 2011)

Het FDA vergeleek ook het tromboserisico van de pleister met dat van oudere contraceptiva (met levonorgestrel, norethindrone of norgestimaat als progestageen). Wanneer enkel levonorgestrel (in associatie met 30 µg ethinylestradiol) als comparator werd gebruikt, waren de verschillen niet significant. Men stelde wel een significant verhoogd risico op veneuze trombo-embolie vast met de pleister in vergelijking met alle oudere contraceptiva (RR = 1,55; 95% BI: 1,17-2,07) dat ook na het eerste jaar significant verhoogd bleef (FDA 2011).

Door het FDA werd voor het eerst ook het tromboserisico van de vaginale ring vergeleken met dat van de oudere contraceptiva (met levonorgestrel, norethindrone of norgestimaat als progestageen). Wanneer enkel levonorgestrel (in associatie met 30 µg ethinylestradiol) als comparator werd gebruikt, waren de verschillen niet significant. Er wordt wel een significant verhoogd risico op veneuze trombo-embolie met de vaginale ring vastgesteld, wanneer vergeleken wordt met alle oudere contraceptiva (RR = 1,56; 95% BI: 1,02-2,37).

Latere studies: Lidegaard 2012a

In 2012 publiceerde Lidegaard nieuwe gegevens over voornamelijk niet orale hormonale anticonceptie. Hier wordt nogmaals geen verhoogd risico met norgestimaat-bevattende combinatiepillen gezien in vergelijking met levonorgestrel-bevattende pillen.

Op basis van een beperkt aantal vrouwenjaren observatie stelt men een verhoogd risico op VTE vast met de contraceptieve patch en vaginale ring in vergelijking met geen gebruik. In vergelijking met de combinatiepil met levonorgestrel is het risico met de patch randsignificant verhoogd en het risico met de vaginale ring significant verhoogd.

GRADE

Het risico op VTE neemt toe bij gebruik van CHC

Het risico is hoger voor COC die gestodeen, desogestrel, drospirenon of cyproteron bevatten dan voor COC met levonorgestrel

(GRADE B)

Het risico op VTE neemt toe bij hogere dosis ethinylestradiol (GRADE C (very low))

4.2.1.1.2. Progestageen-alleen

De studie van Lidegaard over het VTE-risico van hormonale contraceptiva (Lidegaard 2011) bevatte ook een zeer kleine groep gebruikers van de minipil. Met desogestrel wordt geen significante toename van het risico op VTE gezien.

De nationale cohortstudie van Lidegaard 2012 stelt op basis van een beperkt aantal vrouwenjaren geen verhoogd risico vast bij gebruik van een progestageen implantaat.

Met het hormoonspiraaltje wordt eveneens geen verhoogd risico vastgesteld op VTE. In vergelijking met pilgebruiksters die de combinatiepil met levonorgestrel nemen, is het risico op VTE met het hormoonspiraaltje significant lager.

Er zijn geen cohortstudies die het risico van VTE beschrijven met de prikpil (depot medroxyprogesteronacetaat). Een recente meta-analyse poolde de resultaten van 2 kleinere case-controlstudies die het risico van VTE evalueerden bij gebruik van een injecteerbaar depot progestageen. Een injecteerbaar depot progestageen bleek geassocieerd met een verhoogd risico van VTE, in vergelijking met geen gebruik (Adjusted RR= 2,67; 95% BI: 1,29-5,53) (Mantha 2012). Meer en grotere studies zijn nodig om hierover een definitieve uitspraak te doen.

GRADE

Het risico op VTE is niet toegenomen met progestageen-alleen contraceptie (GRADE C)

4.2.2. Wat zegt de deskundige?

In het kader van epidemiologisch onderzoek in verband met anticonceptiva en trombose ziet men in sommige studies ook een *healthy user effect* bij levonorgestrelgebruiksters. Het zijn trouwe en gezonde gebruiksters: hun VTE-incidentie vertoont geen relatie met de tijd en is lager dan men zou verwachten (Lidegaard 2009). In de bibliografie wordt ook terecht gewag gemaakt van het *healthy survivor effect*, waardoor men kritisch moet staan tegenover mortaliteitscijfers bij pilgebruiksters. Zieke personen nemen (namen) en krijgen (kregen) geen pil; en rooksters krijgen vaak ook geen pil. Een ander zij het minder belangrijk storend fenomeen is dat van de *preferential prescribing*. Omwille van een geclaimd voordeel kan een risicopopulatie geleid worden naar een welbepaalde pil. Bijvoorbeeld, van drospirenonbevattende pillen werd een voordeel geclaimd op gewichtstoename vergeleken met andere pillen. In de EURAS studie, wellicht één van de betere farmacovigilantiestudies, vond men een hoger percentage obese gebruiksters van drospirenonpillen (Dinger 2007).

De berekening van relatieve risico's moet vertaald worden in *klinische relevantie*. Terwijl niemand de klinische relevantie in vraag stelt van het effect van de pil op zich op veneuze trombose (relatief risico van ≥ 4) is de klinische relevantie van een relatief risico van < 2 (bijv. verschillen tussen progestagenen, of effect van sommige pillen op arteriële trombose) minder duidelijk. De betrouwbaarheidsintervallen en de significantie zijn uiteraard sterk afhankelijk van de grootte van de bestudeerde populatie, en een significant resultaat heeft op zich geen klinische waarde.

Kritische bemerkingen omtrent de biologische plausibiliteit

Biologisch is er een associatie tussen oestrogenen en trombose. Bij progestageen-alleen methoden (behalve mogelijk met DMPA) is er geen verhoogd tromboserisico. Nochtans besluit ook het bibliografisch onderzoek dat er binnen de $< 50 \mu\text{g}$ ethinylestradiol groep geen goede evidentie is voor een dosisafhankelijk effect op veneuze trombose. Dit epidemiologisch gegeven is biologisch onverwacht en kan te maken hebben met confounding (bijv. recente gebruiksters krijgen vaker een pil met $20 \mu\text{g}$ ethinylestradiol, terwijl vooral na een periode van slechte cycluscontrole wordt overgeschakeld op een hogeredosis-pil met $35\text{-}50 \mu\text{g}$ ethinylestradiol). Een ethinylestradiol-dosisdependent risico werd wel geobserveerd voor myocardinfarct en misschien ook voor arteriële trombose (Lidegaard 2012b).

Als er een verband bestaat tussen bepaalde progestagenen en trombose kan dit maar het gevolg zijn van 1) de omzetting van het betreffende progestageen in metabolieten met oestrogene bioactiviteit (de progestagenen staan bovenaan de steroïdencascade), en/of 2) de binding van het progestageen aan de oestrogeenreceptor (ER- α of ER- β). Hierover zijn er zeer weinig data. Paradoxaal genoeg is er één studie waarbij norethisteronacetaat per mg ongeveer $6 \mu\text{g}$ ethinylestradiol genereert bij postmenopauzale vrouwen (Kuhn 1997); men weet inderdaad dat norethisteronacetaat *hot flashes* onderdrukt bij deze vrouwen. Maar anderzijds verhoogt norethisteronacetaat het risico van veneuze trombose niet vergeleken met levonorgestrelpillen (zie bibliografie), mogelijk omdat het healthy user effect ook geldt voor norethisteronacetaat-pilgebruiksters.

Toch zijn sommige epidemiologische data biologisch plausibel. Er bestaat enige gerandomiseerde evidentie dat pillen met desogestrel een hogere hepatische oestrogeniciteit (bijv. hogere SHBG-concentratie, lagere proteïne S) hebben dan levonorgestrelpillen (Van Rooijen 2004).

De estradiolpillen kwamen in het bibliografisch overzicht niet aan bod, omdat er nog geen data zijn in verband met klinische uitkomstparameters. Biologisch is hun hepatische oestrogeniciteit lager, en ze kunnen beschouwd worden als een tussencategorie tussen de ethinylestradiol-combinatiepillen en progestageen-alleen pillen. Jammer genoeg zullen de data in verband met trombose ook hier wellicht weer moeten komen van observationeel onderzoek eerder dan van goed opgezette klinische studies.

Tot besluit, de epidemiologische gegevens in verband met combinatiepillen en trombose zijn soms, maar niet altijd, biologisch plausibel. Terwijl we verder zoeken naar biologische mechanismen moeten de epidemiologische data met reserve beoordeeld worden.

De data van Lidegaard et al. tonen dat de incidentie van veneuze trombose bij niet-gebruiksters van pillen stijgt van 7/100.000 “vrouwenjaren” bij tieners tot 58/100.000 bij vrouwen van 45-49 jaar, of een relatieve stijging van >8 wat groter is dan het effect van combinatiepillen (relatieve stijging van 1,6-5,7 naargelang de samenstelling) (Lidegaard 2011); en de incidentie van arteriële trombose stijgt met een factor 19 van 15-19 jaar tot 45-49 jaar (de auteurs geven hier geen aparte cijfers voor niet-gebruiksters) (Lidegaard 2012b). D.w.z. dat relatieve risico's moeten omgezet worden in *absolute risico's per leeftijdscategorie*. Indien we een “0,1%” risico voor veneuze trombose (d.w.z., een incidentie van 100 per 100.000 vrouwenjaren) als een *red flag* beschouwen, dan vertaalt de incidentie van veneuze trombose bij combinatiepilgebruiksters zich in een klinisch relevant risico vanaf 35 jaar (121 per 100.000 vrouwenjaren van 35-39 jaar, 152 van 40-44 jaar, en 208 van 45-49 jaar) (Lidegaard 2011). Een mogelijke klinische conclusie is dus dat combinatiepillen met ethinylestradiol niet de eerste keus zijn voor vrouwen vanaf 35 jaar, en relatief gecontra-indiceerd zijn vanaf 45 jaar. Deze klinische aanbeveling is niet nieuw, maar misschien moet ze opnieuw benadrukt worden.

De *BMI* is een complexere aangelegenheid omdat de data controversieel zijn (Trussell 2008). In het Verenigd Koninkrijk is de richtlijn voor voorschrijvers “UK MEC 3” in verband met $BMI \geq 35$ en combinatiepillen, wat betekent dat de nadelen in het algemeen groter zijn dan de voordelen en een combinatiepil alleen door een specialist kan voorgeschreven worden. Deze aanbeveling kwam er op basis van één Britse studie die een relatief risico van 2,2 vond vergeleken met een BMI van 25-29, maar de studie bevatte geen niet-gebruiksters. In ieder geval lijken de relatieve risico's niet van die aard dat ze tot klinische beperkingen moeten leiden op zich. Maar ze kunnen wel de aanbeveling hierboven gegeven voor de leeftijd scherper stellen, d.w.z. dat bij obesitas én leeftijd ≥ 35 jaar combinatiepillen met ethinylestradiol relatief gecontra-indiceerd zijn.

De belangrijkste klinische predictor van trombose onder anticonceptiva is een *genetische voorbeschiktheid* hiervoor (trombofilie). In één Nederlandse studie was het relatief risico van trombose bij vrouwen met trombofilie méér dan 10 keer verhoogd in het eerste jaar van pilgebruik (Bloemenkamp 2000). Alhoewel het op dit ogenblik lijkt dat screening naar trombofilie geen gunstige kosten-batenverhouding heeft in geval van een familiale voorgeschiedenis van trombose (Grimes 2012), moet verder onderzocht worden of bijkomende criteria (bijv. eerstegraadsverwanten, > 2 familieleden, trombose < 25 jaar, arteriële trombose) zinvol zijn. In het algemeen moet de verdenking toch toenemen met een groter aantal familieleden die op jonge leeftijd een trombose kregen, opnieuw een klinische beoordeling.

Tot besluit, klinische aanbevelingen in verband met de pil moeten gebouwd zijn op absolute risico's van één of meerdere risicofactoren. Ze moeten *trajecten* voor ogen houden in de plaats van zich te focussen op klinisch weinig relevante verschillen in risico. Bijvoorbeeld,

- Vóór het opstarten van de pil is een anamnese naar persoonlijke en familiale trombose-antecedenten nodig. Combinatiepillen mogen niet opgestart worden bij een persoonlijke voorgeschiedenis. Bij een duidelijke familiale voorgeschiedenis is extra klinische waakzaamheid nodig en moet de gebruikster uitleg krijgen over alarmsymptomen (pijn in kuit, pijn op borstkas, enz.).

- Tot er meer gegevens zijn in verband met estradiolpillen, zijn pillen met 20-30 µg ethinylestradiol en levonorgestrel de eerste keus. Andere pillen of vormen (ring, klever) kunnen worden voorgeschreven op indicatie of bij slechte tolerantie.
- Combinatiepillen met ethinylestradiol zijn niet de eerste keus vanaf de leeftijd van 35 jaar en worden best vermeden vanaf 45 jaar.
- Combinatiepillen zijn gecontra-indiceerd bij vrouwen vanaf 35 jaar die ook ernstig obees zijn (BMI \geq 35) en/of minstens 15 sigaretten per dag roken.

Pillen met > 30 µg worden als therapeutische pillen beschouwd die slechts voor een beperkte tijd kunnen worden voorgeschreven. Ze mogen niet gebruikt worden voor langdurige anticonceptie. Hiertoe behoren de cyproteronacetaatbevattende pillen.

Een ander deskundige geeft aan dat het risico van VTE bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd geschat wordt op 5 tot 10 gevallen per 100.000 vrouwenjaren (Folia Pharmacotherapeutica februari 2013). Het risico kan *verworven* zijn : hogere leeftijd, obesitas, immobiliteit, tabaksgebruik, chirurgische ingrepen, kanker (enz.), maar ook *congenitaal*, door een genetische mutatie (factor V Leiden, protrombine, antitrombine, Proteïne C, Proteïne S, zelfs MTHFR (Methyleen tetrahydrofolaat reductase)). Bij een hoger risico van VTE spreekt men over *trombofilie*. CHC's, omwille van hun oestrogene inhoud veroorzaken een verhoging van het risico van VTE die proportioneel is met de dosis van ethinylestradiol ($50 > 30 > 40 > 20$ µg/dag) door een procoagulant effect, vooral voor de lever, en door in essentie de resistentie van het geactiveerde proteïne C te verhogen. De aanwezigheid in de oestroprogestatieve combinatie van een androgeen progestatief (1^e en 2^e generaties) beteugelt het oestrogene effect terwijl de non- of zelfs anti-androgene progestatieven (3^e en 4^e generaties) dit vermogen niet hebben. De oestroprogestatieven die norethisteron of levonorgestrel bevatten veroorzaken derhalve verhoging met een factor 2 tot 3 van het risico van VTE (ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouwenjaren) in vergelijking met niet-gebruiksters, en de producten die progestagenen van de 3^e - 4^e generatie bevatten, veroorzaken een verdubbeling van het risico in vergelijking met levonorgestrel (ongeveer 40 gevallen per 100.000 vrouwenjaren). Deze verhoging is vooral opvallend tijdens de 6 tot 12 eerste maanden van gebruik, en manifesteert zich zowel voor de orale als voor de transdermale of vaginale CHC's. Het hogere risico voor trombofiele patiënten stijgt door het nemen van een CHC (Chan 2004, Tchaikovski 2010). Het is belangrijk op te merken dat de zwangerschap het risico van VTE verhoogt met een factor 6 tot 10, en in de 6 eerste weken na de bevalling (post partum) een verhoging met een factor 22 zelfs (Sultan 2012) (van 60 tot 300 gevallen ongeveer per 100.000 vrouwenjaren). Dit toont het belang aan van contraceptie met betrekking tot niet gewenste zwangerschappen, vooral bij trombofiele vrouwen. Het onderzoek van het trombofiele risico door de analyse van genetische factoren is relatief duur en kan, vóór toediening van een CHC, slechts worden overwogen indien de techniek door Microarray met multi-pele diagnose geïmplementeerd zal worden, en aan een toegankelijke prijs. Op dit moment zijn de criteria voor het opsporen van een congenitale trombofilie de volgende:

1. persoonlijke voorgeschiedenis van VTE
2. familielid/leden jonger dan 45 jaar met VTE
3. familiale voorgeschiedenis van VTE tijdens de zwangerschap, met contraceptieve pil die een oestrogeen bevat, of in de loop van een hormonale behandeling van de menopauze die oestrogenen bevat
4. familielid/leden met een bekende mutatie van een trombofilie-gen (Grody 2001).

Conclusie: hormonale contraceptie bij vrouwen met risico van VTE mag geen oestrogenen bevatten.

4.2.3. Wat besluit de jury?

Tabel 12. Risicotabel voor gecombineerde orale contraceptiva (COC)-gebruiksters en het risico van veneuze trombo-embolie (Committee on Safety of Medicine gegevens uit 1999) (Heinemann 2007)

Populatie	VTE incidentie/100.000 vrouwenjaren	Relatief risico
Niet-zwangere niet-gebruiksters	5	–
Levonorgestrel of norethisteron COC-gebruiksters	15	3-voudige toename
Gestodeen of desogestrel COC-gebruiksters	25	5-voudige toename
Zwangere niet-gebruiksters	60	12-voudige toename

Tabel 13. Risicotabel voor gecombineerde orale contraceptiva (COC)-gebruiksters en het risico van veneuze trombo-embolie (EURAS gegevens uit 2007) (Dinger 2007)

Populatie	VTE incidentie/100.000 vrouwenjaren
Niet-zwangere niet-gebruiksters	44 (24–73)
Drospirenon-bevattende COC-gebruiksters	91 (59–133)
Levonorgestrel-bevattende COC-gebruiksters	80 (52–117)
Andere COC's niet gespecificeerd	99 (74–130)
Zwangere niet-gebruiksters	291 (60–828)

Het is nuttig er aan te herinneren dat het risico van VTE bij vrouwen tussen 15-45 jaar, niet-zwangere, niet-gebruiksters van COC's 5-10/100.000 vrouwenjaren bedraagt. Het risico van VTE verhoogt met een factor 6 tot 10 x tijdens de zwangerschap en met 22 x na de bevalling of na een abortus (Sultan 2012).

De risico's van VTE kunnen verhogen in geval van verworven condities zoals leeftijd, BMI, immobilisatie, tabaksgebruik, chirurgie of kanker; deze risico's verhogen eveneens in geval van familiale of genetische situaties zoals trombofilie (factor V Leiden, protrombine, antitrombine, Proteïne C, Proteïne S, MTHFR...).

Men moet rekening houden met deze verschillende situaties bij het voorschrijven of het voortzetten van hormonale contraceptie.

Biologische opsporing moet geleid worden door persoonlijke en familiale voorgeschiedenis; deze opsporing moet worden voorbehouden aan positieve anamneses.

COC's verhogen het risico van trombofilie met een factor 3 tot 5.

Het is nuttig er aan te herinneren dat gecombineerde hormonale contraceptie het risico van VTE verhoogt en dit proportioneel met de dosis ethinylestradiol ($50 > 30-40 > 20 \mu\text{g}/\text{dag}$). De nieuwe contraceptieve combinaties op basis van estradiol lijken gunstiger biologische parameters te vertonen met betrekking tot VTE, maar we hebben nog onvoldoende feedback over hun gebruik.

Het is bekend dat het risico van VTE groter is tijdens het eerste jaar van het gebruik (4 eerste maanden) en vervolgens daalt, maar wel hoger blijft dan bij de niet-gebruiksters.

Het progestatieve bestanddeel van de COC heeft een invloed op dit risico (2^e generatie < 3^e en 4^e generatie).

Deze vaststelling is het belangrijkste argument van de jury om in zijn antwoord op vraag 5.1. "Welk hormonaal contraceptivum wordt eerst gekozen wanneer het niet om een specifieke situatie gaat?", een duidelijke eerste keus te formuleren (5.1.3.): "Binnen de orale contraceptiva dan weer zijn, volgens de huidige evidentie, pillen met 20-30 μg ethinylestradiol en levonorgestrel de eerste keus."

Progestageen-alleen contraceptie (POP, implantaat, levonorgestrel-IUS) lijkt het risico van VTE niet te verhogen en kan dus worden voorgeschreven in risicosituaties.

4.3. Wat zijn de cardiovasculaire risico's (naast veneuze tromboembolie) verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.1.1. Arteriële hypertensie

Bij vrouwen in de reproductieve periode zijn de absolute risico's op cardiovasculaire aandoeningen zeer klein (risico op hartinfarct bij normotensieve vrouwen tussen 30-34 jaar: 1,7/1.000.000; risico op CVA in deze populatie 34,1/1.000.000). Hypertensie is een risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen en doet dit beperkte risico substantieel toenemen (risico op acuut myocardinfarct: 10,2/1.000.000; risico op cerebrovasculair accident (CVA): 185,3/1.000.000) (Curtis 2006). Twee kleine observationele studies met zwakke methodologie suggereren dat pilgebruikers met hypertensie een hogere bloeddruk hebben dan niet-gebruikers met hypertensie (Curtis 2006).

4.3.1.2. Toegenomen risico van myocardinfarct

4.3.1.2.1. Oestroprogestagenen

In een meta-analyse van 23 observationele studies bleek het huidig gebruik van orale contraceptiva gepaard te gaan met een significant hoger risico op myocardinfarct (OR: 2,48; 95% BI: 1,91-3,22). Gebruik in het verleden ging niet gepaard met een verhoogd risico (OR: 1,15; 95% BI: 0,98-1,35) (Khader 2003). Subgroepanalyses toonden aan dat het risico met eerste en tweede generatie progestagenen wel significant verhoogd was ten opzichte van niet-gebruikers, maar met derde generatie progestagenen (net) niet (geen statistische gegevens i.v.m. directe vergelijking) en dat het risico met hogere dosis oestrogenen groter was ten opzichte van niet-gebruikers, maar met de laagste dosis (20 µg) niet (deze laatste bevinding berustte wel slechts op 2 studies; er zijn geen statistische gegevens i.v.m. directe vergelijking). Ook bleek het risico fors hoger bij rokers en bij vrouwen met hypertensie en/of hypercholesterolemie.

Een grote Zweedse prospectieve cohortstudie vond echter meer recent geen verhoogd risico op myocardinfarct ten gevolge van huidig of vroeger gebruik van orale contraceptiva (voornamelijk lage dosis oestrogenen en 2^e en 3^e generatie progestagenen), ook niet in aanwezigheid van andere risicofactoren (roken, hypertensie, diabetes) (Margolis 2007). Deze studie was underpowered om verschillen op te sporen tussen de pillen met een verschillende samenstelling.

Een Deense retrospectieve cohortstudie includeerde alle Deense vrouwen van 15-49 jaar die geen maligniteiten en cardiovasculaire ziekten hadden en niet zwanger waren en volgde deze op gedurende 15 jaar. Het risico op myocardinfarct en trombotisch CVA werd geëvalueerd bij gebruik van hormonale anticonceptie versus geen gebruik. Het risico van myocardinfarct in afwezigheid van gebruik van hormonale anticonceptie bedroeg 13,2 per 100.000 persoonsjaren.

Alle orale combinatiepreparaten waren geassocieerd met een verhoogd risico van myocardinfarct vergeleken met geen gebruik. Het risico bleek hoger bij hogere dosis ethinylestradiol. Men stelde geen significant verschil vast met de contraceptieve pleister, de vaginale ring, en met combinatiepillen met cyproteron, en drospirenon en gestodeen met 20 µg ethinylestradiol wanneer vergeleken wordt met 'geen gebruik'. Het eerder kleine aantal observatiejaren speelt hier mogelijk een rol. (Lidegaard 2012b)

GRADE

Het risico op myocardinfarct is toegenomen bij gebruik van CHC (GRADE C)

4.3.1.2.2. Progestageen alleen

De Deense retrospectieve cohortstudie van Lidegaard bekeek ook het risico van myocardinfarct bij gebruiksters van progestageen-alleen methoden. Men stelt geen significant verschil vast bij gebruik van de minipil met desogestrel, het implantaat en het levonorgestrel-spiraaltje in vergelijking met geen gebruik van hormonale anticonceptie. Het feit dat het aantal observatiejaren beperkt is, maakt een definitieve conclusie moeilijk (Lidegaard 2012b).

Een meta-analyse van 6 observationele studies (Chaktoura 2009) vond geen verhoogde incidentie van myocardinfarct bij vrouwen die een preparaat enkel op basis van progestageen gebruikten. Deze bevindingen waren onafhankelijk van de wijze van toediening (implantaat, prikpil of oraal). De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat op basis van deze beperkte bevindingen geen definitieve uitspraak kan gedaan worden.

GRADE

Het risico op myocardinfarct is niet toegenomen bij gebruik van progestageen-alleen pil, implantaat of levonorgestrel-IUS (GRADE C (very low))

4.3.1.3. Toegenomen risico van cerebrovasculair accident

4.3.1.3.1. Oestroprogestagenen

Een oudere grote meta-analyse van observationele studies (N=16, n=1.101.199) toont een verhoogd risico op CVA bij vrouwen die de pil gebruiken (OR: 1,92; 95% BI: 1,44-2,57). In de studies die specifiek het verband met ischemische CVA's onderzochten was deze statistisch significant (OR: 2,74; 95% BI: 2,24-3,35), in de studies die hemorragische CVA's bekeken was de associatie net niet significant (OR:1,30; 95% BI: 0,99-1,71). De auteurs twifelen aan een duidelijke associatie tussen CVA en pilgebruik omdat meta-analyse van de 4 cohorttestudies (n=1.086.093) in het onderzoek geen verband tussen CVA en pilgebruik lijkt aan te tonen, terwijl meta-analyse van de 12 case-controlstudies (n=15.106) wel een duidelijk verband aantoont. We moeten er ons wel op bedacht zijn dat het overwicht van één grote cohorttestudie (die significant minder hemorragische CVA's aantoonde onder pilgebruikers), die meer dan 80% van de patiënten in de meta-analyse leverde, een aantal uitkomsten (zoals de bevindingen uit de aparte analyse van de cohorttestudies en i.v.m. hemorragische CVA's) kan beïnvloed hebben. Huidige gebruikers lopen een duidelijk verhoogd risico, terwijl personen die ooit de pil gebruikten (geen duur of periode sinds laatste gebruik gespecificeerd) geen verhoogd risico op CVA vertoonden. Zowel gebruik van pillen met 50 µg ethinylestradiol of meer als het gebruik van "sub-50"-pillen ging gepaard met een hoger risico op CVA. Het risico met 2^e en 3^e generatiepillen leek vergelijkbaar. Roken en hypertensie deden het risico op CVA verder toenemen, maar ook niet-rokers en normotensieve patiënten hadden een verhoogd CVA-risico. (Chan 2004)

Een recente grote Deense retrospectieve cohortstudie includeerde alle Deense vrouwen van 15-49 jaar die geen maligniteiten en cardiovasculaire ziekten hadden en niet zwanger waren en volgde deze op gedurende 15 jaar. Het risico op myocardinfarct en trombotisch CVA werd geëvalueerd bij gebruik van hormonale anticonceptie versus geen gebruik. Het risico van trombotisch CVA in afwezigheid van gebruik van hormonale anticonceptie bedroeg 24,2 per 100.000 persoonsjaren.

Alle orale combinatiepreparaten waren geassocieerd met een verhoogd risico van trombotisch CVA vergeleken met geen gebruik. Er was geen duidelijk verband tussen de dosis ethinylestradiol en de grootte van het risico. Men stelde geen significant verschil vast versus geen gebruik met de contraceptieve pleister en met combinatiepillen met cyproteron, en drospirenon + 20 µg ethinylestradiol. Het aantal observatiejaren is hierbij evenwel beperkt. (Lidegaard 2012b)

GRADE

Het risico op trombose is toegenomen bij gebruik van CHC (GRADE C)

4.3.1.3.2. Progestageen alleen

De Deense retrospectieve cohortstudie van Lidegaard bekeek ook het risico van trombotisch CVA bij gebruiksters van progestageen-alleen methoden. Men stelt geen significant verschil vast bij gebruik van de minipil met desogestrel, het implantaat en het levonorgestrel-spiraaltje in vergelijking met geen gebruik van hormonale anticonceptie. Het feit dat het aantal observatiejaren beperkt is, maakt een definitieve conclusie moeilijk (Lidegaard 2012b).

Een meta-analyse van 6 observationele studies (Chaktoura 2009) vond geen verhoogde incidentie van CVA bij vrouwen die een preparaat enkel op basis van progestageen gebruikten. Deze bevindingen waren onafhankelijk van de wijze van toediening (implantaat, prikpil of oraal). De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat op basis van deze beperkte bevindingen geen definitieve uitspraak kan gedaan worden.

GRADE

Het risico op ischemisch CVA is niet toegenomen bij gebruik van progestageen-alleen pil of implantaat of van levonorgestrel-IUS
= GRADE C (very low)

4.3.1.4. Cardiovasculaire mortaliteit

De mortaliteitsgegevens uit de grote Britse cohortstudie van Hannaford (zie eerder bij kankerincidentie) geven geen eenduidig beeld. In het volledige cohort was de cardiovasculaire mortaliteit significant lager onder pilgebruiksters, terwijl deze in het huisartsen cohort net significant hoger lag. De auteurs geven hiervoor geen verklaring. (Hannaford 2010)

4.3.2. Wat zegt de deskundige?

Het bibliografisch onderzoek over deze topic geeft tegelijk veel en heel weinig informatie. De gegevens zijn vergelijkingen en berekeningen van relatieve risico's met betrouwbaarheidsintervallen tussen twee of meerdere groepen vrouwen, bekomen in epidemiologisch onderzoek.

4.3.2.1. Hypertensie en CHC: algemene overwegingen

Hypertensie – gediagnosticeerd na meerdere metingen van de bloeddruk op verschillende momenten – is een primaire risicofactor van CVA en myocardinfarct. Gebruik van CHC verhoogt matig het risico van het ontwikkelen van hypertensie met ongeveer 1,8 (1,5-2,3), in verhouding tot de duur van het gebruik en de aard van de gebruikte oestroprogestatieven (Chasan 1996).

Een systematische review van de literatuur door Curtis et al (Curtis 2006), die als basis diende voor het opstellen van de geschiktheidscriteria van de WGO in het domein van het hypertensief risico met CHC, kwam tot de conclusie dat hypertensieve vrouwen die CHC gebruiken een aanzienlijk hoger risico van ischemische CVA en myocardinfarct lopen dan hypertensieve vrouwen die geen CHC gebruiken, terwijl het risico niet hoger was op het vlak van hersenbloedingen.

4.3.2.2. Ischemie van het myocard

Ischemie van het myocard en CHC: algemene overwegingen

De literatuur, met name grote cohortstudies, case-control studies en meta-analyses, lijkt duidelijk te wijzen op een verhoogd risico van myocardinfarct bij gebruiksters van CHC in vergelijking met niet-gebruiksters (OR 2,45; 95% BI: 1,91-3,22), een risico dat insignificant wordt bij oudere gebruiksters (Khader 2003) met een neiging tot verhoging van het risico in functie van de verhoging van de ethinylestradiol-dosis (50 > 30-40 > 20 µg/dag) en met een geringere verhoging van het risico voor CHC die een progestatief van de 3^e generatie bevat in vergelijking met de 1^e en 2^e generaties. Een recente ge-

randomiseerde cohortstudie (Lidegaard 2012b) toont een stijging van het risico van myocardinfarct van 1,4 tot 2,3 bij pilgebruiksters volgens het type CHC, met significante stijging van het risico in functie van de ethinylestradiol-dosis, maar dit keer zonder verschil volgens het type progestatief.

ADDENDUM: Gezien hun relatieve frequentie is het nuttig om *aandoeningen van de hartkleppen, congenitale hartafwijkingen en harttransplantaties* in het kader van de contraceptie op te nemen.

Aandoeningen van de hartkleppen hebben betrekking op stenose en/of onvermogen van een of meerdere van de 4 hartkleppen: indien ze geen complicaties meebrengen, is gebruik van CHC aanvaardbaar (categorie 2), terwijl in geval van complicatie (pulmonale hypertensie, voorkamerfibrilleren, anterieure subacute endocarditis) CHC onaanvaardbaar is (categorie 4). Daarentegen wordt progestageen-alleen contraceptie zonder voorbehoud aanbevolen in alle gevallen, evenals levonorgestrel-IUS (categorie 1) behalve voor dit laatste in geval van complicaties aan de hartkleppen waarbij het aanvaardbaar blijft. Dezelfde regels zijn toepasselijk in geval van *congenitale hartafwijkingen*.

In geval van *harttransplantatie*, met immunosuppressieve therapie, zijn progestageen-alleen contraceptie en CHC in lage dosis aanvaardbaar (categorie 2) indien er geen complicaties zijn. Het inbrengen van een IUD zou risico van infectie met zich kunnen meebrengen waarmee rekening moet worden gehouden (Jones 2012).

4.3.2.3. Cerebrovasculaire accidenten (CVA)

CVA en CHC: algemene overwegingen

Hoewel bepaalde cohortstudies geen verhoging van het risico van CVA met CHC aantoonen, tonen de meeste studies, met inbegrip van die op het niveau van meta-analyses, een verhoging van het risico aan dat meestal betrekking had op trombotische niet-hemorragische accidenten, bij vrouwen die momenteel worden behandeld met CHC en niet de oudere gebruiksters. De meta-analyse van Chan (Chan 2004) vermeldt een OR van 1,92 (BI 95%: 1,44-2,57) zonder dat men een variatie van het risico kan opmerken volgens de ethinylestradiol-dosis of de aard van het progestatief. Deze observaties worden bevestigd door de grote Deense cohortstudie (Lidegaard 2012b) die een stijging van het trombotische risico aantoonde van 1,4 tot 2,2 vergeleken met niet-gebruiksters, niet alleen voor de gecombineerde orale vormen maar ook voor de vaginale en transdermale vormen.

4.3.2.4. Cardiovasculaire mortaliteit

Idem zoals de literatuur (cf. hoger).

4.3.3. Wat besluit de jury?

4.3.3.1. Arteriële hypertensie

- 2 observationele studies van slechte kwaliteit tonen een verhoging aan van de bloeddruk bij hypertensieve gebruiksters van COC.
- Voor drospirenon zijn, vergeleken met placebo of andere COC, geen verschil in bloeddrukwaarden aangetoond.

4.3.3.2. Myocardinfarct

- het risico van het ontwikkelen van een myocardinfarct neemt toe met een combinatiepil. Het risico bij niet-pilgebruiksters is 13,2/100.000 vrouwenjaren (Lidegaard 2012b)
- het risico wordt beïnvloed door de dosis ethinylestradiol-
- het risico blijft verhoogd welk ook het type geassocieerd progestageen is
- bij gebruik van POP is geen verschil in risico met niet-pilgebruiksters

4.3.3.3. Ischemisch CVA

- Het risico is verhoogd in vergelijking met niet-pilgebruiksters RR=2; het absolute risico van CVA zonder COC bedraagt 24,2/100.000 vrouwenjaren (Lidegaard 2012b)

- Het risico verhoogt het meest indien er geassocieerde risicofactoren zijn (roken, AHT)
- Geen duidelijke rol van verhoging van de dosis ethinylestradiol-
- Het risico is verhoogd welk ook het type geassocieerd progestativum is
- De vaginale ring vormt een verhoogd risico in vergelijking met niet-gebruiksters
- Bij gebruik van een pleister is er geen significant verschil; de desbetreffende studie is echter van uiterst slechte kwaliteit
- POP-gebruiksters vertonen geen verhoging van het risico op ischemisch CVA

4.3.3.4. Cardiovasculaire mortaliteit

De mortaliteitsgegevens uit de grote Britse cohortstudie van Hannaford (zie eerder bij kankerincidentie) geven geen eenduidig beeld. In het volledige cohort was de cardiovasculaire mortaliteit significant lager onder pilgebruiksters, terwijl deze in het huisartsencohort net significant hoger lag. De auteurs geven hiervoor geen verklaring. (Hannaford 2010)

4.4. Wat zijn de risico's op lever- en hepatobiliaire aandoeningen verbonden aan de hormonale contraceptiva (naast kanker)?

4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.4.1.1. Richtlijnen

In de richtlijnen wordt alleen vermeld dat hepatobiliaire aandoeningen een contra-indicatie zijn voor hormonale contraceptie.

Domus Medica 2012:

Absolute contra-indicaties voor gecombineerde contraceptieve pillen zijn:

- hepatitis of levercirrose met verhoogde transaminasen, sommige levertumoren (Grade 2C)

FSRH 2009 Pillen met alleen progestageen (POP):

- UKMEC Categorie 3 "de risico's kunnen zwaarder wegen dan de voordelen, maar het gebruik van POP kan worden overwogen (beslissing over gebruik vereist klinisch oordeel en/of verwijzing naar een specialist contraceptie)":

Het starten met een POP bij vrouwen met:

- ° actieve virale hepatitis
- ° ernstige gedecompenseerde cirrose
- ° levertumoren (benigne en maligne)
- ° gebruik van leverenzyminducerende medicatie

4.4.1.2. Studies

4.4.1.2.1. Benigne en maligne leveraandoeningen

Er zijn weinig gegevens over het risico op goedaardige leveraandoeningen en hormonale anticonceptie. Een systematische review (Cibula 2010) vond enkele (oude) case-control studies.

Twee oude case-control studies uit de jaren '70 rapporteerden een verhoogd risico op hepatocellulair adenoma met orale anticonceptie versus geen gebruik (Edmondson 1976, Rooks 1979). Een recentere case-control studie met lagere doses van orale anticonceptie vond geen significant verschil (Heinemann 1998).

Twee case-control studies suggereren een associatie tussen gebruik van orale anticonceptie en focale nodulaire hyperplasie bij langduriger gebruik (Cibula 2010).

De bibliografiegroep beschikt over onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen.

4.4.1.3. Repertoria over ongewenste effecten

4.4.1.3.1. Ongewenste effecten van combinatiepreparaten (oestroprogestagenen, CHC)

4.4.1.3.1.1. Alle combinatiepreparaten

- Verhoogde lithogeniciteit van de gal met verhoogde incidentie van galblaasaandoeningen
- Cholestase en icterus (vooral bij vrouwen die vroeger al zwangerschapsicterus of -pruritus vertoond hebben)
- Benigne levertumoren (zeldzaam maar soms gevaarlijk gezien hun sterke vascularisatie met risico van peritoneale bloeding)

4.4.1.3.1.2. Drospirenon-bevattende combinatiepreparaten

- Levertumoren
- Chloasma
- Cholestatiche geelzucht

4.4.1.3.1.3. Combinatiepreparaten met estradiol

Diënogest + estradiol, sequentieel preparaat

- Verhoogde leverenzymen

4.4.1.3.1.4. Cyproteron + ethinylestradiol

- Levertoxiciteit

4.4.1.3.2. Ongewenste effecten van progestagenen voor anticonceptie

4.4.1.3.2.1. Minipil (POP)

- Cholestatiche icterus en urticaria (zeldzaam)

4.4.1.3.2.2. Hormoonspiraaltje

- Pruritus (soms: 0,1 - 1%)

4.4.2. Wat zegt de deskundige?

Het bibliografisch overzicht gaat over anatomische letsels (adenoma, carcinoma) en niet over functionele veranderingen.

Het is goed gekend dat oestrogenen en progestagenen een invloed hebben op de galzuursecretie en de galsamenstelling. Bij vrouwen die genetisch voorbeschikt zijn voor intrahepatische cholestase en galstenen (beide komen vaak samen voor) kan de zwangerschap en in mindere mate het gebruik van combinatiepillen met ethinylestradiol klinische symptomen uitlokken. Met de laaggedoseerde combinatiepillen is dit geen majeur probleem. Combinatiepillen worden best vermeden (UKMEC 3) bij acute symptomatische galsteenziekte (kolieken, cholecystitis) of bij gekende galstenen die medisch behandeld worden; en verder bij een voorgeschiedenis van intrahepatische cholestase gerelateerd aan pilgebruik. Cholecystectomie is geen contra-indicatie.

De metabolisatie van combinatiepillen is hepatisch. Bijgevolg is ernstige leverdisfunctie door bijv. gedecompenseerde cirrose met portale hypertensie een formele contra-indicatie (UKMEC 4); maar de meeste patiënten zijn niet fertiel. Hepatitisdragerschap of chronische hepatitis met milde leverdisfunctie zijn geen contra-indicaties voor combinatiepillen. Bij acute hepatitis mogen combinatiepillen gecontinueerd (UKMEC 2) maar niet opgestart (UKMEC 3/4) worden. Deze richtlijnen worden algemeen aanvaard.

4.4.3. Wat besluit de jury?

Hormonale contraceptiva kunnen (in zeldzame gevallen) oorzaak zijn van goedaardige levertumoren en nodulaire hyperplasie.

Hormonale contraceptiva kunnen (in zeldzame gevallen) oorzaak zijn van cholestase en daardoor van galstenen.

Hormonale contraceptiva kunnen leiden tot leverfunctiestoornissen.

Deze pathologieën die mogelijk ontstaan door het gebruik van hormonale contraceptiva worden op zich gezien als contra-indicaties voor het gebruik van hormonale contraceptiva.

De jury heeft de indicaties voor hormonale contraceptiva en IUS rekening houdend met lever- en galwegenpathologie en overeenkomstig de codering van de UK MEC 2009 samengevat in volgende tabel.

Tabel 14. Samenvatting van de indicaties voor hormonale contraceptiva en IUS rekening houdend met lever- en galwegenpathologie en overeenkomstig de codering van de UK MEC 2009

	COC	POP	Levonor-gestrel-IUS	Cu-IUD
GAL-BLAASAANDOENING				
Symptomatisch				
Behandeld met cholecystectomie	2	2	2	1
Medisch behandeld	3	2	2	1
Huidig	3	2	2	1
Asymptomatisch	2	2	2	1
GESCHIEDENIS VAN CHOLESTASIS				
Zwangerschapsgelateerd	2	1	1	1
Vroeger COC gelateerd	3	2	2	1
VIRALE HEPATITIS				
Acuut of opflakking	I:3-4 C:2	1	1	1
Drager	1	1	1	1
Chronisch	1	1	1	1
CIRROSE				
Mild (gecompenseerd zonder complicaties)	1	1	1	1
Ernstig (gedecompenseerd)	4	3	3	1
LEVERTUMOREN				
Benigne				
Focale nodulaire hyperplasie	2	2	2	1
Hepatocellulair (adenoom)	4	3	3	1
Maligne (hepatoom)	4	3	3	1

I=initiatie C=voortzetting

UKMEC	DEFINITIE VAN CATEGORIE
Categorie 1	Een aandoening zonder beperking voor het gebruik van de contraceptieve methode.
Categorie 2	Een aandoening waarvoor de voordelen van het gebruik van de methode over het algemeen de theoretische of bewezen risico's tenietdoen.
Categorie 3	Een aandoening waar de theoretische of bewezen risico's over het algemeen de voordelen van het gebruik van de methode tenietdoen. Het aanreiken van een methode vereist deskundig klinisch oordeel en/of verwijzing naar een specialist in contraceptie, aangezien het gebruik van de methode gewoonlijk niet aanbevolen wordt tenzij andere meer gepaste methoden niet beschikbaar of niet aanvaardbaar zijn.
Categorie 4	Een aandoening die een onaanvaardbaar gezondheidsrisico vormt indien de contraceptieve methode wordt gebruikt.

4.5. Wat is het effect van de verschillende hormonale contraceptiva op de (totale) mortaliteit?

4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.5.1.1. Richtlijnen

FSRH 2012 Gecombineerde Hormonale Contraceptie

- Vrouwen kunnen worden geïnformeerd dat gebruik van CHC geen negatief effect op de totale mortaliteit blijkt te hebben. (Grade B)

4.5.1.2. Studies

4.5.1.2.1. Algemene mortaliteit

Uit de publicatie met mortaliteitsgegevens van Hannaford blijkt dat hormonale contraceptiva ook een gunstige invloed zouden hebben op de mortaliteit. In het volledige cohort lag de mortaliteit (alle oorzaken) significant lager bij pilgebruiksters dan bij niet-gebruiksters (RR 0,88; 95% BI: 0,82-0,93); in het huisartsencohort was dit niet het geval (Hannaford 2010).

Er was in deze langdurige observationele studie een grote uitval (1/3 lost to follow-up). Een vertekening (bias) kan ontstaan indien er een relatie zou bestaan tussen uitval, contraceptiegebruik en mortaliteit. De auteurs vermelden ook het fenomeen van 'healthy survivorship': vrouwen met chronische ziekten waren niet opgenomen in het cohortonderzoek. Het gevolgde cohort was gezonder dan de globale populatie.

GRADE

Algemene mortaliteit is gedaald bij gebruik van CHC (GRADE C (very low))

4.5.2. Wat zegt de deskundige?

Twee grote epidemiologische studies die recent werden herzien door Hannaford et al (Hannaford 2013) met een opvolging van bijna 40 jaar, tonen dat CHC – het ging vooral over combinatiepillen met een hoge dosis – geen stijging van de mortaliteit met zich meebrengen maar in tegendeel een significante vermindering van de mortaliteit (alle oorzaken), terwijl roken bij vrouwen die CHC gebruiken en meer dan 15 sigaretten/dag roken een stijging van de mortaliteit meebrengt (RR=2,25; BI 95%: 1,99-2,53).

4.5.3. Wat besluit de jury?

Hormonale contraceptiva verhogen de totale mortaliteit niet.

De statistische bevinding dat hormonale contraceptiva de totale mortaliteit verlagen wijst niet noodzakelijk op een causaal verband. De verklaring kan berusten op het healthy user effect (selectie van gezondere deelnemers bij de start), healthy survivor effect (betere opvolging van bijvoorbeeld de bloeddruk tijdens het gebruik van hormonale contraceptiva) en hoge drop-out.

5. Keuze van de hormonale contraceptie in de praktijk

5.1. Welk hormonaal contraceptivum wordt eerst gekozen wanneer het niet om een specifieke situatie gaat?

5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Wat zeggen de richtlijnen?

Eerste keuze tussen gecombineerde hormonale contraceptiva?

Slechts één richtlijn doet een eigenlijke aanbeveling wat betreft de eerste keuze van gecombineerde hormonale contraceptiva (Domus Medica 2012). Ze adviseren een gecombineerde pil met ≤ 35 μg ethinylestradiol plus tweede generatie progestageen (30 μg ethinylestradiol + levonorgestrel meest geschikt).

5.1.2. Wat zegt de deskundige?

5.1.2.1. Inleiding

Door de combinatie van soorten progestativa en oestrogeen, dosisverschillen, verschillende toedieningswijzen (oraal, pleister, ring, inspuiting, implantaat) enzovoort bestaat er een zeer uitgebreid gamma aan hormonale contraceptiva. Dit maakt het voor de gezondheidsverstrekker én de patiënt niet altijd gemakkelijk om een 'beste' keuze te maken. Door de veelheid aan producten is het ook onmogelijk om alle producten met elkaar te vergelijken. Er is weliswaar veel vergelijkend onderzoek verricht maar veel van de trials zijn opgezet door de farmaceutische industrie en de meerderheid ervan voldoet niet aan de strenge eisen van Evidence Based Medicine.

De keuze van een hormonaal contraceptivum wordt bepaald door verschillende factoren waaronder in niet geringe mate het succes van de marketing, de klinische ervaring, neveneffecten met een of andere vorm van hormonale anticonceptie, tegenaanwijzingen voor hormonale anticonceptie en de voorkeur van de patiënte zelf. De deskundige bespreekt eerst de contraceptieve doeltreffendheid en de nevenwerkingen van de gecombineerde orale contraceptiva. Nadien volgt een bespreking van de andere vormen van hormonale anticonceptie.

5.1.2.2. Gecombineerde hormonale anticonceptie

5.1.2.2.1. Contraceptieve doeltreffendheid

Indien correct gebruikt, hebben alle hormonale contraceptiva een uitstekende en vergelijkbare doeltreffendheid. De meeste studies omvatten echter onvoldoende patiënten om eventueel significante verschillen in de Pearl Index te kunnen vaststellen. In de praktijk echter vermindert de contraceptieve doeltreffendheid naarmate de vrouw zelf verantwoordelijk is voor het correct gebruik én de dosis oestrogeen en progestativum lager is, omwille van het effect van vergeten pillen. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

5.1.2.2.2. Nevenwerkingen

De nevenwerkingen kunnen het gevolg zijn van het effect van de oestrogene component (bijvoorbeeld misselijkheid, borstspanning) of het progestativum (bijvoorbeeld acne, gewichtstoename, stemmingswisseling). Progestativa hebben een breed en variabel spectrum van effecten afhankelijk van hun respectievelijke direct of indirecte oestrogene, anti-oestrogene, androgene, anti-androgene of progestatieve werking. Progestativa van de derde generatie (gestodeen en desogestrel en ook drospirenon) versterken het effect van oestrogenen terwijl levonorgestrel (tweede generatieprogestativum) het omgekeerde effect heeft. In de praktijk baseert men zich dikwijls op de aard van de ne-

venwerkingen en op het vermoede verband met de hormonale samenstelling om naar een ander hormonaal contraceptivum over te schakelen.

5.1.2.2.2.1. Doorbraakbloedingen

Doorbraakbloedingen zijn het meest frequent de eerste maanden van pilgebruik. Ze zijn onschuldig maar kunnen verwarring veroorzaken bij de vrouw waardoor correct gebruik van de pil wordt veronachtzaamd. Indien doorbraakbloedingen persisteren, zal men opteren voor een pil met een meer oestrogeen karakter. Alhoewel hiervoor weinig overtuigende data bestaan, lijkt het niet onlogisch over te stappen naar een pil van de derde generatie of een trifasische pil. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

5.1.2.2.2.2. Nausea

Deze nevenwerking berust op eenzelfde mechanisme als de nausea die optreedt tijdens de zwangerschap en wordt toegeschreven aan de invloed van oestrogenen. Een pil met een meer progestatief karakter is hier aangewezen. (Halpern 2011)

5.1.2.2.2.3. Opgeblazen gevoel

Dit is eveneens een oestrogeen effect. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.2.4. Libidoverlies

Libido wordt multifactorieel bepaald en het effect van hormonen op de libido van de vrouw is beperkt. Er zijn evenveel vrouwen onder de pil die een verhoogde libido ondervinden als vrouwen bij wie de libido verlaagd is. Indien er toch een hormonaal effect in het spel is, zal men de pil met een anti-androgeen effect vermijden. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.2.5. Gewichtstoename

Voor de meeste vrouwen is toename van het gewicht een bron van frustratie en wordt, soms ten onrechte, toegeschreven aan het gebruik van de pil. Een recente Cochrane review besluit dat er onvoldoende evidentie is om het effect van de verschillende combinatiepillen op het gewicht te bepalen. Omdat het gemiddeld gewicht van de vrouw toeneemt met de leeftijd is er nood aan vergelijkende studies die eveneens een groep includeren die placebo krijgt of een niet-hormonale vorm van anticonceptie. (Gallo 2011b)

5.1.2.2.2.6. Stemmingwisselingen

Indien er al enig verband bestaat met de pil wordt dit toegeschreven aan het effect van progestativa. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.3. Bijzondere vormen van gecombineerde hormonale contraceptiva

5.1.2.2.3.1. Bifasische en trifasische hormonale contraceptiva

Het wordt soms voorgesteld dat fasische preparaten beter de cyclus mimeren, maar dat is een illusie. Alle gecombineerde hormonale contraceptiva onderdrukken de ovulatie en de normale cyclische ontwikkeling van het endometrium. De totale dosis progestativa per cyclus is lager dan die van de gecombineerde monofasische pil en daarom kunnen ze als meer oestrogeen worden beschouwd. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.3.2. De combinatiepil met het natuurlijk oestrogeen

De laatste jaren zijn er twee orale contraceptiva op de markt gebracht met het natuurlijk oestrogeen estradiol in plaats van ethinylestradiol. Het eerste is een sequentieel (quadrifasisch) preparaat met diënogest als progestativum en estradiol valeraat in wisselende dosis en het tweede is een monofasische pil met nomegestrol acetaat als progestativum en gemicroniseerd estradiol. De rationale hierachter is dat estradiol minder affiniteit heeft voor de levercellen en dus minder effect zou hebben op

stollingsfactoren en het lipidenprofiel. In enkele vergelijkende studies met de combinatie levonorgestrel en ethinylestradiol is dit inderdaad ook gebleken (Gaussem 2011). Het gaat hier echter om intermediaire eindpunten maar grootschalige epidemiologische onderzoeken ontbreken alsnog om uit te maken of dit ook klinisch relevant is. (Peremans 2012, Brand 2011)

5.1.2.2.3.3. Niet-orale routes van toediening

Gecombineerde hormonale contraceptiva kunnen ook worden toegediend via pleisters of via een vaginale ring. Het theoretisch voordeel hiervan is dat er geen eerste-passage effect is ter hoogte van de lever maar dit heeft blijkbaar geen invloed op relevante biologische parameters.

De contraceptieve doeltreffendheid is vergelijkbaar met die van de orale hormonale contraceptiva. De keuze voor niet orale routes van toediening ligt hoofdzakelijk bij de voorkeur van de vrouw. Zo vinden veel patiënten een pleister esthetisch hinderlijk en de ervaring leert dat deze ook relatief gemakkelijk durft los te laten van de huid bij o.a. zweten. Wat betreft de vaginale ring met etonogestrel + ethinylestradiol heeft een klein percentage van de vrouwen een bezwaar tegen de vaginale manipulatie die deze vorm van anticonceptie met zich meebrengt. (Peremans 2012, Brand 2011, WHO 2009)

5.1.2.2.3.4. Continu gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva

Dat de pil nog steeds een cyclus van 28 dagen mimeert, berust op fysiologische nonsens maar is historisch te begrijpen omdat dit de acceptabiliteit bij het publiek ten goede kwam. Ook nu nog kunnen veel vrouwen er niet van worden overtuigd om de pil gedurende langere periodes non stop in te nemen (bicycling, tricycling of langer). Nochtans kan de continue inname van de pil een aantal voordelen bieden: de totale hoeveelheid bloedverlies is minder dan bij de cyclische bloeding en perimenstruele ongemakken worden uitgeschakeld. Ook de klinische doeltreffendheid is per definitie beter omdat de zeven pilvrije dagen een gevarenzone zijn in geval van een vergeten pil. (Halpern 2011)

5.1.2.3. De puur progestatieve hormonale contraceptie

Progestativa hebben zoals de gecombineerde hormonale contraceptiva een drievoudige anticonceptieve werking: ze onderdrukken de ovulatie, maken het cervixslijm ontoegankelijk voor zaadcellen en maken het endometrium ongeschikt voor innesteling.

Ze kunnen worden gegeven in orale vorm (progestageen-alleen pil; POP), als inspuiting of als implantaat. Ze worden vooral gebruikt in geval van tegenaanwijzing voor het gebruik van oestrogenen. In de meeste gevallen leidt hun gebruik tot amenorroe maar doorbraakbloedingen kunnen optreden. De niet orale vormen van progestatieve anticonceptie zijn vooral geschikt voor vrouwen die om een of andere redenen niet goed kunnen omgaan met de dagelijkse inname van tabletten. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

5.1.2.4. Het hormonaal IUS

De anticonceptieve werking van het hormonaal IUS berust voornamelijk op zijn effect op het endometrium dat ongeschikt is voor innesteling van het embryo. Omdat therapietrouw hier geen probleem is, is de klinische doeltreffendheid van zowel het koper IUD als het hormonaal IUS groter dan dat van orale hormonale anticonceptie.

Het hormonaal IUS heeft daarenboven het voordeel dat het tevens een ideale methode is om menstruele problemen zoals overvloedige menses en dysmenorroe adequaat te behandelen.

Het geniet de voorkeur bij vrouwen boven de 35 jaar omdat de kans op uteriene problemen toeneemt met de leeftijd. In tegenstelling tot het koper IUD is het niet geschikt voor noodanticonceptie. (Peremans 2012, Brand 2011, Halpern 2011, WHO 2009)

5.1.3. Wat besluit de jury?

De jury gaat ervan uit dat het de pilgebruiker zelf is die – uiteraard na aangepaste counseling - de voor haar best geschikte methode van (hormonale) contraceptie moet kiezen.

Binnen de hormonale contraceptieve methodes zijn orale contraceptiva voor het ogenblik de eerste keuze omdat ze onderwerp geweest zijn van talrijke klinische studies.

Binnen de orale contraceptiva dan weer zijn, volgens de huidige evidentie, pillen met 20-30 µg ethinylestradiol en levonorgestrel de eerste keus.

Andere pillen of vormen van (hormonale) anticonceptie kunnen worden voorgeschreven volgens de voorkeur van de patiënte, op specifieke indicatie of bij slechte tolerantie.

Combinatiepillen met ethinylestradiol zijn in elk geval niet meer een eerste keus vanaf de leeftijd van 35 jaar en worden best vermeden vanaf 45 jaar.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

5.2. Welke elementen bevorderen of verminderen de therapietrouw aan de verschillende hormonale contraceptiva?

5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.2.1.1. Gecombineerde orale contraceptiva met verschillende progestagenen

In een Cochrane review (Lawrie 2011) identificeerden we 30 studies met 13.923 vrouwen waarin combinatiepillen met verschillende soorten progestagenen vergeleken werden in termen van doeltreffendheid en ongewenste effecten.

Wij hebben uitsluitend de studies (N=21; n=13.296) geselecteerd met de combinatiepillen die in België verkrijgbaar zijn. Er werden dus zeven vergelijkingen uitgekozen.

Over het geheel genomen was de kwaliteit van de studies zwak en de meeste studies waren gesponsord door de farmaceutische industrie (17/21).

Wij vermelden hieronder de belangrijkste gegevens voor elke vergelijking:

Monophasic gestodene 75 µg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ethinyl estradiol 30 µg (Loudon 1990, Rabe 1989)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid en discontinuïteit tussen de monofasische pillen met gestodeen en levonorgestrel. Wat de controle van de cyclus betreft, werden er minder doorbraakbloedingen waargenomen bij de pillen met gestodeen.

(GRADE B tot A)

Monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic levonorgestrel/ethinyl estradiol 100 µg/ethinyl estradiol 20 µg (Winkler 2004)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid tussen de monofasische pillen met desogestrel en levonorgestrel. In termen van discontinuïteit werd er een statistisch significant verschil waargenomen met minder discontinuïteit verbonden aan de ongewenste effecten (met inbegrip van een onregelmatige menstratiecyclus) bij de pillen met desogestrel, maar er was geen verschil qua discontinuïteitscijfers (ongeacht de oorzaak).

(GRADE B)

Triphasic Gestodene 50/70/100 µg + ethinylestradiol 30/40/30 µg versus triphasic norethindrone 500/750/1000 µg + ethinylestradiol 35/35/35 µg (Weber-Diehl 1993)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid en discontinuïteit tussen de trifasische pillen met gestodeen en norethisteron. Alleen wat de controle van de cyclus betreft, werd er minder spotting waargenomen bij de pillen met gestodeen.

(GRADE C)

Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 20 µg versus monophasic desogestrel 150 µg + ethinyl estradiol 20 µg (Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L-America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid tussen de monofasische pillen met gestodeen en desogestrel. In termen van discontinuïteit werd er een statistisch significant verschil waargenomen met minder discontinuïteit verbonden aan de ongewenste effecten (andere dan een onregelmatige menstruatiedicyclus) bij de pillen met desogestrel, maar er was geen verschil qua discontinuïteitscijfers (ongeacht de oorzaak).

(GRADE B)

Monophasic gestodene 75 µg + ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic norgestimate 250 µg + ethinyl estradiol 35 µg (Affinito 1993)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid, discontinuïteit en ongewenste effecten tussen de monofasische pillen met gestodeen en norgestimaat.

(GRADE B)

Monophasic drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 30 µg versus monophasic levonorgestrel 150 µg/ethinyl estradiol 30 µg (Kelly 2010; Suthipongse 2004, Sangthawan 2005)

Er is geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid, discontinuïteit en ongewenste effecten tussen de monofasische pillen met drospirenon en levonorgestrel.

(GRADE B)

Monophasic drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 20 µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg (21 active /7 placebos) (Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010)

In vergelijking met de monofasische pillen met desogestrel is er geen statistisch significant verschil in termen van doeltreffendheid en discontinuïteit bij de monofasische pillen met drospirenon. In termen van ongewenste effecten komen klachten over spanning in de borsten en misselijkheid echter vaker voor in de groep met drospirenon.

(GRADE C (very low) tot B)

Kortom, er werden weinig verschillen waargenomen tussen de verschillende progestagenen. Al deze resultaten dienen te worden bevestigd door dubbelblinde studies van betere kwaliteit.

5.2.1.2. Pleister versus pil

3 RCT's uit de Cochrane systematic review van Lopez 2010 vergeleken hormonale contraceptie in de vorm van een huidpleister met de combinatiepil (waarvan 1 studie met 3 armen).

Twee studies vergeleken de pleister met de trifasische pil met levonorgestrel. Er was veel drop-out in een van de grotere studies (Audet 2001): een derde van de pleistergebruiksters versus een kwart van de pilgebruiksters. 2 studies vergeleken de pleister met de monofasische pil met desogestrel 150 µg + ethinylestradiol 20 µg.

De contraceptieve werkzaamheid was gelijkaardig in beide groepen.

(GRADE B tot A)

In alle studies stopten de deelnemers meer in de pleistergroep, zowel om alle redenen als omwille van ongewenste effecten. De (zelfgerapporteerde) therapietrouw per cyclus echter, was beter in de pleistergroep ten opzichte van de orale anticonceptiegroep.

(GRADE B tot A)

Gebruiksters van de pleisters rapporteerden significant meer gevoelige borsten en dysmenorree in vergelijking de gebruiksters van de trifasische levonorgestrel-bevattende pil. Op vlak van doorbraakbloeding en spotting was er geen significant verschil tussen de pleister en de voorgenoemde pil.

Bij de vergelijking van de anticonceptiepleister en de monofasische desogestrel-bevattende pil was er geen significant verschil tussen doorbraakbloeding, spotting of dysmenorree, maar wel voor de ongewenste effecten mastodynie en emesis.

(GRADE B tot A)

5.2.1.3. Vaginale ring versus pil

Zes RCT's uit de meta-analyse van Lopez 2010 en één aparte RCT van Mohamed 2011 vergeleken hormonale contraceptie in de vorm van een vaginale ring met diverse combinatiepillen (levonorgestrel 100-150 µg – ethinylestradiol 20- 30 µg, gestodeen 60 µg – ethinylestradiol 15 µg, drospirenon 3 µg – ethinylestradiol 30 µg). Sommige studies includeren minder dan 100 deelnemers in totaal. Er was eveneens vaak een grote drop-out, ongeveer een derde in elke behandelingsgroep.

Het verschil in aantal zwangerschappen tussen beide groepen was niet significant.

(GRADE C tot B)

In de studies was er een gelijkaardig aantal deelnemers die hun behandeling stopzetten in beide groepen. Ringgebruiksters waren minder therapietrouw dan pilgebruiksters in één (kleine) studie, maar er was geen significant verschil tussen de groepen in andere studies. Het algemene besluit in de Cochrane review luidt dat er tegenstrijdige gegevens zijn.

(GRADE C tot B)

Gebruiksters van de vaginale ring hadden significant meer vaginitis en leukorree in vergelijking met de gebruiksters van de combinatiepil, doch zij hadden minder last van vaginale droogte.

Ringgebruiksters rapporteerden in twee studies minder acne en in één studie minder gewichtstoename ten opzichte van de pilgebruiksters.

De cycluscontrole bij behandeling met de vaginale ring is vaak significant beter dan bij de combinatiepil.

(GRADE C tot B)

5.2.1.4. Continu versus cyclisch gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva

Uit een Cochrane review (Edelman 2005) selecteerden we 3 studies waarin continue inname van de combinatiepil (en in één studie ook de vaginale ring met oestroprogestagenen) gedurende 3 of meer cycli werd vergeleken met klassieke inname (21 dagen hormooninname + 7 dagen hormoonvrij interval, of in het geval van drospirenon: 24 dagen + 4 dagen). Een recentere RCT onderzocht de drospirenon-bevattende combinatiepil eveneens in een flexibel regime van 24 tot 120 dagen hormooninname om intracyclische bloedingen te verminderen.

Deze studies hadden onvoldoende power om verschillen in contraceptieve betrouwbaarheid aan te tonen. In sommige studies traden geen zwangerschappen op in één of meer armen. Meta-analyse werd niet uitgevoerd omwille van de verschillende hormoonsamenstellingen van de vergeleken contraceptiva en de verschillende duur van continue inname. In de individuele studies bleek er geen verschil in contraceptieve betrouwbaarheid voor beide strategieën.

(GRADE C)

Er bleek geen significant verschil te bestaan in het totaal aantal bloedingsdagen tussen de verschillende vaste regimes. Wel rapporteerde één studie met drospirenon significant minder bloedingsda-

gen in het flexibele regime waarbij vrouwen mochten kiezen hoe lang zij de pil na elkaar innamen tussen 24 en 120 dagen, in vergelijking met het standaard regime van de 28 dagen cyclus. In bijna alle studies werd een significant verschil in stopzetten van de behandeling omwille van bloeding vermeld in het voordeel van de cyclische pilinname in vergelijking met de continue inname.
(GRADE B)

5.2.1.5. Progestageen injectie versus 'andere'

Een Cochrane review (Lopez 2008) includeerde een RCT met jonge vrouwen die het onmiddellijk opstarten van depot medroxyprogesteron acetaat (DMPA) vergeleek met de overbruggingsmethode waarbij een vrouw een andere vorm van anticonceptie krijgt toegediend vóór de eerste DMPA-injectie op de eerste dag van de volgende maandstonden.

In de groep vrouwen die onmiddellijk startten met DMPA-behandeling kwamen significant minder zwangerschappen voor dan in de groep die moesten wachten op hun eerste injectie (OR=0,36).
(GRADE C)

Het aantal vrouwen dat stopte met hun behandeling was niet significant verschillend tussen beide behandelingsmethodes.
(GRADE B)

Significant meer vrouwen waren heel tevreden met hun behandelingsmethode in de groep die onmiddellijk startte met DMPA-injecties ten opzichte van de groep die eerst een andere methode kreeg toegediend in afwachting van hun eerste DMPA-injectie (OR bijna 2,0).
(GRADE B)

In geen enkele behandelingsgroep werden ongewenste effecten gerapporteerd.

5.2.1.6. Levonorgestrel-IUS versus Cu-IUD >250 mm²

Deze 2 studies geïnccludeerd in een Cochrane review vergeleken een hormoonspiraal (levonorgestrel-IUS) met een koperspiraal (>250 mm²). (Sivin 1994 and Baveja 1989 from French 2004) De studies bevatten voldoende patiënten, maar zijn van matige kwaliteit. Beide studies maken bij zwangerschap een onderscheid tussen falen van de behandeling of falen van de gebruikster.

Er is geen verschil aangetoond in het aantal zwangerschappen tussen beide spiralen.
(GRADE B)

Vrouwen met een hormoonspiraal hebben meer kans op amenorroe. De risk ratio neemt bovendien toe na verloop van tijd: na 3 maanden 2,35; na 3 jaar 11,08.
(GRADE B)

Eén studie kon na 5 jaar aantonen dat in de groep die een hormoonspiraal kreeg significant minder vrouwen met de anticonceptie stoppen.
(GRADE B)

Er bleek geen significant verschil in het optreden van 'pelvic inflammatory disease' tussen de behandelingsgroepen.
(GRADE B)

5.2.1.7. Levonorgestrel-IUS versus Cu-IUD <250 mm²

Deze drie studies geïnccludeerd in een Cochrane review vergeleken een hormoonspiraal (levonorgestrel-IUS) met een koperspiraal (<250 mm²). (Andersson 1994, Luukkainen 1986 and Baveja 1989 from French 2004) In twee studies (Andersson 1994 en Luukkainen 1986) werd het Nova-T IUD als koperspiraal gebruikt, in een andere studie (Baveja 1989) werden 3 verschillende koperspiralen gebruikt: CuT 380Ag, CuT 220C of CuT 200B. De studies bevatten in totaal meer dan 5.000 patiënten doch zijn van lage kwaliteit.

Vrouwen die een hormoonspiraal kregen, hadden in 2 van de 3 studies (a en b) minder kans om zwanger te worden dan vrouwen met een koperspiraal (<250 mm²).

(GRADE B)

Er bleek geen significant verschil in het aantal vrouwen dat omwille van ongewenste effecten stopt met de anticonceptie.

(GRADE B)

Er bleek geen significant verschil in het optreden van 'pelvic inflammatory disease' tussen de behandelingsgroepen.

(GRADE C)

5.2.1.8. Levonorgestrel-IUS versus gecombineerde orale contraceptiva

Deze studie geïncludeerd in een Cochrane review vergeleek het hormoonspiraal (levonorgestrel-IUS) met gecombineerde orale anticonceptiva. (Suhonen 2004 from French 2004)

In beide groepen kon er geen zwangerschap vastgesteld worden. Er werd geen statistische toets uitgevoerd.

(GRADE: NA)

Er bleek geen significant verschil in het aantal patiënten dat de anticonceptie staakte.

(GRADE B)

Vrouwen met het hormoonspiraal hadden meer kans op amenorroe en meer kans op gevoelige borsten.

(GRADE B)

5.2.2. Wat zegt de deskundige?

5.2.2.1. Elementen die de therapietrouw bevorderen

- Duidelijke en relevante uitleg over de contraceptie die gemakkelijk te begrijpen is, aantrekkelijk en aangepast aan de behoeften van de patiënte, gemakkelijk te consulteren: « counseling » (raadgeving en begeleiding van de vrouw) door de zorgverlener en educatieve stappen (pedagogisch partnerschap gericht op het promoten van de gezondheid van de vrouw en haar autonoom maken op het vlak van haar behandeling).
- De motivatie aanmoedigen voor een contraceptieve methode. Doorzettingsvermogen zorgt voor continuïteit in het gebruik van de contraceptie.
- Omgevingsfactoren: onmiddellijke toegang tot de gezondheidszorgen, financieel toegankelijke contraceptiemiddelen.
- Opvolgingsconsultaties om de contraceptieve methode te herevalueren, nagaan of die aangepast is en correct wordt gebruikt.
- Tevredenheid bij het gebruik van de orale contraceptie.
- Niet-contraceptieve voordelen van de hormonale contraceptie.
- Continu schema.

5.2.2.2. Elementen die de therapietrouw verminderen

- Optreden van bijwerkingen.
- Ambivalentie wat betreft contraceptie/gewenste zwangerschap.
- Houding: Vergetelheden bij de dagelijkse inname.
- De kostprijs lijkt geen invloed te hebben.

Algemene opmerking:

Een andere deskundige geeft aan dat anticonceptie makkelijk toegankelijk moet zijn in de hele eerste lijn en niet noodzakelijk door een arts voorgeschreven of afgeleverd worden. Buitenlandse projecten gaan al in die richting, met goede resultaten, stelt een derde deskundige

5.2.3. Wat besluit de jury?

Uit de literatuurstudie en uit de opinie van de deskundigen kan de jury volgende elementen aanhalen die enerzijds de therapietrouw kunnen bevorderen en anderzijds de therapietrouw kunnen verminderen:

Elementen die de therapietrouw bevorderen:

- Duidelijke en relevante verklaringen over de contraceptie die gemakkelijk te begrijpen zijn, aantrekkelijk en aangepast aan de behoeften van de patiënte, gemakkelijk te consulteren: « counseling » (raadgeving en begeleiding van de vrouw) door de zorgverlener en educatieve stappen (pedagogisch partnerschap gericht op het promoten van de gezondheid van de vrouw en haar auto-noom maken in haar verzorging).
- De motivatie aanmoedigen voor een contraceptieve methode versterkt de therapietrouw.
- Omgevingsfactoren: onmiddellijke toegang tot de gezondheidszorgen, financieel toegankelijke contraceptiemiddelen.
- Opvolgingsconsultaties om de contraceptieve methode te herevalueren, nagaan of die aangepast is en correct wordt gebruikt.
- Tevredenheid bij het gebruik van de orale contraceptie.
- Niet-contraceptieve voordelen van de hormonale contraceptie.
- Continu schema.
- Eenvoud bij het nemen van het contraceptivum.
- Niet dagelijkse toediening (pleister, ring, levonorgestrel-IUS, Cu-IUD, implantaat).

Elementen die de therapietrouw verminderen:

- Het optreden van bijwerkingen (spotting, gewichtstoename, libidoverlies, misselijkheid, migraine, stemmingswisselingen).
- Ambivalentie wat betreft contraceptie/gewenste zwangerschap.
- Houding: Vergetelheden bij de dagelijkse inname.

(GRADE C)

6. Hormonale contraceptie aangepast aan bepaalde omstandigheden

Vraag 6

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:

- chirurgische pre- en postoperatieve situatie
- tabaksverslaving
- coagulopathie en/of veneuze trombo-embolische voorgeschiedenis
- cardiovasculaire aandoening (AHT, myocardiale ischemie, CVA)
- migraine
- diabetes
- post partum
- post abortum.

6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1. Chirurgie

Twee richtlijnen (Domus Medica 2012, RCOG 2010) geven aanbevelingen voor patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan. Voor grote ingrepen moet gecombineerde hormonale contraceptie minstens 4 weken voor de ingreep worden stopgezet wanneer immobilisatie wordt verwacht, maar niet in het geval van kleine ingrepen.

6.1.2. Roken

Drie richtlijnen raden (zeer sterk) af om gecombineerde hormonale contraceptie te gebruiken bij vrouwen van 35 jaar of ouder die roken (of die minder dan een jaar geleden met roken gestopt zijn). Bij rokers ouder dan 35 jaar kunnen POP's, IUD, implantaat of sterilisatie worden gebruikt als contraceptie. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 40+)

6.1.3. Coagulopathie/VTE

Twee richtlijnen (Domus Medica 2012, RCOG 2010) verklaren dat coagulatiestoornissen en actuele of voorgaande arteriële of veneuze thrombo-embolismen absolute contra-indicaties vormen voor COC's. Contraceptie met alleen progesteron kan in die omstandigheden veilig worden gebruikt.

6.1.4. Cardiovasculaire ziekten

Twee richtlijnen (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined) beschouwen arteriële hypertensie $\geq 90/160$ mmHg als een absolute contra-indicatie voor COC's. Contraceptie met alleen progesteron lijkt het risico van beroerte of myocardinfarct niet te verhogen (FSRH 2010 40+), toch beveelt Domus Medica geen progesteron-injecties aan bij vrouwen met een voorgeschiedenis van beroerte of ischemische hartziekte.

Alle richtlijnen raden het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva af bij vrouwen met cardiovasculaire ziekte, beroerte of migraine met aura.

6.1.5. Migraine

Vijf richtlijnen bevestigen dat migraine met aura een aandoening is waarvoor het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva een onaanvaardbaar gezondheidsrisico vormt. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2009 POP, FSRH 200p POI, FSRH 2010 40+) Contraceptie met alleen progesteron kan veilig worden gebruikt door patiënten met migraine met aura.

6.1.6. Diabetes

Slechts één richtlijn (Domus Medica 2012) vermeldt vrouwen met diabetes; diabetici met nefropathie, retinopathie, neuropathie of andere vasculaire complicaties zijn een absolute contra-indicatie voor gecombineerde contraceptieve pillen.

6.1.7. Post partum

Drie richtlijnen vermelden post partum situaties (Domus Medica 2012, FSRH 2009 POInj, RCOG 2010) en ze zijn het alle drie eens over de aanbeveling dat in de eerste 21 dagen na de geboorte van het kind geen contraceptie nodig is. Daarna moet gecombineerde orale contraceptie of eender welke andere vorm van contraceptie worden gestart bij niet-zogende vrouwen. Bij zogende vrouwen zijn COC's niet aanbevolen in de eerste zes weken na de geboorte van het kind. POP's echter hebben geen negatieve invloed op de melkproductie en kunnen veilig worden gebruikt.

6.1.8. Post abortum

Drie richtlijnen vermelden de situatie na een miskraam of een abortus (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2011) en ze zijn het erover eens dat onmiddellijk met contraceptie moet worden gestart, of ten minste binnen de 5 dagen post abortum.

6.2. Wat zegt de deskundige?

6.2.1. Pre- en postoperatieve situatie

In deze situatie is het grootste probleem i.v.m. contraceptie de verhoging van het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) door de immobilisatie en de duur ervan, de chirurgische ingreep (groot of klein), geassocieerde risicofactoren (leeftijd, gewicht, trombofiele antecedenten...), risico's die samengevoegd worden aan het protrombotische risico dat wordt gevormd door de CHC indien die wordt gebruikt.

6.2.1.1. Geplande chirurgie bij een gebruikster van CHC (WHO 2009, UKMEC 2009)

Indien het gaat om een grote chirurgische ingreep, d.w.z. die meer dan 30 minuten zal duren **en gevolgd wordt door immobilisatie** d.w.z. bedlegerigheid, of zeer beperkte mobiliteit gedurende 48 uur of meer, in een interventioneel kader met een hoog risico van VTE met inbegrip van algemene en orthopedische chirurgie, traumatische chirurgie, en neurochirurgie (Vessey 1986): in dit geval is het voortzetten van het gebruik van CHC onaanvaardbaar (categorie 4) (WHO 2009). Ook indien het gaat om een kleine ingreep (< 30 min) maar met hypotensie, of langdurige volgende immobilisatie, of chirurgie van de onderste ledematen, is het nemen van CHC onaanvaardbaar (categorie 4) en moet het gebruik van CHC in alle gevallen 4 weken voor de ingreep worden stopgezet. In de meeste gevallen, met inbegrip van post partum waar na het stopzetten van een CHC de terugkeer naar de normale waarden van de parameters ongeveer 3 weken duurt, houdt het aanbevelen van een stopzetting van 4 weken dus een veiligheidsmarge in (WHO 2009). Het hernemen van CHC na chirurgie is niet aanbevolen tot aan de eerste menstruatie die minstens 2 weken na terugkeer naar volledige mobiliteit zal optreden. Er bestaat inderdaad een gekend verhoogd risico van postoperatieve VTE en hun toename door het protrombotische effect van de oestrogenen; zo ramen Vessey et al (3) het risico van postoperatieve VTE op 0,96% met CHC en op 0,5% bij niet-gebruiksters van CHC. Zo zal het stopzetten van CHC volgens de aanbevelingen toelaten om 500 VTE en 6 tot 10 overlijdens per 100.000 grote ingrepen te voorkomen.

Indien het gaat om een grote chirurgische ingreep zonder erop volgende langdurige immobilisatie (48 u) is CHC aanvaardbaar (categorie 2) en kan worden behouden zonder beperking (categorie 1) met het oog op **kleine ingrepen**, zoals laparoscopische sterilisatie door onderbreking van de eileiders, of ook nog een tandextractie. Complexe laparoscopische ingrepen echter (behandeling van endometriose, hysterectomie, cholecystectomie) moeten volgens Guillebaud (Guillebaud 2000) worden

beschouwd als grote ingrepen en vragen het vroegtijdig stopzetten en laat hernemen van CHC. Wat betreft kleine chirurgische ingrepen aan de onderste ledematen (operatieve arthroscopie, afbinden van spataders en zelfs sclerotherapie) en voor zover ze niet langer dan 30 minuten duren, in deze omstandigheden wordt stopzetting van de CHC door de UKMEC niet als noodzakelijk gezien (categorie 1) waarbij er met name rekening mee dient te worden gehouden dat veneuze chirurgie een zwak risico van VTE met zich meebrengt. Guillebaud volgt deze aanbeveling niet en raadt dezelfde voorzichtigheid aan als voor grote ingrepen.

Geïmmobiliseerde patiënten zonder notie van chirurgische interventie: hospitalisatie voor een acuut trauma, acute ziekte, invaliderende ziekte, verlamming, rolstoel, het risico van VTE door de immobilisatie is hoog. Contraceptie door CHC moet worden stopgezet ten voordele van een andere vorm van contraceptie (categorie 3) zoals progestageen-alleen contraceptie of levonorgestrel-IUS onder andere.

6.2.1.2. Geplande chirurgie bij een patiënte die progestageen-alleen contraceptie gebruikt

Talrijke studies tonen aan dat er geen risico van VTE wordt geassocieerd met progestageen-alleen contraceptie, behalve wat betreft de injectie van medroxyprogesteron retard (DMPA) waarvan de review van 2 studies besluit tot een relatief risico van 2,67 (95% BI: 1,29-5,53) in vergelijking met niet-gebruiksters (Mantha 2012), maar deze gegevens worden afgezwakt door hun onvoldoende aantal, en ze zijn dus niet doorslaggevend. Grote chirurgische ingrepen zoals hierboven gedefinieerd vragen niet om stopzetting van progestageen-alleen contraceptie (categorie 2); dit geldt ook voor kleine ingrepen en immobilisatie die niet veroorzaakt wordt door een chirurgische ingreep (categorie 1). Men kan overwegen om, bij een langdurig preoperatief en postoperatief stopzetten van CHC rechtstreeks over te schakelen op een progestageen-alleen contraceptie teneinde contraceptieve continuïteit te verzekeren (Guillebaud 2000).

6.2.1.3. Geplande chirurgie bij een patiënte met een levonorgestrel-IUS

De houding ten aanzien van een grote of kleine ingreep of immobilisatie zonder chirurgische context, is dezelfde ten opzichte van het gebruik van de progestageen-alleen contraceptie, d.w.z. dat de levonorgestrel-IUS kan ingebracht blijven in alle omstandigheden.

6.2.1.4. Patiënte die urgent wordt opgenomen voor een NIET-geplande chirurgische ingreep

Deze gevallen komen vaak voor, meestal in het kader van een ongeval, vaak een verkeersongeval, verschillende trauma's, andere chirurgische urgenties en met name fracturen, waardoor vaak langdurige immobilisatie gerechtvaardigd is. Indien het gaat om een patiënte die CHC gebruikt, moet de onmiddellijke stopzetting hiervan (categorie 3-4) (Guillebaud 2000), en eventuele overschakeling op een progestageen-alleen contraceptie worden overwogen, soms overigens in een context waar de chirurg profylaxe met heparine vraagt.

6.2.2. Roken

6.2.2.1. Roken en CHC

Algemene overwegingen

Roken veroorzaakt zowel bij mannen als bij vrouwen en vaak in verhouding tot de mate en de duur van het roken een overmaat aan morbiditeit en mortaliteit van verschillende aard. Twee grote epidemiologische studies die recent werden gereviewd door Hannaford et al (Hannaford 2013) met een opvolging van bijna 40 jaar, tonen dat CHC – het betrof hier vooral combinatiepillen met een hoge dosis – geen overmaat aan mortaliteit veroorzaken, maar integendeel een significante daling van de mortaliteit – alle oorzaken samen – terwijl roken bij de vrouw die CHC gebruikt en meer dan 15 sigaretten per dag rookt leidt tot een stijging van de mortaliteit (RR=2,25; BI 95% 1,99-2,53). Vrouwen die een gecombineerde contraceptie gebruiken en die roken hebben een verhoogd risico van cardiovasculaire aandoeningen, en met name van myocardinfarct in vergelijking met gebruiksters van CHC

die niet roken. De WGO schat dat voor 35 jaar de mortaliteit van de gebruiksters van CHC die roken 1 per 100.000/jaar bedraagt en na 35 jaar is het risico vertienvoudigd (Farley 1998). Het verhoogde risico van myocardinfarct daalt van zodra met roken wordt gestopt en is grotendeels verdwenen na 2 tot 3 jaar. Hoewel sommige studies negatief zijn, toont een grote studie van Nightingale et al aan dat roken ook een risicofactor voor VTE is bij gebruiksters van CHC, met een effect dat in verhouding staat tot de mate waarin wordt gerookt (Nightingale 2000).

Classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Bij vrouwen jonger dan 35 jaar is het vasculaire risico van gebruiksters van CHC niet significant verhoogd door het roken en vandaar dat de combinatie CHC en roken aanvaardbaar is (categorie 2). Nochtans, **vanaf 35 jaar** veroorzaakt een combinatie van CHC en matig roken (< 15 sigaretten/dag) een verhoging van het aantal myocardinfarcten en situeert het risico zich in categorie 3, waardoor het de voordelen van deze contraceptie overtreft (UKMEC 2009). **Wanneer veel wordt gerookt** (> 15 sigaretten/dag) wordt het gebruik van CHC onaanvaardbaar en moet een andere vorm van contraceptie worden gezocht (categorie 4). Om terug te keren naar categorie 2 moet meer dan een jaar **gestopt zijn met roken**, en het vasculaire risico van roken verdwijnt 1 tot 5 jaar na rookstop.

6.2.2.2. Roken en progestageen-alleen contraceptie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Progestageen-alleen contraceptie lijkt het cardiovasculaire risico niet te verhogen, ook niet bij vrouwen die roken. Dit lijkt geruststellend zowel bij vrouwen jonger dan 35 jaar als ouder, en ongeacht de mate waarin wordt gerookt (categorie 1).

6.2.2.3. Roken en levonorgestrel-IUS (WHO 2009, UKMEC 2009)

Roken heeft geen invloed op de cardiovasculaire veiligheid van contraceptie met een levonorgestrel-IUS (categorie 1).

6.2.3. Coagulopathieën en/of veneuze trombo-embolische (VTE) anteceden-ten

6.2.3.1. VTE en CHC

Algemene overwegingen

Het risico van VTE bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt geraamd op 5 tot 10 gevallen per 100.000 vrouwenjaren (Folia Pharmacotherapeutica februari 2013). Het risico kan **verworven** zijn: hogere leeftijd, obesitas, immobiliteit, roken, chirurgische ingrepen, kanker, maar ook **congenitaal**, door een genetische mutatie (facteur V Leiden, protrombine, antitrombine, Proteïne C, Proteïne S, zelfs MTHFR). In deze context van verhoogd risico van VTE spreekt men over **trombofilie**. Door zijn oestrogene inhoud veroorzaakt CHC een verhoging van het risico van VTE in verhouding tot de dosis ethinylestradiol (50 > 30-40 > 20 µg/dag) door het procoagulante effect vooral op de lever en door in essentie de resistentie tegen geactiveerd proteïne C te verhogen. De aanwezigheid in de oestroprogestatieve combinatie van een androgeen progestatief (1^e en 2^e generaties) beteugelt het oestrogene effect terwijl de non- of zelfs anti-androgene progestativa (3^e en 4^e generaties) dit vermogen niet hebben. Vandaar dat oestroprogestatieven die norethisteron of levonorgestrel bevatten, een verhoging van het risico van VTE met een factor 2 tot 3 met zich meebrengen (ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouwenjaren) in vergelijking met niet-gebruiksters en dat producten die progestatieven van de 3^e- 4^e generatie bevatten een verdubbeling van het risico veroorzaken in vergelijking met levonorgestrel (ongeveer 40 gevallen per 100.000 vrouwenjaren). Deze stijging is vooral opvallend tijdens de 6 tot 12 eerste maanden van gebruik, en manifesteert zich zowel voor de orale CHC als voor de transdermale of vaginale. Het hogere risico bij trombofiele patiënten neemt nog toe door het gebruik van een CHC (Chan 2004, Tchaikovski 2010). Het is belangrijk op te merken dat zwangerschap een verhoging meebrengt van het risico van VTE met een factor 6 tot 10 en in de eerste 6 weken post partum een verhoging tot 22 maal (Sultan 2012) (van 60 tot 300 gevallen ongeveer per 100.000 vrouwenjaren). Dit toont het belang aan van een contraceptie met betrekking tot niet gewenste zwangerschappen, vooral bij trombofiele vrouwen. Het onderzoek van het trombofiele risico door

analyse van genetische factoren is relatief duur en kan voor het toedienen van een CHC alleen routinematig worden overwogen wanneer de techniek door Microarray met multiële diagnoses zal worden geïmplementeerd, en de prijs betaalbaar is. Momenteel zijn de criteria voor het opsporen van een congenitale trombofilie de volgende:

- 1) persoonlijke voorgeschiedenis van VTE
- 2) familielid/leden jonger dan 45 jaar met een VTE
- 3) familiale voorgeschiedenis van VTE tijdens de zwangerschap, met een contraceptieve pil die een oestrogeen bevat, of in de loop van een hormonale behandeling van de menopauze die oestrogenen bevat
- 4) familielid/leden met een gekende mutatie van een trombofilie-gen (Grody 2001).

Samengevat: hormonale contraceptie bij vrouwen met een risico van VTE zou geen oestrogenen mogen bevatten.

Classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Persoonlijke voorgeschiedenis van VTE** (d.w.z. diepe veneuze trombose en/of longembolie). – Risico onaanvaardbaar (categorie 4).
- **Persoonlijke voorgeschiedenis van VTE behandeld met anticoagulantia**: categorie 4.
- **Familiale voorgeschiedenis van VTE** (a) familie 1^e graad < 45 jaar: categorie 3 (b) familie 1^e graad > 45 jaar: categorie 2. Hier is er een indicatie voor het screenen op trombogene factoren.
- **Immobilisatie voor grote chirurgische ingreep**: categorie 4, maar grote chirurgische ingreep zonder immobilisatie: categorie 2;
- **Kleine chirurgische ingreep** zonder immobilisatie: categorie 1 (CHC aanvaardbaar zonder beperking).
- **Immobiliteit niet gerelateerd aan chirurgie**: bijv. rolstoel of verzwakkende ziekte: categorie 3 (CHC niet aan te bevelen).
- **Gediagnosticeerde trombogene mutatie**: categorie 4 (CHC onaanvaardbaar)
- **Spataderen**: CHC aanvaard zonder beperking (categorie 1);
- **Oppervlakkige tromboflebitis**: CHC niet gecontra-indiceerd (categorie 2).

6.2.3.2. VTE en progestageen-alleen contraceptie (WHO 2009, UKMEC 2009)

De grote epidemiologische studies melden geen toegenomen risico met POP's en etonogestrel-implantaat, terwijl twee case-control studies die betrekking hadden op weinig gevallen, lijken te wijzen op een toegenomen risico met DMPA (RR=2,67; statistisch significant) (Mantha 2012).

- **Persoonlijke voorgeschiedenis van VTE**, al dan niet behandeld met anticoagulantia: progestageen-alleen contraceptie zijn niet gecontra-indiceerd (categorie 2).
- **Familiale voorgeschiedenis van de 1^{ste} graad**: progestageen-alleen contraceptie zijn aanvaardbaar zonder beperking (categorie 1)
- **Chirurgie met immobilisatie**: progestageen-alleen contraceptie niet gecontra-indiceerd (categorie 2) **chirurgie zonder immobilisatie**: POP aanvaard zonder beperking (categorie 1); **immobilisatie op lange termijn zonder chirurgie**: categorie 1.
- **Gekende trombogene mutatie**: progestageen-alleen contraceptie niet gecontra-indiceerd: categorie 2
- **Spataderen en oppervlakkige tromboflebitis**: progestageen-alleen contraceptie aanvaardbaar zonder beperking (categorie 1)

6.2.3.3. VTE en levonorgestrel-IUS (WHO 2009, UKMEC 2009)

Dezelfde classificatie als voor de progestageen-alleen contraceptie wordt aangenomen door WHO-MEC en UKMEC omwille van de inhoud met alleen progestatief van dit intra-uterien systeem.

6.2.4. Cardiovasculaire aandoeningen (hypertensie, ischemie van het myocard, CVA)

6.2.4.1. Hypertensie

6.2.4.1.1. Hypertensie en CHC: algemene overwegingen

Hypertensie – gediagnosticeerd na verschillende metingen van de bloeddruk op verschillende ogenblikken – is een primaire risicofactor van CVA en myocardinfarct (MI). Gebruik van CHC verhoogt matig het risico van het ontwikkelen van hypertensie met een factor van ongeveer 1,8 (1,5 - 2,3), in verhouding tot de duur van het gebruik en de dosis en de aard van de gebruikte oestroprogestatieven (Chasan 1996). Een systematische review van de literatuur door Curtis et al (Curtis 2006), die als basis diende voor het opstellen van de geschiktheidscriteria van de WGO op het vlak van hypertensief risico met CHC, kwam tot de conclusie dat hypertensieve vrouwen die CHC gebruiken een significant hoger risico van ischemisch CVA en myocardinfarct hebben dan hypertensieve vrouwen die geen CHC gebruiken, terwijl het risico niet hoger was voor wat betreft hersenbloedingen. Bovendien verhoogt de hypertensie niet het risico van veneuze trombo-embolische accidenten.

Multipole cardiovasculaire risico's en CHC

De samenvoeging van twee of *a fortiori* meerdere risicofactoren: hogere leeftijd, roken, diabetes, hypertensie en obesitas veroorzaken een substantiële verhoging van het cardiovasculaire risico en vandaar dat het gebruik van CHC niet aanbevolen wordt of onaanvaardbaar is volgens het risiconiveau (categorie 3 en 4 voor WHO en UKMEC 2009) (WHO 2009, UKMEC 2009).

Verskillende hypertensieve categorieën en CHC: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

- *Wanneer de hypertensie klinisch bewezen is* (herhaalde metingen) en adequaat onder controle, kan men ramen dat het risico van vasculaire complicaties (MI, CVA) minder hoog is maar toch wordt het risico door CHC beschouwd als superieur aan de voordelen en worden CHC niet aanbevolen (categorie 3).
- *De arteriële bloeddruk is verhoogd*: (a) systolische bloeddruk tussen 140 en 159 mmHg, en diastolische bloeddruk tussen 90 en 94 mmHg. CHC worden niet aanbevolen (categorie 3) en indien (b) de systolische bloeddruk ≥ 160 is en de diastolische ≥ 95 mmHg zijn CHC onaanvaardbaar (categorie 4); andere contraceptieve methoden moeten worden gezocht.
- *Aanwezigheid van bijkomende vasculaire aandoeningen bij hypertensie en CHC*
Indien vasculaire aandoeningen zoals angineuze coronaropathie, claudicatio intermittens, hypertensieve retinopathie of transient ischemic attack (TIA) ook aanwezig zijn, kunnen CHC niet worden gebruikt (categorie 4).
- *Vrouw met normale bloeddruk die een episode van hypertensie geassocieerd met de zwangerschap heeft doorgemaakt en CHC.*
Het risico van MI en VTE kan licht verhoogd zijn zonder dat dit een contra-indicatie vormt voor het nemen van een CHC (categorie 2).

6.2.4.1.2. Hypertensie en progestageen-alleen contraceptie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Multipole cardiovasculaire risico's (hogere leeftijd, roken, diabetes en obesitas):

worden toegevoegd aan de hypertensie, maar zijn geen contra-indicatie voor het gebruik van POP en etonogestrel-implantaat (categorie 2) maar de injectie van DMPA wordt niet aanbevolen (categorie 3).

Verskillende hypertensieve categorieën en progestageen-alleen contraceptie

- *Wanneer de hypertensie goed onder controle is*, wordt het gebruik van POP en etonogestrel-implantaat aanbevolen (categorie 1) en DMPA is niet gecontra-indiceerd (categorie 2). Indien de arteriële bloeddruk onder 160/95 mmHg blijft, zijn alle progestageen-alleen contraceptiva aanvaardbaar zonder beperking (categorie 1); voor POP en etonogestrel-implantaat geldt dit ook voor hogere bloeddrukwaarden, maar DMPA valt dan in categorie 2.

- Indien een vasculaire aandoening wordt toegevoegd aan de hypertensie zijn POP en etonogestrel-implantaat niet gecontra-indiceerd (categorie 2) maar de toediening van DMPA wordt niet aanbevolen (categorie 3).
- Bij vrouwen met een normale bloeddruk die een episode van hoge bloeddruk doormaakten tijdens de zwangerschap zijn de verschillende progestageen-alleen contraceptiva aanbevolen (categorie 1).

6.2.4.1.3. Hypertensie en levonorgestrel-IUS (WHO 2009, UKMEC 2009)

Wanneer de arteriële hypertensie gepaard gaat met andere cardiovasculaire risicofactoren (leeftijd, obesitas, roken, diabetes) of andere vasculaire aandoeningen (angineuze coronaropathie, claudicatio intermittens, hypertensieve retinopathie en transient ischemic accident) is het gebruik van een levonorgestrel-IUS niet gecontra-indiceerd (categorie 2) terwijl wanneer de hypertensie alleen voorkomt, of ze al dan niet onder controle is, ernstig of niet, is de levonorgestrel-IUS aan te bevelen (categorie 1), ook bij vrouwen die een voorgeschiedenis hebben van hypertensie tijdens de zwangerschap.

6.2.4.2. Ischemie van het myocard

6.2.4.2.1. Ischemie van het myocard (MI) en CHC

6.2.4.2.1.1. Algemene overwegingen

Via de literatuur, met name grote cohortstudies, case-controlstudies en meta-analyses komt duidelijk een verhoging van het risico naar voren (95% BI: 1,91-3,22), een risico dat niet significant wordt bij oudere gebruikers (Khader 2003) met een tendens tot een verhoging van het risico in functie van de dosis ethinylestradiol (50 > 30-40 > 20 µg/dag) en met een kleinere stijging voor de CHC die een progestatief van de 3^e generatie bevatten in vergelijking met de 1^e en 2^e generaties. Een recente grote cohortstudie (Lidegaard 2012b) toont een toename van het risico van MI van 1,4 tot 2,3 bij de gebruikers afhankelijk van het type CHC, met een significante verhoging van het risico in functie van de dosis ethinylestradiol, maar deze keer zonder verschil volgens het type progestatief.

6.2.4.2.1.2. Antecedenten of aanwezig zijn van ischemie van het myocard en CHC

Het toegenomen risico geassocieerd met het gebruik van alle CHC maakt deze contraceptie onaanvaardbaar, ook onder de vorm van een vaginale ring of een pleister (categorie 4) (WHO 2009, UKMEC 2009).

6.2.4.2.2. MI en progestageen-alleen contraceptie

6.2.4.2.2.1. Algemene overwegingen

Een meta-analyse van Chaktoura et al (Chaktoura 2011) die verschillende observationele studies omvatte, brengt geen enkele verhoging van het risico van MI aan het licht bij een behandeling met progestageen-alleen contraceptie, maar de gegevens lijken echter beperkt te zijn. Evenwel, in de Deense cohortstudie (Lidegaard 2012b) wordt evenmin een verhoging van het risico aangetoond, ook dit keer met beperkte gegevens.

6.2.4.2.2.2. MI en progestageen-alleen contraceptie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Gezien de onzekerheid wat betreft het risico van MI met progestageen-alleen contraceptie is het starten van een behandeling met POP en etonogestrel-implantaat aanvaardbaar in categorie 2 maar voortzetting op lange termijn wordt niet aanbevolen (categorie 3) vanwege de vrees van een daling van de endogene oestrogenen die gepaard zou gaan met een dyslipidemiërend effect met reductie van HDL-cholesterol. Aangezien dit effect nog sterker is met DMPA wordt dit in categorie 3 geklasseerd.

6.2.4.2.3. MI en levonorgestrel-IUS

Voor dezelfde redenen worden de levonorgestrel-IUS geklasseerd in categorie 2 bij het starten en in categorie 3 voor de voortzetting, hoewel hun impact op de stofwisseling relatief beperkt zou zijn. Deze classificatie lijkt te streng te zijn!

Addendum: valvulopathie en harttransplantatie zie vraag 4.3

6.2.4.3. CVA

6.2.4.3.1. CVA en CHC

6.2.4.3.1.1. Algemene overwegingen

Hoewel bepaalde cohortstudies geen verhoging van het risico van CVA met CHC hebben aangetoond, tonen de meeste studies wel aan, met inbegrip op het niveau van de meta-analyses, dat er een verhoging van het risico is dat voornamelijk betrekking heeft op niet-hemorragische trombotische accidenten, bij vrouwen die actueel worden behandeld met CHC en niet bij de oudere gebruiksters. De meta-analyse van Chan (Chan 2004) vermeldt een OR van 1,92 (BI 95% 1,44-2,57) zonder dat men een variatie van het risico kan vaststellen volgens de dosis ethinylestradiol of de aard van het progestatief. Deze observaties worden bevestigd door de grote Deens cohortstudie (Lidegaard 2012b) die een stijging van het trombotische risico aantoonde van 1,4 naar 2,2 in vergelijking met niet-gebruiksters, niet alleen voor de orale gecombineerde vormen maar ook voor de vaginale en transdermale vormen.

6.2.4.3.1.2. Antecedenten van CVA waaronder transient ischemic attacks (TIA's) en gebruik van CHC: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Het gebruik van CHC is onaanvaardbaar (categorie 4).

6.2.4.3.2. CVA, TIA en progestageen-alleen contraceptie

6.2.4.3.2.1. Algemene overwegingen

Zowel de meta-analyse van Chaktoura et al (Chaktoura 2009) als de Deense cohortstudie (Lidegaard 2012b) tonen geen verhoging aan van het risico van CVA of TIA met progestageen-alleen contraceptie (POP, etonogestrel-implantaat of DMPA) maar er moet worden benadrukt dat de gegevens eerder onvoldoende waren. Tevens is er geen verhoging van het risico met levonorgestrel-IUS (Lidegaard 2012b).

6.2.4.3.2.2. Classificatie van het risico (WHO 2009, UKMEC 2009)

POP en etonogestrel-implantaat worden door UKMEC en WHOMEK beschouwd als aanvaardbaar bij de aanvang (categorie 2) en worden niet aanbevolen op lange termijn (categorie 3), een verbanning die streng lijkt in het licht van de epidemiologische studies.

6.2.4.3.3. CVA, TIA en levonorgestrel-IUS

Dezelfde classificaties in categorie 2 bij de aanvang en categorie 3 bij voortzetting zijn toepasselijk met de levonorgestrel-IUS, en lijken eveneens te streng te zijn.

6.2.5. Migraine

6.2.5.1. Migraine en CHC

6.2.5.1.1. Algemene overwegingen

Migraine-hoofdpijnen veroorzaken (in afwezigheid van CHC) een verhoging van het risico van ischemisch CVA met een factor van ongeveer 2 bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en dit risico verdubbelt nog als het gaat om migraine met aura (visueel, paresthesie, afasie, auditief...) (Mac Gregor 2007). De toediening van een CHC aan vrouwen met migraine verhoogt het risico van ischemisch

CVA, met een risico dat nog stijgt wanneer het gaat om migraine met aura, met een factor 2 tot 4 in vergelijking met niet-gebruiksters van CHC. Bovendien stijgt het risico van CVA nog indien het gaat om vrouwen ouder dan 35 jaar, rooksters of met hypertensie (synergetisch effect) (Chang 1999).

6.2.5.1.2. Classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **NIET-migrainehoofdpijn** (matig of ernstig): starten met een CHC wordt toegelaten zonder beperking (categorie 1) en de voortzetting ervan is niet gecontra-indiceerd (categorie 2).
- **Migraine zonder aura**: (a) voor 35 jaar, volgens WHOMEK (Guillebaud 2000) is starten met een CHC aanvaardbaar (categorie 2) maar voortzetting wordt niet aangeraden (categorie 3); (b) na 35 jaar wordt de voortzetting onaanvaardbaar (categorie 4).
- **Migraine met aura**, eender welke leeftijd: CHC onaanvaardbaar (categorie 4).
- **Antecedenten van migraine met aura** (meer dan 5 jaar): CHC niet aanbevolen door UKMEC (categorie 3) (UKMEC 2009).

6.2.5.2. Migraine en progestageen-alleen contraceptie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Er is geen studie van progestageen-alleen contraceptie versus placebo bij vrouwen met migraine, maar progestageen-alleen contraceptie lijkt niet geassocieerd met een toegenomen risico van CVA (WHO 2009).

- **Niet-migraine hoofdpijn**: progestageen-alleen contraceptie is aanvaardbaar zonder beperking (categorie 1)
- **Migraine zonder aura op elke leeftijd**: progestageen-alleen contraceptie is aanvaardbaar (categorie 2)
- **Actuele migraine met aura**, of antecedenten van migraine met aura: progestageen-alleen contraceptie aanvaardbaar in categorie 2 door UKMEC en de voortzetting is niet aanbevolen door WHOMEK (categorie 3).

6.2.5.3. Migraine en levonorgestrel-IUS (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Niet-migrainehoofdpijn**: categorie 1
- **Migraine zonder aura op elke leeftijd**: categorie 2
- **Migraine met aura op elke leeftijd of antecedenten**: categorie 2 voor UKMEC maar voortzetting wordt niet aanbevolen door WHOMEK (categorie 3). Elke wijziging van het klinisch aspect van hoofdpijnen/migraines moet worden geëvalueerd.

6.2.6. Diabetes

6.2.6.1. Diabetes en CHC

6.2.6.1.1. Algemene overwegingen

Type II-diabetes neemt toe in de juveniele populaties gelijklopend met de toename van obesitas, en de frequentie van diabetes bij vrouwen van 20 jaar is van de grootteorde 6-8%. Op het metabole plan hebben de CHC weinig invloed op glucosetolerantie en de insulinegevoeligheid bij normale vrouwen en verstoren ze deze parameters slechts weinig bij vrouwen met diabetes, waarbij de insulinotherapeutische behoefte niet of nauwelijks wordt verhoogd bij insuline-afhankelijke diabetes. Contraceptieve bescherming is des te meer noodzakelijk omdat de diabetische zwangerschap met alle gevolgen voor moeder en foetus strikt gepland moet worden en het periconceptionele metabole evenwicht optimaal moet zijn. (Skouby 2012). Indien er geen vasculaire problemen zijn, is CHC dus een goed geïndiceerde contraceptie, maar indien er cardiovasculaire problemen zijn daarentegen en diabetische macro- en microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie, o.m.) is CHC gecontra-indiceerd. Hoewel levonorgestrel meer insulineresistentie veroorzaakt dan de progestatieven van de 3^e en 4^e generaties werd geen enkel verschil in de metabole tolerantie van deze verschillende CHC waargenomen bij diabetische patiënten. Bovendien wordt het arterieel trombotische risico, dat groot is bij diabetes, meer beïnvloed door de oestrogeengehaltes dan door de verschillende progestatieven (Lidegaard 2012b).

6.2.6.1.2. Classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes:** indicatie zonder beperking van de CHC (categorie 1). Het gebruik van CHC verhoogt het risico van het ontwikkelen van een klinische diabetes niet en verstoort de lipidenparameters niet.
- **Diabetes zonder vasculaire complicatie:** (a) type 2-diabetes en (b) type 1-diabetes: geen contra-indicatie voor het nemen van CHC (categorie 2).
- **Diabetes met vasculaire complicaties** (nefropathie/retinopathie/neuropathie) CHC niet aanbevelen of onaanvaardbaar (categorieën 3/4) volgens de ernst van de complicaties.
- **Diabetes met andere vasculaire laesies of diabetes die langer dan 20 jaar duurt:** categorieën 3/4 volgens ernst van de laesies.

6.2.6.2. Diabetes en progestageen-alleen contraceptie (WHO 2009, UKMEC 2009)

- **Zwangerschapsdiabetes:** categorie 1
- **Type 1- en Type 2-diabetes zonder vasculaire complicatie:** categorie 2
- **Type 1- en Type 2-diabetes met vasculaire complicaties of diabetes die al langer dan 20 jaar duurt:** categorie 2 voor POP en etonogestrel-implantaat maar categorie 3 (niet aanbevolen) voor DMPA

6.2.6.3. Diabetes en levonorgestrel-IUS (WHO 2009, UKMEC 2009)

De levonorgestrel-IUS wordt zonder beperking aanbevolen in geval van voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes (categorie 1) en niet gecontra-indiceerd (categorie 2) zowel bij niet gecompliceerde diabetes als in geval van vasculaire laesies.

6.2.7. Post partum

6.2.7.1. Post partum van een niet-zogende vrouw

N.B. : Post partum wordt hier gedefinieerd als de periode volgend op de bevalling, ook van een doodgeboren kind, na 24 weken zwangerschap.

6.2.7.1.1. Gebruik van CHC: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

In het geval van een niet-zogende moeder, en die geen circulatoire, hepato-renale, endocrinometabole of andere pathologie heeft die een contra-indicatie kan vormen voor gecombineerde hormonale contraceptie, kan deze contraceptie worden gebruikt zonder beperking vanaf de 21^e dag post partum (categorie 1).

6.2.7.1.2. Gebruik van progestageen-alleen contraceptie: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Gebruik van een contraceptie met alleen een oraal progestatief (POP), met medroxyprogesteron depot (DMPA) of etonogestrel kan enkel zonder beperking vanaf het ogenblik dat de vrouw klaar is om haar seksuele activiteiten te hernemen, of dit nu voor of na 21 dagen post partum is (categorie 1), zonder beperking.

6.2.7.1.3. Gebruik van levonorgestrel-IUS: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Gebruik van een levonorgestrel-IUS kan gebeuren door het plaatsen van de IUS vanaf de eerste minuten na het uitdrijven van de nageboorte, zelfs bij een keizersnede, indien nodig. Er is echter een groter risico op perforatie van de baarmoeder of uitdrijving bij een vroegtijdige plaatsing dan bij een latere plaatsing, en deze plaatsing is verboden in geval van puerperale infectie. Voorzichtigheidshalve beveelt de UKMEC (UKMEC 2009) de plaatsing slechts aan na 4 weken post partum (categorie 1) en beschouwt een plaatsing vóór 4 weken als gevaarlijker (categorie 3). De onmiddellijke post-placentaire plaatsing, vooral na een keizersnede, lijkt minder uitdrijving te veroorzaken dan tussentijdse plaatsing (UKMEC 2009).

6.2.7.2. Post partum van een zogende vrouw

6.2.7.2.1. Algemene overwegingen

Bij een zogende vrouw kunnen de CHC een daling veroorzaken van zowel de hoeveelheid als de kwaliteit van de moedermelk tijdens de post partum periode. Opvolging op lange termijn van kinderen waarvan de moeder een CHC of een progestageen-alleen contraceptie gebruikte tijdens de borstvoeding heeft geen enkel opspoorbaar effect aan het licht gebracht wat betreft de ontwikkeling, de gezondheid, of het psychologisch gedrag van de pasgeborene, maar het bewijsniveau is beperkt (FFPRHC 2004). Het post partum gebruik van progestageen-alleen contraceptie bij zogende vrouwen heeft geen invloed op de moedermelk, noch op de gezondheid van de zuigeling. Men heeft geen bijzonder effect waargenomen van de levonorgestrel-IUS op de borstvoeding.

6.2.7.2.2. Gebruik van CHC: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

De toediening van CHC bij zogende vrouwen voor 6 weken post partum vormt een onaanvaardbaar risico omwille van de daling van de kwantiteit en de kwaliteit van de moedermelk (categorie 4). Tussen 6 weken en 6 maanden, bij een vrouw die volledig of praktisch volledig borstvoeding geeft, zijn de risico's van de CHC groter dan de voordelen (categorie 3), maar deze relatie is omgekeerd wanneer de vrouw slechts gedeeltelijk borstvoeding geeft (categorie 2) en, na 6 maanden borstvoeding is er geen enkele beperking meer voor het gebruik van CHC (categorie 1).

6.2.7.2.3. Gebruik van progestageen-alleen contraceptie: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

De methoden die slechts beroep doen op een progestatief, oraal, injecteerbaar of implanteerbaar, kunnen worden gebruikt vanaf het begin van post partum, of de vrouw nu al dan niet borstvoeding geeft (FFPRHC 2004). Sommigen suggereren, vooral wat betreft de depot injectie van medroxyprogesteronacetaat (DMPA), om te wachten tot de 21^e dag post partum (categorie 2) d.w.z. tot de melkproductie goed op gang is gekomen.

6.2.7.2.4. Gebruik van levonorgestrel-IUS: classificatie (WHO 2009, UKMEC 2009)

Bij de post partum zogende vrouw is het inbrengen van een levonorgestrel-IUS onderworpen aan dezelfde beperkingen als bij de niet-zogende vrouw: aanvaardbaar zonder beperking na 4 weken (categorie 1); categorie 3 tussen 48 uur en 4 weken post partum (risico van perforatie en uitdrijving) en categorie 4 bij puerperale infectie.

6.2.8. Contraceptie bij post abortum

Dit heeft betrekking of spontane of op geïnduceerde (medisch of chirurgisch) abortus van een zwangerschap van minder dan 24 weken. Counselling moet worden voorzien vanaf het moment van de ingreep. Vrouwen kunnen opnieuw beginnen te ovuleren na slechts 16 dagen ingevolge de procedure: er kan dus een "dringende nood aan contraceptie" zijn. (Black 2004b).

6.2.8.1. Gebruik van CHC (WHO 2009, UKMEC 2009)

Contraceptie door CHC kan onmiddellijk worden gestart na de medische of chirurgische onderbreking van de zwangerschap of na de spontane abortus, en bij voorkeur voor de 5^e dag post abortum. Dit geldt ook voor een septische abortus (categorie 1) (Gaffield 2009b).

6.2.8.2. Gebruik van progestageen-alleen contraceptie

Contraceptie door orale of parenterale progestageen-alleen contraceptie komt volledig overeen met dezelfde condities (categorie 1).

6.2.8.3. Gebruik van een levonorgestrel-IUS

Een levonorgestrel-IUS kan onmiddellijk worden ingebracht na een medische of chirurgische onderbreking van het 1^e trimester (categorie 1) of van het 2^e trimester (categorie 2: risico van uitdrijving en

perforatie is lichtjes verhoogd). Het inbrengen van een levonorgestrel-IUS is onaanvaardbaar onmiddellijk na een septische abortus (categorie 4) (WHO 2009, UKMEC 2009).

6.3. Wat besluit de jury?

Om deze vraag te beantwoorden heeft de jury onderstaande tabel uitgewerkt, gebaseerd op de mening van de deskundige, de WHO MEC en vooral de UK MEC 2009 aanbevelingen, waarin volgende categorieën gebruikt worden:

Categorie 1: geen beperking wat betreft de voorgestelde contraceptieve methode
Categorie 2: voordelen doen mogelijke risico's teniet
Categorie 3: mogelijke risico's zijn groter dan de voordelen
Categorie 4: de gelopen risico's zijn onaanvaardbaar

(UKMEC 2009, UK medical eligibility criteria for contraceptive use 2010)

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:		Categorie	
Chirurgische pre- en postoperatieve situatie	In deze situatie is het grootste probleem i.v.m. contraceptie de verhoging van het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) door de immobilisatie en de duur ervan, de chirurgische ingreep (groot of klein), geassocieerde risicofactoren (leeftijd, gewicht, trombofiele antecedenten...), risico's die samengevoegd worden aan het protrombotische risico dat wordt gevormd door de CHC indien die wordt gebruikt.		
Geplande chirurgie bij een gebruikster van CHC (oraal, transdermaal, vaginaal)	Indien grote chirurgische ingreep, d.w.z. > 30 minuten + immobilisatie 48 uur of meer (algemene en orthopedische chirurgie, traumatische chirurgie, en neurochirurgie) OF kleine ingreep (< 30 min) maar met hypotensie, of langdurige immobilisatie, of chirurgie van de onderste ledematen OF Complexe laparoscopische ingrepen (behandeling van endometriose, hysterectomie, cholecystectomie).	Stopzetting CHC 4 weken op voorhand Hernemen van CHC niet aanbevelen tot aan de eerste menstruatie die minstens 2 weken na terugkeer naar volledige mobiliteit zal optreden.	4
	Indien grote chirurgische ingreep zonder erop volgende langdurige immobilisatie (48 u)	CHC aanvaardbaar (Guillebaud)	2 (4)
	Indien kleine ingreep: laparoscopische sterilisatie door onderbreking van de eileiders, tandextractie.	CHC behouden	1

	Indien kleine chirurgische ingrepen aan de onderste ledematen (operatieve arthroscopie, afbinden van spataders en zelfs sclerotherapie) + < 30 minuten		1
Immobilisatie zonder chirurgische interventie: hospitalisatie voor een acuut trauma, acute ziekte, invaliderende ziekte, verlamming, rolstoel		Contraceptie door CHC moet worden stopgezet ten voordele van een andere vorm van contraceptie zoals progestageen-alleen contraceptie of levonorgestrel-IUS	3
Geplande chirurgie bij gebruik progestageen-alleen contraceptie	Zowel voor grote chirurgische ingrepen kleine ingrepen en immobilisatie, niet veroorzaakt door een chirurgische ingreep	Geen risico op VTE Behalve voor de injectie van medroxyprogesteron retard (DMPA) (relatief risico van 2,67 in vergelijking met niet-gebruiksters)	2
Geplande chirurgie bij een patiënte met een levonorgestrel-IUS	Zowel voor grote chirurgische ingrepen kleine ingrepen en immobilisatie, niet veroorzaakt door een chirurgische ingreep	Levonorgestrel-IUS kan ingebracht blijven in alle omstandigheden.	1
Patiënten die urgent wordt opgenomen voor een NIET-geplande chirurgische ingreep	verkeersongeval, verschillende trauma's, andere chirurgische urgenties en met name fracturen, waardoor vaak langdurige immobilisatie	CHC onmiddellijk stoppen Eventueel overschakelen op progestageen-alleen contraceptie	3-4
Tabaksverslaving	Roken veroorzaakt, vaak in verhouding tot de mate en de duur van het roken een overmaat aan morbiditeit en mortaliteit van verschillende aard. De WGO (WHO) schat dat voor 35 jaar de mortaliteit van de gebruiksters van CHC die roken 1 per 100.000/jaar bedraagt en na 35 jaar is het risico vertienvoudigd. Een grote studie toont aan dat roken ook een risicofactor voor VTE is bij gebruiksters van CHC		
Roken + CHC en jonger dan 35 jaar	Geen significante verhoging van vasculair risico		2
Roken + CHC en ouder dan 35 jaar <15 sigaretten/dag	Verhoging van het aantal myocardinfarcten		3
Roken + CHC en ouder dan 35 jaar ≥15 sigaretten/dag	Sterke verhoging aantal myocardinfarcten	Om terug te keren naar categorie 2 moet meer dan een jaar gestopt zijn met roken Het vasculaire risico van roken verdwijnt 1 tot 5 jaar na rookstop	4
Roken en progestageen-alleen contraceptie			1
Roken en levonorgestrel-IUS			1

Coagulopathie en/of veneuze trombo-embolische voorgeschiedenis			
VTE en CHC	Persoonlijke voorgeschiedenis VTE (d.w.z. diepe veneuze trombose en/of longembolie).		4
	Persoonlijke voorgeschiedenis VTE behandeld met anticoagulantia		4
	Familiale voorgeschiedenis VTE - familie 1 ^{ste} graad < 45 jaar - familie 1 ^{ste} graad > 45 jaar	Indicatie screenen trombogene factoren.	3 2
	Immobilisatie voor grote chirurgische ingreep:		4
	Grote chirurgische ingreep zonder immobilisatie		2
	Kleine chirurgische ingreep zonder immobilisatie	CHC aanvaardbaar zonder beperking	1
	Immobiliteit niet gerelateerd aan chirurgie	CHC niet aan te bevelen	3
	Gediagnosticeerde trombogene mutatie	CHC onaanvaardbaar	4
	Spataderen	CHC aanvaard zonder beperking	1
	Oppervlakkige tromboflebitis	CHC niet gecontra-indiceerd	2
Criteria voor het opsporen van een congenitale trombofilie	Momenteel zijn de criteria voor het opsporen van een congenitale trombofilie de volgende: 1) persoonlijke voorgeschiedenis van VTE 2) familielid/leden jonger dan 45 jaar met een VTE 3) familiale voorgeschiedenis van VTE tijdens de zwangerschap, met een contraceptieve pil die een oestrogeen bevat, of in de loop van een hormonale behandeling van de menopauze die oestrogenen bevat 4) familielid/leden met een gekende mutatie van een trombofilie-gen (Grody 2001).		
VTE en progestageen-alleen contraceptie VTE en levonorgestrel-IUS	Persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, al dan niet behandeld met anticoagulantia	Geen toegenomen risico op VTE (Tenzij met DMPA)	2
	Familiale voorgeschiedenis van de 1 ^{ste} graad	aanvaard zonder beperking	1
	Chirurgie met immobilisatie	niet gecontra-indiceerd	2
	Chirurgie zonder immobilisatie	aanvaard zonder beperking	1
	Immobilisatie op lange termijn zonder chirurgie	aanvaard zonder beperking	1
	Gekende trombogene mutatie	niet gecontra-indiceerd	2
	Spataderen en oppervlakkige tromboflebitis	aanvaardbaar zonder beperking	1
Cardiovasculaire aandoening (AHT, myocardiale ischemie, CVA)			
Hypertensie			
Hypertensie en	Hypertensie, correct gediagnosticeerd, is een primaire risicofactor van		

CHC	CVA en myocardinfarct (MI). Gebruik van CHC verhoogt matig het risico van het ontwikkelen van hypertensie met een factor van ongeveer 1,8. Hypertensieve vrouwen die CHC gebruiken hebben een significant hoger risico van ischemisch CVA en myocardinfarct, terwijl het risico niet hoger was voor hersenbloedingen. Bovendien verhoogt de hypertensie niet het risico van veneuze trombo-embolische accidenten. De samenvoeging van twee of <i>a fortiori</i> meerdere risicofactoren: hogere leeftijd, roken, diabetes, hypertensie en obesitas veroorzaken een substantiële verhoging van het cardiovasculaire risico en vandaar dat het gebruik van CHC niet aanbevolen wordt of onaanvaardbaar is volgens het risiconiveau (categorie 3 en 4)		
	Klinisch bewezen hypertensie (herhaalde metingen)		3
	Systolische BD 140 - 159mmHg, en diastolische BD 90 - 94mmHg.	CHC niet aanbevolen	3
	Systolische BD \geq 160 en diastolische \geq 95mmHg	CHC onaanvaardbaar	4
	Hypertensie en CHC + vasculaire aandoeningen zoals angineuze coronaropathie, claudicatio intermittens, hypertensieve retinopathie of transient ischemic attack (TIA)	CHC onaanvaardbaar	4
	Normale bloeddruk met episode van zwangerschapshypertensie en CHC	Risico MI en VTE licht verhoogd zonder dat dit een contra-indicatie vormt voor het nemen van een CHC	2
Hypertensie en progestageen-alleen contraceptie	Multiële cardiovasculaire risico's (hogere leeftijd, roken, diabetes en obesitas): worden toegevoegd aan de hypertensie,	geen contra-indicatie voor het gebruik van progestageen-alleen contraceptie behalve	2
		injectie van DMPA wordt niet aanbevolen	3
	Hypertensie goed onder controle	Gebruik van progestageen-alleen contraceptie aanbevolen en	1
		DMPA niet gecontra-indiceerd	2
	Indien arteriële bloeddruk <160/95mmHg	progestageen-alleen contraceptie aanvaardbaar zonder beperking	1
		DMPA niet gecontra-indiceerd	2
	Indien bijkomend een vasculaire aandoening	progestageen-alleen contraceptie niet gecontra-indiceerd maar	2
		DMPA niet aanbevolen	3
	Bij vrouwen met een normale bloeddruk die een episode van hoge bloeddruk doormaakten tijdens de zwangerschap	progestageen-alleen contraceptie aanbevolen	1
Hypertensie en levonorgestrel-IUS	Wanneer hypertensie + andere cardiovasculaire risicofactoren (leeftijd, obesitas, roken,	Geen contra-indicatie	2

	diabetes) of andere vasculaire aandoeningen (angineuze coronaropathie, claudicatio intermittens, hypertensieve retinopathie en transient ischemic accident)		
	Hypertensie alleen (al dan niet onder controle is, ernstig of niet), ook bij vrouwen die een voorgeschiedenis hebben van hypertensie tijdens de zwangerschap.	Aanbevolen	1
Myocardiale ischemie			
MI en CHC	Er is een duidelijke verhoging van het risico op myocardinfarct bij gebruik van CHC, met een tendens tot een verhoging van het risico in functie van de dosis ethinylestradiol (50 > 30-40 > 20 µg/dag) en met een kleinere stijging voor de CHC die een progestatief van de 3 ^{de} generatie bevatten in vergelijking met de 1 ^{ste} en 2 ^{de} generaties. Een recente grote cohortstudie toont een toename van het risico van MI van 1,4 tot 2,3.		
	Antecedenten of aanwezig zijn van ischemie van het myocard en CHC	CHC onaanvaardbaar, ook vaginale ring en pleister	4
MI en progestageen-alleen contraceptie	Geen enkele verhoging van het risico van MI kwam aan het licht bij een behandeling met progestageen-alleen contraceptie, maar de gegevens lijken echter beperkt.		
		Starten aanvaardbaar Voortzetten op lange termijn niet aanbevolen (onzekerheid over risico, vrees van een daling van de endogene oestrogenen die gepaard zou gaan met een dyslipidemiërend effect met reductie van HDL-cholesterol)	2 3
		DMPA (nog sterker dyslipidemiërend)	3
MI en levonorgestrel-IUS		Starten aanvaardbaar Voortzetten op lange termijn niet aanbevolen (zelfde reden)	2 3
Addendum: valvulopathie en harttransplantatie	Valvulopathie: stenose en/of onvermogen van een of meerdere van de 4 hartkleppen: zonder complicaties:	CHC aanvaardbaar Levonorgestrel-IUS aanbevolen	2 1
	in geval van complicatie (pulmonale hypertensie, voorkamerfibrilleren, anterieure subacute endocarditis)	CHC onaanvaardbaar Levonorgestrel-IUS aanvaardbaar	4 2
	Bij congenitale hartafwijkingen.	Zelfde strategie als bij valvulopathie	
	Bij harttransplantatie, met immunosuppressieve therapie	CHC in lage dosis aanvaardbaar	2

CVA			
CVA en CHC	De meeste studies tonen een stijging van het trombotische risico aan. Een grote Deense studie toont een stijging van 1,4 naar 2,2 in vergelijking met niet-gebruiksters, niet alleen voor de orale gecombineerde vormen maar ook voor de vaginale en transdermale vormen.		
	Antecedenten van CVA waaronder transient ischemic attacks (TIA's)	CHC onaanvaardbaar	4
CVA, TIA en progestageen-alleen contraceptie	Bestaande studies tonen geen verhoging aan van het risico van CVA of TIA met progestageen-alleen contraceptie (POP, etonogestrel-implantaat of DMPA) maar er moet worden benadrukt dat de gegevens eerder onvoldoende waren. Tevens is er geen verhoging van het risico met levonorgestrel-IUS		
	POP en etonogestrel-implantaat	Aanvaardbaar bij aanvang Niet aanbevolen op lange termijn (classificatie lijkt streng)	2 3
CVA, TIA en levonorgestrel-IUS		Aanvaardbaar bij aanvang Niet aanbevolen op lange termijn (classificatie lijkt streng)	2 3
Migraine			
Migraine en CHC	Migraine-hoofdpijnen veroorzaken (in afwezigheid van CHC) een verhoging van het risico van ischemisch CVA met een factor van ongeveer 2 bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en dit risico verdubbelt nog als het gaat om migraine met aura (visueel, paresthesie, afasie, auditief...) De toediening van een CHC aan vrouwen met migraine verhoogt het risico van ischemisch CVA, met een risico dat nog stijgt wanneer het gaat om migraine met aura, met een factor 2 tot 4 in vergelijking met niet-gebruiksters van CHC. Bovendien stijgt het risico van CVA nog indien het gaat om vrouwen ouder dan 35 jaar, rooksters of met hypertensie (synergetisch effect)		
	Niet migraine-hoofdpijn (matig of ernstig)	Starten CHC zonder beperking Voortzetten niet gecontra-indiceerd	1 2
	Migraine zonder aura voor 35 jaar	Starten CHC aanvaardbaar Voortzetten niet aangeraden	2 3
	Migraine zonder aura na 35 jaar	Voortzetten onaanvaardbaar	4
	Migraine met aura, eender welke leeftijd	CHC onaanvaardbaar	4
	Antecedenten van migraine met aura (meer dan 5 jaar)	CHC niet aanbevolen	3
Migraine en progestageen-alleen contraceptie	Geen studie van progestageen-alleen contraceptie versus placebo bij vrouwen met migraine, maar progestageen-alleen contraceptie lijkt niet geassocieerd met een toegenomen risico van CVA		
	Niet-migraine hoofdpijn	progestageen-alleen contraceptie is aanvaardbaar zonder beperking	1
	Migraine zonder aura op elke leeftijd	progestageen-alleen contraceptie is aanvaardbaar	2
	Actuele migraine met aura, of antecedenten van migraine met aura	Starten progestageen-alleen contraceptie aanvaardbaar Voortzetten niet aangeraden	2 3
Migraine en levonorgestrel-IUS	Niet-migraine hoofdpijn		1
	Migraine zonder aura op elke leeftijd		2

	Migraine met aura op elke leeftijd of antecedenten	Starten aanvaardbaar Voortzetten niet aangeraden	2 3
Diabetes			
Diabetes en CHC	<p>Type II-diabetes neemt toe in de juveniele populaties, evenals obesitas, en de frequentie van diabetes bij vrouwen van 20 jaar is van de grootteorde 6-8%.</p> <p>Op het metabole plan hebben de CHC weinig invloed op glucosetolerantie en de insulinegevoeligheid bij normale vrouwen en verstoren deze parameters slechts weinig bij vrouwen met diabetes, waarbij de insulinotherapeutische behoefte niet of nauwelijks wordt verhoogd bij insuline-afhankelijke diabetes.</p> <p>Contraceptieve bescherming is des te meer noodzakelijk omdat de diabetische zwangerschap met alle gevolgen voor moeder en foetus strikt gepland moet worden en het periconceptionele metabole evenwicht optimaal moet zijn.</p> <p>Indien er geen vasculaire problemen zijn, is CHC dus een goed geïndiceerde contraceptie, maar indien er cardiovasculaire problemen zijn daarentegen en diabetische macro- en microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie, o.m.) is CHC gecontra-indiceerd.</p> <p>Hoewel levonorgestrel meer insulineresistentie veroorzaakt dan de progestatieven van de 3^{de} en 4^{de} generaties werd geen enkel verschil in de metabole tolerantie van deze verschillende CHC waargenomen bij diabetische patiënten.</p> <p>Bovendien wordt het arterieel trombotische risico, dat groot is bij diabetes, meer beïnvloed door de oestrogeengehaltes dan door de verschillende progestatieven.</p>		
	Voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes	Het gebruik van CHC verhoogt het risico van het ontwikkelen van een klinische diabetes niet en verstoort de lipidenparameters niet.	1
	Diabetes zonder vasculaire complicatie: type 2 en type 1	Geen contra-indicatie voor het nemen van CHC	2
	Diabetes + vasculaire complicaties (nefropathie / retinopathie / neuropathie)	CHC niet aanbevolen of onaanvaardbaar volgens ernst laesies	3/4
	Diabetes + andere vasculaire laesies of diabetes > 20 jaar	Volgens ernst van de laesies.	3/4
Diabetes en progestageen-alleen contraceptie	Zwangerschapsdiabetes		1
	Type 1- en Type 2-diabetes zonder vasculaire complicatie:		2
	Type 1- en Type 2-diabetes met vasculaire complicaties of diabetes die al langer dan 20 jaar duurt	POP aanvaardbaar tenzij	2
		DMPA niet aanbevolen	3
Diabetes en levonorgestrel-IUS	Zwangerschapsdiabetes	Zonder beperking aanbevolen	1
	Niet gecompliceerde diabetes en in geval van vasculaire laesies.	Niet gecontra-indiceerd	2

Post partum	Post partum wordt hier gedefinieerd als de periode volgend op de bevalling, ook van een doodgeboren kind, na 24 weken zwangerschap.		
Post partum van een niet-zogende vrouw			
Gebruik van CHC	In het geval ook geen circulatoire, hepato-renale, endocrinometabole of andere pathologie aanwezig is die een contra-indicatie kan vormen voor CHC	Zonder beperking vanaf 21 ^o dag post partum	1
Gebruik van progestageen-alleen contraceptie		Vanaf het ogenblik dat de vrouw klaar is om haar seksuele activiteiten te hernemen, of dit nu voor of na 21 dagen post partum is (POP, DMPA, etonogestrel-implantaat)	1
Gebruik van levonorgestrel-IUS		In principe mogelijk vanaf de eerste minuten na het uitdrijven van de nageboorte, zelfs bij een keizersnede. Risico op perforatie is wel groter dan bij latere plaatsing. → Na 4 weken Voor 4 weken Plaatsing verboden bij puerperale infectie. De onmiddellijke post-placentaire plaatsing, vooral na een keizersnede, lijkt minder uitdrijving te veroorzaken dan tussentijdse plaatsing	1 3 4
Post partum van een zogende vrouw	Bij een zogende vrouw kunnen de CHC een daling veroorzaken van zowel de hoeveelheid als de kwaliteit van de moedermelk tijdens de post partum periode. Opvolging op lange termijn van kinderen waarvan de moeder een CHC of een progestageen-alleen contraceptie gebruikte tijdens de borstvoeding heeft geen enkel opspoorbaar effect aan het licht gebracht wat betreft de ontwikkeling, de gezondheid, of het psychologisch gedrag van de pasgeborene, maar het bewijsniveau is beperkt. Het post partum gebruik van progestageen-alleen contraceptie bij zogende vrouwen heeft geen invloed op de moedermelk, noch op de gezondheid van de zuigeling. Men heeft geen bijzonder effect waargenomen van de levonorgestrel-IUS op de borstvoeding.		
Gebruik van CHC	Voor 6 weken post partum	onaanvaardbaar risico	4
	Tussen 6 weken en 6 maanden bij vrouw die volledig of praktisch volledig borstvoeding geeft	risico's van de CHC groter dan de voordelen	3
	Tussen 6 weken en 6 maanden bij vrouw die slechts gedeeltelijk borstvoeding geeft	omgekeerd	2
	Na 6 maanden	Geen beperking meer	1

Gebruik van progestageen-alleen contraceptie		Geen beperking voor progestageen-alleen contraceptie vanaf het begin van post partum, of de vrouw nu al dan niet borstvoeding geeft (oraal, injecteerbaar of implanterbaar) behalve	1
		DMPA wachten tot de 21 ^{ste} dag post partum d.w.z. tot de melkproductie goed op gang is gekomen.	2
Gebruik van levonorgestrel-IUS	dezelfde beperkingen als bij de niet-zogende vrouw	In principe mogelijk vanaf de eerste minuten na het uitdrijven van de nageboorte, zelfs bij een keizersnede. Risico op perforatie is wel groter dan bij latere plaatsing. → Na 4 weken Voor 4 weken Plaatsing verboden bij puerperale infectie. De onmiddellijke post-placentaire plaatsing, vooral na een keizersnede, lijkt minder uitdrijving te veroorzaken dan tussentijdse plaatsing	1 3 4
Post abortum	Dit heeft betrekking of spontane of op geïnduceerde (medisch of chirurgisch) abortus van een zwangerschap van minder dan 24 weken. Counselling moet worden voorzien vanaf het moment van de ingreep. Vrouwen kunnen opnieuw beginnen te ovuleren na slechts 16 dagen ingevolge de procedure: er kan dus een “dringende nood aan contraceptie” zijn.		
Gebruik van CHC		CHC kan onmiddellijk gestart worden, bij voorkeur voor de 5 ^o dag post abortum (ook septische abortus)	1
Gebruik van progestageen-alleen contraceptie		idem	1
Gebruik van een levonorgestrel-IUS	Na een medische of chirurgische abortus in het 1 ^{ste} trimester	Kan onmiddellijk ingebracht worden	1
	In het 2 ^{de} trimester	Risico van uitdrijving en perforatie is lichtjes verhoogd	2
	Septische abortus	Onaanvaardbaar	4

7. Noodcontraceptie

7.1. Wat zijn doeltreffende en veilige noodcontraceptiva?

7.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In studies over noodanticonceptie werden vrouwen die hormonale anticonceptie namen geëxcludeerd. Dit is jammer omdat we veronderstellen dat een behoorlijk aantal vrouwen die noodanticonceptie vragen, toch één of andere vorm van hormonale anticonceptie nemen. Uit deze studies hebben we dus geen informatie over de interactie tussen noodanticonceptie en de bestaande hormonale anticonceptie.

7.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In drie richtlijnen (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency en SOGC 2012) wordt levonorgestrel 1,5 mg aanbevolen als noodcontraceptivum (binnen de 3 dagen na de geslachtsgemeenschap).

Alternatieven zijn het koperhoudende spiraaltje en ulipristalacetaat (binnen de 5 dagen na de geslachtsgemeenschap).

Het tijdschema is in enkele richtlijnen verschillend: in de richtlijn SOGC 2012 Emergency contraception wordt gesteld dat een koperhoudend spiraaltje doeltreffend kan zijn als contraceptivum als het wordt gebruikt binnen de 7 dagen na onbeschermd seksueel contact, terwijl in andere richtlijnen (Domus medica 2012, ACOG 2010 Emergency, FSRH 2012 Emergency) staat dat het tot 5 dagen na de geslachtsgemeenschap mag worden gebruikt.

De FSRH 2012 richtlijn over noodcontraceptie adviseert vrouwen na de toediening van levonorgestrel een hormonale anticonceptiemethode te blijven gebruiken en bijkomende contraceptieve voorzorgen te nemen gedurende 7 dagen (2 dagen voor POP, 9 dagen voor estradiol valeraat + diënogest).

Bij gebruik van ulipristal moeten bijkomende contraceptiva worden genomen gedurende 14 dagen (9 dagen voor POP, 16 dagen voor estradiol valeraat + diënogest).

7.1.1.2. Wat zeggen de studies?

7.1.1.2.1. Noodanticonceptie. Levonorgestrel versus ulipristal (Ulipristal 50 mg unmicronised or 30 mg micronized versus levonorgestrel 2 x 0,75 mg or 1 x 1,5 mg within 72 or 120 hours (Creinin 2006 and Glasier 2010 from Arowojolu 2012))

Een Cochrane analyse vond 2 RCT's die ulipristal vergeleek met levonorgestrel als noodanticonceptie. Ondanks de verschillende behandelingschema's en tijdsduur na onbeschermd seksueel contact werd een meta-analyse uitgevoerd. De ene studie vergeleek ulipristal 50 mg (ongemiconiseerd) met levonorgestrel 2 x 0,75 mg (12 u interval) toegediend binnen de 72 u na onbeschermd contact. De andere studie vergeleek ulipristal 30 mg (gemiconiseerd) met levonorgestrel 1 x 1,5 mg binnen de 120 u na onbeschermd seksueel contact. Beide studies waren noninferioriteitstudies die voor de periode < 72 u geen significant verschil aantoonde tussen ulipristal en levonorgestrel.

De meta-analyse toont geen statistisch significant verschil tussen ulipristal en levonorgestrel, wanneer deze toegediend worden binnen de 72 uur na onbeschermd seksueel contact.
(GRADE B)

Met levonorgestrel ziet men significant vaker dat de menses vroeger dan verwacht optreden dan met ulipristal. Met ulipristal ziet men significant vaker dat de menses later dan verwacht optreden.

Er wordt geen significant verschil vastgesteld op vlak van spotting of bloedverlies, buikpijn, nausea of braken.

(GRADE B)

De auteur van één van de studies (Glasier 2010) voerde eveneens een meta-analyse uit van deze beide studies. Deze auteur rapporteert wel een statistisch significant verschil tussen ulipristal en levonorgestrel, wanneer toegediend binnen de 72 uur. (OR= 0,58 (95% BI: 0,33-0,99); p =0,046). Het is niet duidelijk of het verschil van enkele patiënten in de berekening, dan wel een andere berekeningswijze hiervoor de verklaring zijn.

7.1.1.2.2. Noodanticonceptie: “Advance provision” versus “standard care” (Advance versus standard provision emergency contraception (Belzer 2005, Ekstrand 2008, Gold 2004, Hazari 2000, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006, Schwartz 2008, Schreiber 2009 from Polis 2007))

Een meta-analyse van elf RCT's bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (voornamelijk tieners) vergeleek het op voorhand ter beschikking stellen van noodanticonceptie voor het geval er onbeschermd seksuele contacten gebeuren, met het afleveren van noodanticonceptie na onbeschermd coïtus zoals de gewone procedure.

Het vooraf afleveren van noodanticonceptie verminderde niet significant het aantal zwangerschappen, ondanks het feit dat de noodanticonceptie hierdoor wel meer en sneller gebruikt werd.

(GRADE C tot B)

7.1.2. Wat zegt de deskundige?

Wat zijn de doeltreffende en veilige noodanticonceptiva?

1. Het koperspiraal geplaatst binnen de vijf dagen na onbeschermd coïtus.
2. Levonorgestrel 1,5 mg te nemen binnen de 72uur (zo snel mogelijk) en bijkomende anticonceptie gedurende zeven dagen.
3. Ulipristal acetaat 30 mg te nemen binnen de 120 uur (5 dagen) na onbeschermd coïtus.

Ulipristal acetaat is de laatste in de rij van hormonale noodcontraceptiva. Het werd in 2010 voor het eerst beschreven als een nieuwe methode van orale noodanticonceptie (Glasier 2010). Ulipristal is een progesteron-receptor modulator die in de bestudeerde dosis de ovulatie kan uitstellen en is doeltreffend wanneer het wordt toegediend binnen de vijf dagen na onbeschermd coïtus. De werkzaamheid van beide producten (levonorgestrel en ulipristal) is onderzocht in vergelijkende studies. De interpretatie van de resultaten is niet eenvoudig omdat ze tot doel hadden de registratie van ulipristal als noodcontraceptivum te bekomen. Twee zogenaamde “non-inferiority” studies laten zien dat ulipristal niet slechter scoort dan levonorgestrel, wat heeft geleid tot de registratie ervan als noodcontraceptivum.

De klinische vraag is welk oraal noodcontraceptivum geeft een vrouw de beste kans om niet zwanger te worden na onbeschermd geslachtsgemeenschap? In de praktijk raadplegen 80% van de vrouwen binnen de 24 uur na de onbeschermd geslachtsgemeenschap. Omdat de twee studies op vergelijkbare wijze waren opgezet konden de gegevens gepoold worden. Dit leverde groepen op die groot genoeg waren om de werkzaamheid bij inname binnen de 24 u te bepalen. De doeltreffendheid van ulipristal was beduidend beter dan die van levonorgestrel, met een zwangerschapspercentage van 0,9% ten opzichte van 2,5% ten voordele van ulipristal (p=0,035). De resultaten van de gecombineerde 0-72 uur inname waren statistisch ook beter voor ulipristal (Glasier 2010, Glasier 2013).

Hormonale noodcontraceptiva werken hoofdzakelijk door uitstel van ovulatie (Gemzell-Danielsson 2013). Vrouwen die levonorgestrel namen op de dag van de ovulatie of de dag erna werden in gelijke

mate ($p=1,00$) zwanger als was te verwachten zonder noodcontraceptiva (Noe 2011). Deze resultaten tonen aan dat levonorgestrel geen effect heeft op de implantatie.

Beide noodcontraceptiva stellen de ovulatie uit, maar de ovulatie is een proces dat niet te allen tijde gestopt kan worden. Hoe dichterbij de ovulatie des te moeilijker het is om de ovulatie uit te stellen. Op basis van een aantal studies die specifiek waren opgezet om het effect van levonorgestrel en ulipristal te bestuderen, weten we nu dat als de piek van het luteïniserend hormoon (LH) al is bereikt, geen van beide producten in staat is om de ovulatie af te remmen. Ulipristal is echter effectiever dan levonorgestrel om de ovulatie, die een dag na inname zou plaatsvinden, uit te stellen. Uit hormonaal onderzoek is gebleken dat levonorgestrel niet meer effectief is zodra de LH spiegel stijgt terwijl ulipristal de ovulatie nog kon uitstellen in 62% van de gevallen (Brache 2010).

Conclusie betreffende de efficiëntie van de noodanticonceptie

1. Koperspiraal

Een koperspiraal verhindert zwangerschap indien geplaatst binnen de vijf dagen na onbeschermd coïtus in minstens 95% der gevallen (Lalitikumar 2013). Indien er een risico bestaat voor infectie tijdens de plaatsing (anamnestisch/klinisch vermoeden) zijn antibiotica aangewezen (éénmalig 1 g azithromycine of 100 mg doxycycline gedurende 7 dagen). Screening op infecties heeft geen meerwaarde. Alhoewel een koperspiraal een zeer efficiënt middel is zowel voor noodanticonceptie als voor anticonceptie op langere termijn, is het voor vrouwen die komen voor noodanticonceptie vaak niet het juiste moment om over anticonceptie voor langere termijn te praten. Zij vragen een oplossing voor een specifiek en hopelijk tijdelijk probleem en dus lukt het vaak niet om hen voor een methode te motiveren die zeer efficiënt is en bescherming biedt op lange termijn. Daarenboven kan men hormonale noodanticonceptie verkrijgen zonder voorschrift waardoor de kans om over contraceptie op lange termijn te spreken wordt gemist.

2. Ulipristal acetaat versus levonorgestrel

De beste resultaten zijn die wanneer de inname gebeurt binnen de 24u maar ook binnen dit tijdsinterval scoort ulipristal beter dan levonorgestrel (Lalitikumar 2013).

Het antwoord op de vraag 'Wat zijn de opties?' is volgens de deskundige:

- Het IUD moet worden aangeboden en uitgelegd, maar slechts weinig vrouwen zullen instemmen.
- Het eerste alternatief is ulipristalacetaat, aangezien werd aangetoond dat de doeltreffendheid ervan duidelijk en onherroepelijk aanzienlijk beter is dan levonorgestrel.
- Het feit dat de meeste vrouwen hun noodcontraceptie levonorgestrel rechtstreeks bij de apotheek halen, berooft hen van het meest doeltreffende product dat momenteel beschikbaar is.
- Zeer weinig vrouwen zouden het aanvaardbaar vinden om doeltreffendheid in te ruilen voor de prijs, aangezien er veel op het spel staat voor hen.

7.1.3. Wat besluit de jury?

Er bestaan 3 methoden:

- De Cu-IUD, geplaatst binnen de 5 tot 7 dagen na de risico seksuele betrekkingen (Canadese richtlijnen) of binnen de 5 dagen na de datum van ovulatie. Het heeft het voordeel dat hiermee een contraceptie op lange termijn wordt gestart. Deze methode is het meest doeltreffend en heeft geen medicamenteuze interacties. Men moet er echter over waken dat de vrouw geen infectie heeft en in geval van twijfel preventief behandelen met een antibioticum.
Toegang tot dit type noodcontraceptie is moeilijk in de praktijk (beschikbaarheid van het spiraaltje in de spoedafdeling, kosten van het spiraaltje...)
- levonorgestrel binnen de 72 uur met een bijkomende contraceptie gedurende zeven dagen (2 dagen indien POP, 9 dagen indien quadrifasische estradiol)

- ulipristal binnen de 120 uur met een bijkomende contraceptie gedurende 14 dagen (9 dagen indien POP, 16 dagen indien quadrifasische estradiol)

Hoe sneller de noodcontraceptie wordt gestart, des te doeltreffender zijn de methoden. Ze zijn echter niet geïndiceerd, en ook niet doeltreffend, als de vrouw al zwanger is. De jury is van mening dat een zwangerschapstest noodzakelijk is in geval van amenorroe van meer dan 3 weken na de noodcontraceptie. (GRADE C, sterke aanbeveling)

In de praktijk en de huidige omstandigheden blijft levonorgestrel de eerste keuze omwille van de toegankelijkheid (geen voorschrift), de beperkte kosten en de afwezigheid van contra-indicaties. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

7.2. Mogen noodcontraceptiva herhaaldelijk worden gebruikt?

7.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

We beschikken niet over elementen in de literatuur.

7.2.2. Wat zegt de deskundige?

Er zijn geen data over het herhaald gebruik van noodcontraceptiva. Wel is duidelijk dat een ovulatie alleen kan worden uitgesteld als die nog niet heeft plaatsgevonden. Iedere keer dat noodcontraceptiva worden gebruikt, is er een kans dat de ovulatie al heeft plaatsgevonden. Als dat gebeurt dan werken zowel levonorgestrel als ulipristal niet. Vrouwen die na de ovulatie met levonorgestrel werden behandeld werden zwanger alsof geen behandeling gegeven was (Noe 2011). Uit veiligheidsoogpunt lijkt er niet direct een probleem voor herhaalde innames (dagelijkse inname van ulipristal en levonorgestrel bevattende anticonceptiva), maar conventionele anticonceptie is effectiever en het verdient dan ook de voorkeur om vrouwen hierover in te lichten.

7.2.3. Wat besluit de jury?

Het besluit van de jury slaat enkel op orale hormonale noodanticonceptie, daar de vraag niet van toepassing is op Cu-IUD.

Men kan het nemen van een noodcontraceptie herhalen wetende dat hierdoor de ovulatie wordt uitgesteld.

Noodcontraceptie beschermt niet tegen toekomstige seksuele betrekkingen. Het starten met een klassieke contraceptie (eventueel Quick start) wordt aanbevolen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

7.3. Welke elementen bevorderen of belemmeren noodcontraceptie?

7.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In de studie, een overzicht van de resultaten, vindt men vooral de bijwerkingen:

Ongewenste effecten van noodanticonceptie (morning-after pil)

Levonorgestrel

Zeer frequente ongewenste effecten (meer dan 10%) zijn duizeligheid, hoofdpijn, nausea, lage buikpijn, gespannen borsten, uitstel van menstruatie of overvloedige regels en vermoeidheid.

Vaak voorkomende ongewenste effecten (tussen 1 en 10%) zijn diarree en braken.

De ongewenste effecten verdwijnen gewoonlijk binnen 48 uur na inname. Tot 30% van de patiënten klaagt van spotting en onregelmatig bloedverlies, symptomen die kunnen duren tot de volgende menstruatie.

Ulipristal

De voornaamste ongewenste effecten van ulipristal zijn abdominale pijn en menstruatiestoornissen. Vaak voorkomende ongewenste effecten (>1/100 tot <1/10) zijn hoofdpijn, duizeligheid, stemmingsstoornissen, misselijkheid, braken, myalgie, rugpijn, gevoelige borsten en moeheid.

Omwille van zijn affiniteit voor corticosteroïdreceptoren wordt ulipristal niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma die onvoldoende wordt gecontroleerd door een corticosteroïd voor oraal gebruik.

De doeltreffendheid van ulipristal kan verminderen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4- inductoren of maagzuursecretie-inhibitoren.

7.3.2. Wat zegt de deskundige?

Vele redenen werden naar voorgeschoven om het lage gebruik van noodanticonceptie te verklaren: weinig geïnformeerde gezondheidssector, weinig toegankelijke remedies, culturele en religieuze redenen, angst voor nevenwerkingen... De belangrijkste reden is echter dat vrouwen het risico op zwangerschap enorm onderschatten. Het idee dat de ovulatie rondom dag 14 zal plaatsvinden, stemt niet overeen met de werkelijkheid omdat er een belangrijke variatie bestaat in het ogenblik van ovulatie. Het risico op zwangerschap is daarom al aanwezig bij onbeschermd geslachtsgemeenschap vanaf dag 6. Bij onregelmatige cycli is het risico nog groter. Als men de ovulatie die morgen of overmorgen zou gaan plaatsvinden wil uitstellen, dan moet de noodanticonceptie zo snel mogelijk na de onbeschermd geslachtsgemeenschap worden toegepast. Na onbeschermd contact is de timing cruciaal. Noodanticonceptie verstrekken op primair gezondheidszorgniveau, t.t.z. in de eerste lijn (bij de huisarts) en ook in (privé-)praktijken, apotheken, poliklinische afdelingen van ziekenhuizen, alsmede in primaire gezondheidscentra zoals familiale planning centra is wenselijk omdat bij die gelegenheid ook de nodige informatie kan worden verschaft en men de wenselijkheid van contraceptie op langere termijn kan bespreken. In deze optiek is het ook belangrijk dat zorgverstrekkers getraind worden. Een efficiënt distributiesysteem voor de regelmatige aanvoer van noodanticonceptie is eveneens nodig.

En wat met de adolescente populatie? In de registratiestudies voor levonorgestrel en ulipristal acetaat namen alleen volwassen vrouwen deel. Op basis van postmarketing surveillance voor levonorgestrel lijkt er zich geen probleem voor te doen. Adolescenten worden voornamelijk zwanger omdat zij zich onvoldoende bewust zijn van het risico op zwangerschap. Andere jongeren hopen door een zwangerschap de kaap van de volwassenheid te bereiken of een emotionele leemte op te vullen.

De voornaamste ongewenste effecten van hormonale noodanticonceptie zijn abdominale pijn en menstruatiestoornissen. Vaak voorkomend zijn hoofdpijn, duizeligheid, stemmingsstoornissen, misselijkheid, braken, myalgie, rugpijn, gevoelige borsten en moeheid.

Omwille van zijn affiniteit voor corticosteroïdreceptoren wordt ulipristal niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma die onvoldoende wordt gecontroleerd door een corticosteroïd.

De potentiële interacties van ulipristal en CYP3A4 inhibitoren van de maagzuursecretie waren oorspronkelijk relevant geacht, maar op basis van “drug drug interaction” studies zijn deze bedenkingen ontkracht en de vermelding is verwijderd uit de bijsluiters per november 2012.

Ulipristal acetaat wordt in de moedermelk teruggevonden maar het effect ervan op het kind is niet gekend. Daarom wordt aangeraden de borstvoeding te stoppen gedurende twee dagen maar de melksecretie verder op gang houden (Lalithkumar 2013).

7.3.3. Wat besluit de jury?

Belangrijke elementen die de noodcontraceptie kunnen belemmeren:

- De beschikbaarheid of toegankelijkheid (levonorgestrel zonder voorschrift versus ulipristal met voorschrift, het feit dat een Cu-IUD door een arts moet worden geplaatst)
- Verschillen in prijs: ulipristal > levonorgestrel (levonorgestrel gratis zonder voorschrift tot de leeftijd van 21 jaar)
- Mogelijke bijwerkingen (buikpijn, mastodynie, diarree, braken, ...)
- Bijkomende te nemen voorzorgsmaatregelen (tot 9 dagen voor CHC na levonorgestrel, tot 16 dagen voor CHC na ulipristal)
- Voorzorgen bij gebruik (ulipristal: astma, gebruik van corticoïden, medicamenteuze interacties; voor het plaatsen van een Cu-IUD chlamydia uitsluiten of preventieve antibiotische behandeling).

De jury weerhoudt uit de literatuur dat het ter beschikking stellen van noodcontraceptie geen duidelijke invloed heeft op het aantal zwangerschappen ondanks het feit dat het frequenter en sneller zou moeten worden gebruikt.

(GRADE C)

De jury sluit zich ook aan bij de mening van de deskundige dat – om, in noodgevallen, het gebruik van noodcontraceptie te bevorderen - vlotte beschikbaarheid belangrijk is door noodcontraceptie te verstrekken op primair gezondheidszorgniveau, t.t.z. in de eerste lijn, bij de huisarts en ook in privé-praktijken, apotheken, poliklinische afdelingen van ziekenhuizen, alsmede in primaire gezondheidscentra zoals familiale planning centra.

Bij die gelegenheid dient ook de nodige informatie verschaft te worden en kan men de wenselijkheid van contraceptie op langere termijn bespreken.

In deze optiek is het ook belangrijk dat zorgverstrekkers getraind worden.

Uiteraard betekent dit ook dat – zoals de deskundige aanhaalt - een efficiënt distributiesysteem voor de regelmatige aanvoer van noodcontraceptie nodig is.

Bovendien meent de jury dat het belangrijk is dat door de deskundige aangehaalde informatie zo ruim mogelijk verspreid wordt. Hij denkt daarbij aan volgende items:

- De wetenschap dat het risico op zwangerschap bij onbeschermd geslachtsgemeenschap al aanwezig is vanaf dag 6 van de cyclus (en dat bij onregelmatige cycli het risico nog groter is)
- Dat noodcontraceptie zo snel mogelijk moet toegepast worden na onbeschermd geslachtsgemeenschap. Dat na onbeschermd contact de timing cruciaal is.
- Voor sommigen het besef dat hormonale contraceptiva hoofdzakelijk werken door uitstel van ovulatie en niet door een effect op de implantatie.

Algemene besluiten

In de algemene populatie, buiten de risicogroepen, kan het gebruik van hormonale contraceptie zonder terughoudendheid worden aanbevolen.

Hormonale contraceptie heeft, indien correct uitgevoerd, een zeer hoge betrouwbaarheid wat betreft het voorkomen van zwangerschappen.

De keuze

De keuze voor een bepaalde vorm van contraceptie moet gebeuren in overleg tussen enerzijds de vrouw (en desgevallend de partner) en anderzijds de arts (huisarts of gynaecoloog).

De persoonlijke voorkeur van de vrouw is doorslaggevend maar de arts moet er wel over waken dat de medische risicofactoren en contra-indicaties worden gerespecteerd.

Opdat de (potentiële) gebruiker zo veel mogelijk zelf kan beslissen, moet zij voldoende en aangepast geïnformeerd worden.

De arts die contraceptie voorschrijft moet een grondige, persoonlijke en familiale anamnese doen met aandacht voor cardiovasculaire risicofactoren, rookgedrag, gebruik van medicatie en ook een meting van de bloeddruk.

Buiten de risicogroepen is geen enkele biologische toets aanbevolen vóór het voorschrijven.

Bij de keuze van een vorm van contraceptie moet ook rekening gehouden worden met de kostprijs (voor de vrouw en voor de maatschappij), die zeer variabel kan zijn.

Een goede kennis van de oestroprogestatieve bestanddelen en hun bijwerkingen laat toe om het contraceptivum aan te passen in functie van de bijwerkingen zelf of van het optreden van bijkomende risico's die essentieel van cardiovasculaire en/of trombo-embolische aard zijn.

Onder de hormonale contraceptiva verdienen de **monofasische** pillen van de tweede generatie (**levonorgestrel**) de voorkeur omwille van enerzijds hun **werkzaamheid en doeltreffendheid**, en anderzijds hun veiliger profiel (minder kans op veneuze trombose).

De plaats van de nieuwere contraceptiva op basis van natuurlijk estradiol moet nog uitgeklaard worden omwille van onvoldoende gegevens over de veiligheid op langere termijn.

In geval van contra-indicatie voor COC kan worden overwogen om alleen een progestatief te gebruiken (behalve in het geval van borstkanker).

De controle van de (menstruatie)cyclus is veel wisselvalliger met alleen progestatieven, ongeachte de toedieningswijze (oraal, im, sc of IUD). De patiënten moeten worden geïnformeerd over het grote risico van omkeerbare amenorroe.

Uit de wetenschappelijke evolutie blijkt dat nieuwe gebruiksmanieren zoals bijv. 'Quick start' en 'continue inname' van monofasische preparaten veilig zijn en zelfs aan te raden.

De jury stelt zich de vraag of de bijsluiters hier niet moeten aan aangepast worden.

De risico's

Hormonale contraceptie is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie. Dat risico is het hoogst in het eerste jaar van gebruik. Het risico is hoger bij de pillen van de derde en de vierde generatie.

Hormonale contraceptie met oestroprogestagenen is geassocieerd met een

- verhoogd risico op myocardinfarct en ischemisch CVA.
- Mogelijk verhoogd risico op borst- en cervixkanker.
- verlaagd risico op endometrium- en ovariumkanker, colorectaal carcinoom.

Hormonale contraceptiva kunnen de oorzaak zijn van functionele en morfologische afwijkingen van lever en galblaas, waardoor ze tevens bij afwijkingen van lever en galblaas gecontra-indiceerd kunnen zijn.

De risicogroepen kunnen worden gedefinieerd als volgt:

- vrouwen met risico van borstkanker
- vrouwen met risico van een cardiovasculaire pathologie: leeftijd, BMI, roken, cholesterol, ...
- vrouwen met risico van diep veneuze trombose

Bepaalde situaties vormen een formele contra-indicatie voor het nemen van COC

- borstkanker
- grote chirurgische ingrepen
- 35 jaar + > 15 sigaretten/dag
- AHT > 160/100
- Migraine met aura

De bestaande interacties, weergegeven in het antwoord op vraag 3.4., met geneesmiddelen e.a. producten vragen de aandacht niet alleen van voorschrijvers maar ook van apothekers en alle andere betrokken hulpverleners.

Vooraf in verband met bepaalde OTC-producten zoals bijv. Sint-Janskruid wordt speciaal de aandacht gevraagd van de afleverende apotheker.

Hoewel in deze consensusvergadering geen evaluatie gedaan werd van andere dan hormonale contraceptie, wil de jury de aandacht trekken op het bestaan van IUD en de vraag stellen of deze vorm van contraceptie ook niet door het RIZIV zou moeten worden terugbetaald (terugbetaling momenteel beperkt tot bepaalde verzekeringsinstellingen).

In de praktijk

Het bestaan en de (eenvoudige) beschikbaarheid van noodcontraceptie dient optimaal bekend gemaakt te worden.

Bij noodcontraceptie moet er duidelijk gewezen worden op

- de noodzaak van toekomstige adequate contraceptie
- En op bijkomende bescherming de eerste periode na gebruik noodpil (7 of 14 dagen!)

Bij het gesprek over contraceptie is counseling over de preventie van SOA's onontbeerlijk.

Er is ook aandacht nodig voor de omstandigheden en de menselijke aspecten van het contraceptieadvies:

- Er dient voldoende tijd voorzien te worden voor de raadpleging
- De wachttijd tussen het maken van de afspraak en de raadpleging dient zo kort mogelijk te zijn. **In dit kader wil de jury er de aandacht op trekken dat niet alleen gynaecologen in staat zijn contraceptie te begeleiden maar ook huisartsen, centra voor gezinsplanning,...**
- Taalproblemen vragen bijzondere aandacht
- Er moet tevens rekening gehouden worden met culturele aspecten van contraceptie.
- Artsen en andere hulpverleners moeten zich bewust zijn van de angst die sommige (vooral zeer jonge) vrouwen nog hebben voor het gynaecologisch onderzoek.
- Er is nood aan 'simpele' instructies naar alle gebruiksters toe

De jury wil er ook – **met het oog op het voorkomen van ongewenste zwangerschappen** – bij de bevoegde instanties op aandringen ervoor te zorgen dat de kostprijs én van de raadplegingen én van de contraceptiva zo laag mogelijk moet zijn zeker voor de minderbedeelde bevolkingsgroepen.

(Contraceptiva voor jongeren:

<http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/reglementation/contraception/index.htm>)

Er is nood aan uniforme informatie door alle betrokken hulpverleners: huisartsen, gynaecologen, apothekers, verpleegkundigen, medewerkers in centra voor gezinsplanning, abortus,...

Bibliografie

Lijst van richtlijnen (gebruikt door de bibliografiegroep)

Comprehensive guidelines

Domus Medica 2012	Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. Huisarts Nu 2012;41:S1-S32.
-------------------	---

Method- specific guidelines

FSRH 2012 Combined	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Combined hormonal contraception. Clinical effectiveness unit guidance. October 2011 (Updated august 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf
ACOG2011	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. Obstet gynecol 2011; 118: 184-96
FSRH 2009 POP	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf .
FSRH 2009 POInj	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated june 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf
FSRH 2009 POI	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf

Missed hormonal contraceptives – specific guidelines

FSRH 2011	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf
SOGC 2008	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf

Problem-specific guidelines

ACOG 2010 Noncontraceptive	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet gynecol 2010; 115: 206-18
FSRH 2012 Drug interactions	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011 (Updated January 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf
FSRH 2010 Start	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and

	Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf
FSRH 2010 40+	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf
FSRH 2010 Young	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf
RCOG 2010	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf
SOGC 2010	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. J. Obstet Gynaecol Can. 2010; 32:1192-204.

Emergency contraception – specific guidelines

ACOG 2010 Emergency	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 112. Emergency contraception. Obstet gynecol 2010; 115: 1100-09
FSRH 2012 Emergency	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception11.pdf
SOGC2012	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf

Referenties

(ACOG 2010 Noncontraceptive) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet gynecol 2010; 115: 206-18

(ACOG 2011) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. Obstet gynecol 2011; 118: 184-96

(Affinito 1993) Affinito P, Monterubbianesi M, Primizia M, et al. Efficacy, cycle control and sideeffects of two monophasic combination oral contraceptives: gestodene/ethinyl estradiol and norgestimate/ethinylestradiol. Gynecol Endocrinol 1993;7:259-266.

(Afsaps, ANAES, INPES 2004) Afsaps, ANAES, INPES. Recommandations pour la pratique clinique : stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme (2004).
<http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/04/dp041207.pdf>

(Ahrendt 2006) Ahrendt H-J, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 3 µg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. Contraception 2006;74:451-7 + Milsom I, Lete I, Bjertnaes A et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. Hum Reprod 2006;21:2304-11.

(Akerlund 1993) Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *BJOG* 1993;100:832-8.

(Andersson 1994) Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992;46:575-584.
AND Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.

(Anttila 2009) Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg+ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. *Contraception* 2009;80:445-51.

(Arowojolu 2012) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

(Audet 2001) Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347-54.

(Basdevant 1993) Basdevant A, Conard J, Pelissier C, et al. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception* 1993;48:193-204.

(Baveja 1989) Baveja R, Bichille LK, Coyaji KJ, et al. Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. Indian Council of Medical Research Task Force on IUD. *Contraception* 1989;39:37-52.

(Bayar 2005) Bayar Ü, Barut A, Ayo lu F. Diagnosis and management of simple ovarian cysts. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:187-8.

(Bayer 2011) Bayer Schering Pharma AG. GA YAZ ACNE in China Phase III. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818519> (accessed 25 Aug 2011).

Béliard A. Aspects pratiques. Réunion de consensus INAMI 16 mai 2013.

(Belzer 2005) Belzer M, Sanchez K, Olson J, et al. Advance supply of emergency contraception: A randomized trial in adolescent mothers. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:347-54.

Berlière M. Sécurité de la contraception hormonale : quel est le risque de cancer associé aux différents moyens de contraception hormonale ? Réunion de consensus INAMI 16 mai 2013.

(Black 2004a) Black, A., Francoeur, D., Rowe, T. et al. Directives cliniques de la Société de gynécologie obstétrique canadienne. Consensus canadien sur la contraception : deuxième partie. *JOGC* (2004) ; 143 : 255-295. <http://www.sogc.org/guidelines/public/143f-CPG2-mars2004.pdf>

(Black 2004b) Black A, Francoeur D, Rowe T et al. Canadien contraception consensus. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(4):389-436.

(Bloemenkamp 2000) Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49-52.

- (Bosetti 2009) Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98.
- (Brache 2010) Brache V, Cochon L, Jesam C et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Human Reprod* 2010; 25: 2256-2263.
- (Brand 2011) Brand A, Bruinsma A, van Groenigen K et al. MO2 NHG-Standaard Anticonceptie. 2011; 12:652-676.
- (Brill 1991) Brill K, Muller C, Schnitker J, Albring M. The influence of different modern low-dose oral contraceptives on intermenstrual bleeding. *Adv Contracept* 1991;7:51-61.
- (Brill 1996) Brill K, Then A, Beisiegel U, et al. Investigation of the influence of two lowdose monophasic oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, on lipid metabolism in an openrandomized trial. *Contraception* 1996;54:291-7.
- (Bruni 2000) Bruni V, Croxatto H, De La Cruz J, et al. A comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic gestodene-, triphasic gestodene- and monophasic desogestrel-containing oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:90-8.
- (Cachrimandou 1993) Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, et al. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception* 1993;48:2015.
- (Carlborg 1986) Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;134:29-32.
- (CGESOC 2008) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
- (Chaktoura 2009) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:1059-62.
- (Chaktoura 2011) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169-74.
- (Chan 2004) Chan WS, Ray J, Wai EK et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2004;164:741-7.
- (Chang 1999) Chang CL, Donaghy M, Poulter N et al – Migraine and stroke in young women : case-control study. *BMJ* 1999;318:13-18.
- (Chasan 1996) Chasan Taber L, Willet WC, Manson JE et al – Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483-489.
- (Chevalier 2012) Chevalier P. Open-label versus dubbelblinde studies: is er een verschil in de resultaten? *Minerva*. 2012; 11(2); p25-25
- (Cibula 2010) Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50.
- (CKS POM) CKS (2007) Contraception – progestogen-only methods. *Clinical Knowledge Summaries*. http://www.cks.nhs.uk/contraception_progestogen_only_methods.

(Coenen 1996) Coenen CM, Thomas CM, Borm GF, et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996;53:171-6.

(Coney 2001) Coney P, Washenik K, Langley RGB, et al. . Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302.

(Creinin 2006) Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-97.

(Curtis 2006) Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-188.

(Dieben 1984) Cullberg G. A comparative multicentre study on a triphasic, and a fixed low-dose oral contraceptive combination. *Acta Obstet Gynecol Scand Supplement* 1983;116:97 + Cullberg G, Samsoe G, Andersen RF, et al. Two oral contraceptives, efficacy, serum proteins, and lipid metabolism. A comparative multicentre study on a triphasic and a fixed dose combination. *Contraception* 1982;26:229-43 + Mattsson LA, Cullberg G. Clinical and metabolic effects of Marvelon: Scandinavian experience. *Br J Fam Plann* 1984;10:43-8.

(Dinger 2007) Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirinone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.

(Domus Medica 2012) Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-S32.

(Edelman 2005) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub2.

(Edelman 2010) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI:10.1002/14651858.CD004695.pub2

(Edmondson 1976) Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470-2.

(Ekstrand 2008) Ekstrand M, Larsson M, Darj E, Tyden T. Advance provision of emergency contraceptive pills reduces treatment delay: a randomized controlled trial among Swedish teenage girls. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;8:354-9.

(Endrikat 1997) Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception* 1997;55:131-7

(Endrikat 1999) Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, et al. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. *Contraception* 1999;60:269-74.

(Endrikat 2001) Endrikat J, Hite R, Bannemerschult R, Gerlinger C, Schmidt W. Multicenter, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinylestradiol/500 µg norethisterone. *Contraception* 2001;64:3-10.

(Farley 1998) Farley TMM, Meirik O, Lan Chang C et al – Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:775-785.

(FDA 2011) US Food and Drug Administration. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

(Feldblum 2005) Feldblum PJ, Caraway J, Bahamondes L, et al. Randomized assignment to copper IUD or depotmedroxyprogesterone acetate: feasibility of enrollment, continuation and disease ascertainment. *Contraception* 2005;72:187-91.

(Fernandez 2001) Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722-7.

(FFPRH 2002) FFPRH. UK selected practice recommendations for contraceptive use (2002). <http://www.fsrh.org/pdfs/SelectedPracticeRecommendations2002.pdf>

(FFPRH 2006) FFPRH : Clinical guidance. first prescription of combined oral contraception (2006, updated 2007). <http://www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf>

(FFPRHC 2004) FFPRHC Guidance : Contraceptives choices for breast feeding women. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:181-189.

(Foidart 2000) Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124-34.

(Folia Pharmacotherapeutica 2013) Folia Pharmacotherapeutica : Risque de Thromboembolie veineuse avec les contraceptifs estroprogestatifs contenant du désogestrel, de la drospirénone ou du gestodène : aucune raison de paniquer ? *Folia Pharmacotherapeutica* 2013;40 (février 2013) : 15-17.

(Fraser 2011) Fraser IS, Römer T, Parke S, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod* 2011;26:2698-708.

(Freeman 2001) Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.

(French 2004) French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, Mansour DD, Robinson AA, Logan S, Helmerhorst FM, Guillebaud J, Cowan FM. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001776. DOI: 10.1002/14651858.CD001776.pub2.

(FSRH 2009 POI) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf>

(FSRH 2009 POInj) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf>

- (FSRH 2009 POP) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>.
- (FSRH 2010 40+) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010: <http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf>
- (FSRH 2010 Start) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf>
- (FSRH 2010 Young) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf>
- (FSRH 2011) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf>
- (FSRH 2012 Combined) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *Combined hormonal contraception*. 2011 (Updated august 2012). www.fsrh.org
- (FSRH 2012 Drug interactions) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011 (Updated January 2012). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>
- (FSRH 2012 Emergency) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception11.pdf>
- (Gaffield 2009a) Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80:372-80.
- (Gaffield 2009b) Gaffield ME, Kapp N, Ravi A – Use of combined oral contraceptives post-abortion. *Contraception* 2009;80:355-362.
- (Gallo 2011a) Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub4.
- (Gallo 2011b) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub4.
- Gaspard U. Contraception hormonale dans des situations spécifiques. Réunion de consensus INAMI 16 mai 2013.
- (Gaussem 2011) Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrel acetate/17 beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Thrombosis and Haemostasis* 2011;105:560-567.
- (Gemzell-Danielsson 2010) Gemzell-Danielsson, K. and C. X. Meng. "Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate." *Int J Womens Health* (2010) 2: 53-61

- (Gemzell-Danielsson 2013) Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception - mechanisms of action. *Contraception* 2013; 87: 300-308.
- Gerris J. Hormonale contraceptiva in functie van bepaalde afwijkingen en/of gewenste positieve effecten. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.
- (Glasier 2010) Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;37:555-62.
- (Glasier 2013) Glasier A. Emergency contraception: clinical outcomes. *Contraception* 2013; 87:309 – 313.
- (Gold 2004) Gold MA, Woldford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:87-96.
- (Grimes 2009) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006134.
- (Grimes 2010) Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007541. DOI: 10.1002/14651858.CD007541.pub2.
- (Grimes 2011) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub4.
- (Grimes 2012) Grimes DA, Stuart GS, Levi EE. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol* 2012; 120: 889-95.
- (Grody 2001) Grody WW, Griffin JH, Taylor AK et al – ACMG Factor V Leiden working group. American College of Medical Genetics Consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet. Med.* 2001;3:139-148.
- (Gruber 2006) Gruber DM, Huber JC, Melis GB, et al. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and desogestrel 150µg. *Treat Endocrinol* 2006;5:115–21.
- (GSD Group 1999) Gestodene Study Group. Cycle control, safety and efficacy of a 24- day regimen of gestodene 60mcg/ethinylestradiol 15mcg and a 21-day regimen of desogestrel 150mcg/ ethinylestradiol 20mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4(Suppl 2):17–25.
- (Guang-Sheng 2010) Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C, et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women. *Clin Drug Invest* 2010;30:387-96.
- (Guillebaud 2000) Guillebaud J – *Contraception ; Your questions answered*. Churchill Livingstone, London, 3^d edition, 2000; pp 231-233.
- (Haile 2006) Haile RW, Thomas DC, McGuire V. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.

- (Halbe 1998) Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:113–20.
- (Halpern 2011) Halpern V, Lopez LM, Grimes DA et al. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of anticonception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD004317. doi: 10.1002/14651858.CD004317.pub3.
- (Hannaforde 2007) Hannaforde PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- (Hannaforde 2010) Hannaforde PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
- (Hannaforde 2013) Hannaforde P, Iversen L – Mortality among oral contraceptive users: an evolving story. *Eur J Contra Reprod Health Care* 2013;18:1-4.
- (Harada 2008) Harada T, Monoeda M, Taketani Y et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008, 90: 1583-1588.
- (Harada 2011) Harada, T, Momoeda, M, Terakawa, N et al. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2011, 95:1928-1931.
- (Hazari 2000) Hazari K. Use of emergency contraception by women as a back-up method. *Health Popul* 2000;23: 115-122.
- (Heinemann 2007) Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75:328–36.
- (Henderson 2002) Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C. et al. St John's wort (hypericum perforatum) : drug interactions and clinical outcome. *Br J Clin Pharmacol* (2002) 54 : 349-356.
- (Hofmeyr 2010) Hofmeyr GJ, Singata M, Lawrie TA. Copper containing intra-uterine devices versus depot progestogens for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007043. DOI: 10.1002/14651858.CD007043.pub2.
- (Hu 2005) Hu X, Cheng L, Hua X, Glasier A. Advanced provision of emergency contraception to post-natal women in China makes no difference in abortion rates: a randomized controlled trial. *Contraception* 2005;72:111-6.
- (Huber 2000) Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25–34.
- (ICESCC 2007) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.
- (Iodice 2010) Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.

- (Jackson 2003) Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L, Darney P. Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception - a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;102:8-16.
- (Jensen 2011) Jensen JT, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:777-87.
- (Jones 2012) Jones B, Nelson-Piercy C – Women with cardiac disease. *Gynecology Forum* 2012;17:4-9.
- (Kahlenborn 2006) Kahlenborn C, Modungo F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-1302.
- (Kashanian 2010) Kashanian M, Shahpourian F, Zare O. A comparison between monophasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 150/30 and triphasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 50-75-125/ 30-40-30 contraceptive pills for side effects and patient satisfaction: a study in Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:47-51.
- (Kaunitz 2009) Kaunitz AM, Darney P, Ross D, et al. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009;80:7-17.
- (Kelly 2010) Kelly S, Davies E, Fearn S, et al. Effects of oral contraceptives containing ethinyl estradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with wellbeing in healthy women. *Clin Drug Invest* 2010;30:325-36.
- (Khader 2003) Khader YS, Rice J, Lefante J, Abueita O. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-7.
- (Kirkman 1994) Kirkman RJ, Pedersen JH, Fioretti P, Roberts HE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives, Minulet and Mercilon, in women over 30 years of age. *Contraception* 1994;49:33–46 + Kirkman RJE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives in women older than 30 years. *Adv Contracept* 1991;7:63–76.
- (Klipping 2012a) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:73–83.
- (Klipping 2012b) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multi-centre study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:84–93.
- (Koetsawang 1995) Koetsawang S, Charoenvisal C, Banharnsupawat L, et al. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene in Thai women. *Contraception* 1995;51:225-9.
- (Koltun 2008) Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/ 20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56 + Lucky AW, Koltun W, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/ 20-µg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008;82:143-50.

- (Koomen 2009) Koomen ER, Jooss A, Nijsten et al. Estrogens, oral contraceptive and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population based case-control study. *Annals of Oncology* 2009; 20; 358-364.
- (Kriplani 2010) Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-146.
- (Kuhnz 1997) Kuhnz W, Heuner A, Hümpel M, Seifert W, Michaelis. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997; 56: 379-85.
- (Lachnit-Fixson 1984) Lachnit-Fixson U. Fortschritte in der oralen Kontrazeption: vorteile eines levonorgestrel-haltigen dreistufenpräparates gegenüber niedrigdosierten levonorgestrel- und desogestrel-haltigen monophasischen kombinationspräparaten. *MMW Fortschr Med* 1984;102:825-30.
- (Lalitkumar 2013) Lalitkumar PGL, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 27:91–10
- (L-America 1994) Latin American Oral Contraceptive Study Group. Clinical comparison of monophasic oral contraceptive preparations of gestodene/ethinyl estradiol and desogestrel/ethinyl estradiol. *Contraception* 1994;50:201-14.
- (Lawrie 2011) Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861. DOI:10.1002/14651858.CD004861.pub2.
- (Leyden 2002) Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399-409.
- (Lidegaard 2009) Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- (Lidegaard 2011) Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
- (Lidegaard 2012a) Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund C, Lokkegaard e. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- (Lidegaard 2012b) Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.
- (Lo 2004) Lo SST, Fan SYS, Ho PC, Glasier AF. Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behavior: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2004;19:2404-10.
- (Lopez 2008) Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub2.

- (Lopez 2010) Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD003552. DOI: 10.1002/14651858.CD003552.pub3.
- (Lopez 2012) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
- (Loudon 1990) Loudon NB, Kirkman RJE, Dewsbury JA. A double-blind comparison of the efficacy and acceptability of Femodene and Microgynon-30. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34:257–66.
- Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lahteenmaki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986;33: 139–148.
- (Mac Gregor 2007) Mac Gregor EA – Migraine and use of combined oral contraceptives : a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:159-169.
- (Maloney 2008) Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/ 20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.
- (Mansour 2011) Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 430–443.
- (Mantha 2012) Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
- (Manzoli 2012) Manzoli L, DE Vito C, Marzuillo C, et al; Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.
- (Margolis 2007) Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.
- Merckx M. Noodanticonceptie. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.
- (Miller 2005) Miller L, Verhoeven C, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2005;106:473-82.
- (Milsom 2006) Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 μ g ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11.
- (Mohamed 2011) Mohamed AM, El-Sherbiny WS, Mostafa WA. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30- μ g ethinylestradiol and 3-mg drospirenone). *Int J Gynecol Obstet* 2011;114:145-8.
- (Mosca 2011) Mosca, L. ; Benjamin, E. ; Berra, K. ; et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women - 2011 Update : a guideline from the American Heart Association. *Circulation* (2011); 123: 1243-1262. <http://circ.ahajournals.org/content/123/11/1243.full.pdf>
- (Mueck 2010) Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263-71.

- (Narod 2002) Narod SA, Dubé MP, Klijn J et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
- (Nelson 2012) Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women ages 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2012;156:635-48.
- (Nightingale 2000) Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL et al – The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contra Reprod Health Care* 2000;5:265-274.
- (Noe 2011) Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2011;84:486-492.
- (Oddsson 2005) Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005;71:176–82 + Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005;20:557-62.
- (Pearlstein 2005) Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21.
- (Peremans 2012) Peremans L, Van Leeuwen E, Delvaux N et al. Hormonale anticonceptie. 2012 *Huisarts nu (domus medica)*;(mei-juni):1-36.
- (Pfrunder 2003) Pfrunder, A., Schiesser, M., Gerber, S., et al. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy : a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 56 : 683-690
- (Plewig 2009) Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschel K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception* 2009;80,:25-33.
- (Polis 2007) Polis CB, Grimes DA, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper C. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005497. DOI:10.1002/14651858.CD005497.pub2
- (Rabe 1989) Rabe T, Runnebaum B, Kohlmeier M, et al. Clinical and metabolic effects of gestodene and levonorgestrel. *Int J Fertil* 1989;32:29-44.
- (Raine 2005) Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, et al. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:54-62.
- (Raymond 2006) Baecher L, Weaver MA, Raymond EG. Increased access to emergency contraception: why it may fail. *Human Reproduction* 2009;1:1-5+ Raymond EG, Stewart F, Weaver M, Monteith C, Van Der Pol B. Randomized trial to evaluate the impact of increased access to emergency contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2006;108:1098-106 + Raymond EG, Weaver MA. Effect of an emergency contraceptive pill intervention on pregnancy risk behavior. *Contraception* 2008;77(5):333–6 + Weaver MS, Raymond EG, Sander PM. Attitude and behavior effects in a randomized trial of increased access to emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2009;113:107-16.

- (RCOG 2010) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. <http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>
- (Rickert 2007) Rickert V, Tiezzi L, Lipshutz J, et al. Depo Now: preventing unintended pregnancies among adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2007;40:22-8.
- (Rooks 1979) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *J Am Med Assoc* 1979;242:644-8.
- (Sangthawan 2005) Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005;71:1-7.
- (Schonfeld 2011) Schonfeld SO, Ron L, Gonzalez AB et al. Hormonal and reproductive factors and risks of postmenopausal thyroid cancer in the US NIH. AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35(6); 85-90.
- (Schreiber 2009) Schreiber CA, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. A randomized controlled trial of the effect of advanced supply of emergency contraception in postpartum teens: a feasibility study. Unpublished manuscript.
- (Schwartz 2008) Schwarz EB, Gerbert B, Gonzales R. Computer-assisted Provision of Emergency Contraception: a randomized controlled trial. *J Gen Int Med* 2008; 23:794-9.
- (Serfaty 1998) Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra lowdose oral contraceptives containing 20µg ethinyl estradiol and either 150µg desogestrel and 75µg gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:179-89.
- (Seracchioli 2010a) Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term cyclic oral contraceptive therapy and endometria recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:52-6.
- (Seracchioli 2010b) Seracchioli R, mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:464-71.
- (Sesti 2007) Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, et al. Hormonal suppression treatment of dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541-7.
- (Sesti 2009) Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, et al. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:72- 7.
- (Shabaan 2011) Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intra-uterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011;83:48-54.
- (Sheth 1982) Sheth A, Jain U, Sharma S et al. A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives. *Contraception* 1982; 25:243-52
- (Sibai 2001) Sibai BM, Odlind V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):19-26.

- (Sivin 1994) Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994;61:70-7.
- (Skouby 2012) Skouby SO – Women with diabetes. *Gynecology Forum* 2012;17:17-20.
- (SOGC 2008) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf>
- (SOGC 2010) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32:1192-204.
- (SOGC 2012) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf
- (Stringer 2007) Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:144.e1–8.
- (Suhonen 2004) Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004;69:407–412.
- (Sultan 2012) Sultan AA, West J, Tata LJ et al – Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy : a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366-373.
- (Suthipongse 2004) Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30µg ethinyl estradiol and 150µg levonorgestrel/30µg ethinyle stradiol in Thai women. *Contraception* 2004;69:23-6.
- (Suvisaari 1996) Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenopausal and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1996;54:201-8.
- (Taneepanichskul 2002) Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Jaisamrarn U. A comparison of cycle control, efficacy, and side effects among healthy Thai women between two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Meliane) and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Gynera). *Contraception* 2002;66:407-9.
- (Tchaikovski 2010) Tchaikovski SN, Rosing J – Mechanism of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010;126:5-11.
- (Teichmann 1995) Teichmann AT, Brill K, Albring M, et al. The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:299-305.
- (Thiboutot 2001) Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461-8.
- (Trinh 2008) Trinh XB, Tjalma WA, Van Dam PA et al. Use of the levonogestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 90(1); 17-22.

(Trussell 2008) Trussell J, Guthrie KA, Schwarz EB. Much ado about little: obesity, combined hormonal contraceptive use and venous thrombosis. *Contraception* 2008; 77: 143-6.

(Tsilidis 2011) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105:1436-42.

(UKMEC 2009) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). UK medical eligibility criteria for contraceptive use. November 2009. <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>.

US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010 www.cdc.gov/mmwr

(Van de Castele 2013) Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van hormonale contraceptie. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Van Rooijen 2004) Van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Sex hormone-binding globulin: a surrogate marker for the prothrombotic effects of combined oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 332-7.

(Van Vliet 2011a) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD003553. DOI: 10.1002/14651858.CD003553.pub3.

(Van Vliet 2011b) Van Vliet HAAM, Raps M, Lopez LM, Helmerhorst FM. Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD009038. DOI: 10.1002/14651858.CD009038.pub2.

(Van Vloten 2002) Van Vloten WA, Van Haselen CV, Van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69 Suppl 4:2-15.

(Vartiainen 2001) Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6:46-53.

Verhaeghe J. Veiligheid van hormonale anticonceptie (niet-cancereuze aandoeningen). Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Verhaeghe V. 2013) Verhaeghe V. Types van hormonale anticonceptie en respectievelijke werkzaamheid. Consensusvergadering RIZIV 16 mei 2013.

(Vessey 1986) Vessey M, Mant D, Smith A et al – Oral contraceptives and venous thromboembolism : findings unacceptable: large prospective study. *BMJ* 1986;292:526.

(Weber 1996) Weber, A., Jager, R., Borner, A. et al Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability ? *Contraception* (1996) 53 : 41-47

(Weber-Diehl 1993) Weber-Diehl F, Lehnert J, Lachnit U Comparison of two triphasic oral contraceptives containing either gestodene or norethidrone: a randomized controlled trial. *Contraception* 1993;48:291-301.

(Westhoff 2007) Westhoff C, Heartwell S, Edwards S, et al. Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start. *Obstet Gynecol* 2007;109:1270-6.

(Westhoff 2012) Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol. *Obstet Gynecol* 2012;119:989-99.

(WHO 1996) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

(WHO 2009) WHO Medical Eligibility Criteria for contraceptive use, 4th ed Geneva. WHO, 2009. Available at : http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf

(Winkler 1996) Winkler UH, Schindler AE, Endrikat J, Dusterberg B. A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptives containing 20 μ g and 30 μ g ethinylestradiol. *Contraception* 1996;53:75-84.

(Winkler 2004) Winkler UH, Ferguson H, Mulders JAPA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 μ g ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469-76.

(Wong 2009) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub3.

(Worret 2001) Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001;203: 38-44.

(Yonkers 2005) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.

(Zichella 1999) Zichella L, Sbrignadello C, Tomassini A, et al. Comparative study on the acceptability of two modern oral contraceptive preparations: 30mcg ethinyl estradiol combined with 150mcg desogestrel or 75mcg gestodene. *Adv Contracept* 1999;15:191-200.