

HORMONALE ANTICONCEPTIE

Gevalideerd door Cebam in december 2011

AUTEURS

L. PEREMANS, E. VAN LEEUWEN, N. DELVAUX,
K. KEPPENS, H. YIKILKAN

INLEIDING	S1
KLINISCHE VRAGEN	S2
BEGRIPPEN, TERMEN EN DEFINITIES	S2
AANBEVELINGEN	S3
Waarop moet ik letten bij een eerste anticonceptieconsult?	S3
Welk klinisch onderzoek verricht ik vóór de start van hormonale anticonceptie?	S6
Wat moet ik in overweging nemen bij het voorschrijven?	S6
Hoe start ik een voorbehoedsmiddel op?	S10
Welke informatie geef ik aan de patiënte?	S12
Hoe volg ik een patiënte op?	S13
Welke adviezen geef ik bij een vergeten anticonceptiepil?	S14
KERNBOODSCHAPPEN	S15
GRADEN VAN AANBEVELING (GRADE)	S16
INFORMATIE VOOR DE PATIËNT	S16
IMPLEMENTATIE VAN DE RICHTLIJN	S16
RANDVOORWAARDEN	S16
TOETSELEMENTEN	S16
RESEARCHAGENDA	S16
TOTSTANDKOMING	S16
OVERZICHT VAN BESCHIKBARE HORMONALE PREPARATEN	S19
NOTEN	S20

HORMONALE ANTICONCEPTIE

Gevalideerd door Cebam in december 2011

L. PEREMANS, E. VAN LEEUWEN, N. DELVAUX, K. KEPPENS, H. YIKILKAN

OMSCHRIJVING

Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yikilkan H.
Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale
anticonceptie. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-S32.

AUTEURS

L. Peremans, huisarts, verbonden aan de Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen en aan de Commissie Richtlijnen, Domus Medica;

E. van Leeuwen, huisarts, verbonden aan de Commissie Richtlijnen, Domus Medica;

N. Delvaux, huisarts, verbonden aan de Commissie Richtlijnen, Domus Medica;

K. Keppens, huisarts, verbonden aan de vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent;

H. Yikilkan, huisarts, voormalig medewerker verbonden aan de Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen.

INBRENG VAN DE PATIËNT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Richtlijnen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsgeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopaties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de aanbevelingen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

INLEIDING

Motivatie voor de richtlijn

Sinds de publicatie van de vorige richtlijn (2002) zijn er heel wat andere vormen van hormonale anticonceptie op de markt gekomen. Deze richtlijn bespreekt ook het gebruik van de

hormonale ring (Nuvaring®), de hormonale pleister (Evra®) en het implantatiestaafje (Implanon®). Het plaatsen van een hormonaal 'intra-uterine device' (IUD) vraagt extra aandachtspunten en verdient op zich een aparte korte richtlijn. Deze anticonceptievorm wordt dus niet in deze richtlijn behandeld. Het wordt wel vermeld als een IUD een alternatief is voor hormonale anticonceptie. Zo weet de arts wat hij aan de patiënt kan voorstellen.

Uit onderzoek blijkt dat huisartsen te weinig aandacht hebben voor het bevragen van contra-indicaties en het bespreken van omstandigheden waarin hormonale anticonceptie minder werkzaam is ¹. Het opstarten en opvolgen van hormonale anticonceptie behoort nochtans tot het dagelijkse takenpakket van de huisarts. Uit het Intego-onderzoek blijkt dat in 1,73 op de 1000 raadplegingen anticonceptie (met uitzondering van intra-uteriene anticonceptie) en de vraag naar een anticonceptievoorschrift de consultatiereiden is ². Huisartsen schrijven meer dan 60% van alle anticonceptie voor, waarbij combinatiepreparaten op de achtste plaats staan ³.

Doel van de richtlijn

De richtlijn heeft tot doel huisartsen te ondersteunen bij een correct voorschrijfbeleid van hormonale anticonceptie en in geval van falen van de methode de juiste beslissingen te nemen bij gebruik van noodanticonceptie.

Doelgroep

Aangezien de huisarts de meeste voorschriften van hormonale anticonceptie aflevert en hij hiervoor vaak als de gesprekspartner bij uitstek wordt beschouwd, richt deze richtlijn zich in de eerste plaats tot huisartsen en huisartsen in opleiding (haio's).

Patiëntenpopulatie

De doelgroep waarop deze richtlijn van toepassing is zijn vrouwen die anticonceptie wensen vanaf de vruchtbare leeftijd tot aan de menopauze.

Disclaimer Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie. De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

KLINISCHE VRAGEN

De aanbeveling wil een antwoord geven op de volgende klinische vragen:

- Waarop moet ik letten bij een eerste anticonceptieconsult?
 - Welke ideeën, bezorgdheden en verwachtingen breng ik ter sprake?
 - Wat bevraag ik uit de medische voorgeschiedenis?
- Welk klinisch onderzoek verricht ik vóór de start van hormonale anticonceptie?
- Wat moet ik in overweging nemen bij het voorschrijven?
 - Welke voordelen overweeg ik bij de keuze van een voorbehoedsmiddel?
 - Welke nadelen bespreek ik met de patiënte bij de keuze van een voorbehoedsmiddel?
 - Met welke geneesmiddeleninteracties houd ik rekening?
- Hoe start ik een voorbehoedsmiddel op?
 - Welk voorbehoedsmiddel start ik bij voorkeur op bij een vrouw zonder specifieke risico's?
 - Vanaf welke leeftijd start ik een voorbehoedsmiddel op?
 - Tot welke leeftijd schrijf ik voorbehoedsmiddelen voor?
 - Welk voorbehoedsmiddel start ik op in specifieke omstandigheden?
 - vrouwen met borstvoeding?
 - vrouwen met specifieke medische aandoeningen?
 - vrouwen ouder dan 40 jaar?
- Welke informatie geef ik aan de patiënte?
- Hoe volg ik een patiënte op?
 - Wanneer zie ik de patiënte terug op consult en hoe vaak?
 - Welke vragen stel ik de patiënte bij de opvolging van hormonale anticonceptie?
 - Welk klinisch onderzoek verricht ik bij de opvolging?
- Welke adviezen geef ik bij een vergeten anticonceptiepil?

BEGRIPPEN, TERMEN EN DEFINITIES

Algemene begrippen

Counseling

Counseling is het ter sprake brengen van onderwerpen die niet in de hulpvraag van de patiënte vervat zitten.

Relatief risico

Het relatief risico is een schatting van de associatie tussen blootstelling (aan een bepaalde risicofactor of interventie) en het optreden van een ziekte of overlijden. Het relatief risico wordt berekend door het risico in de blootgestelde groep (of interventiegroep) te delen door het risico in de niet-blootgestelde (controle)groep. Dit is een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep.

Odds ratio

De verhouding van de kans op een gebeurtenis en de kans op afwezigheid van die gebeurtenis.

Effectiveness

Doeltreffendheid (effectiviteit) in de praktijk.

Efficacy

Theoretische doeltreffendheid onder ideale omstandigheden.

Specifieke begrippen

Anticonceptiemethoden met oestrogenen en progestageen (combinatiepreparaten) ⁴

Monofasische pillen

Monofasische pillen zijn pillen met een vaste combinatie progestageen en oestrogeen, die gedurende 21 of 24 (+ 4 placebo) dagen ingenomen worden. De dosis oestrogeen varieert van 15 µg tot 50 µg naargelang het merk van de pil. De contraceptieve werking van deze monofasische pil gebeurt op drie niveaus:

- onderdrukking van de hypofysehormonen FSH en LH, waardoor eicelrijping en ovulatie worden geremd;
- remming van de uitrijping van het endometrium, waardoor de condities voor nidatie van een embryo verslechteren;
- beïnvloeding van het cervixslijm, waardoor de doorgankelijkheid voor spermatozoa vermindert.

Deze werking wordt overwegend bepaald door de progestagene component; de oestrogenen dienen voor de cycluscontrole. De betrouwbaarheid van de pil is groot. Bij een juist gebruik is de kans op zwangerschap minder dan 0,1% per jaar.

Eerstegeneratiepillen zijn pillen met het progestageen norethisteron; tweedegeneratiepillen bevatten het progestageen levonorgestrel en derdegeneratiepillen bevatten dan weer het progestageen desogestrel of gestodene. Recenter zijn de pillen met het progestageen drospirinone. 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.

Fasische orale contraceptiva

Fasische orale contraceptiva (twee- of driefasenpillen) hebben voornamelijk een variabele concentratie progestageen, waardoor minder progestageen per cyclus wordt toegediend. Bij een aantal preparaten, met name de ambifasische pillen, varieert ook de oestrogeendosis.

De vierfasepil met estradiolvaleraat en dienogest zou anti-conceptief veiliger zijn omwille van de kortere stop en de continue inname ⁵. Verder onderzoek zal dit moeten bevestigen.

Vaginale ring ⁴

Deze ring bevat 11,7 mg etonorgestrel en 2,7 mg ethinylestradiol. Hij geeft 120 µg etonorgestrel en 15 µg ethinylestradiol per 24 uur vrij en is even werkzaam als de pil. Zijn farmacologische eigenschappen komen overeen met die van een derdegeneratiepil.

Pleister ⁴

De pleister bevat 0,75 mg ethinylestradiol en 6 mg norelgestromin, en geeft gemiddeld 203 µg norelgestromin en 34 µg ethinylestradiol per 24 uur vrij. Hoewel even werkzaam als de pil, zou er bij deze dosis ethinylestradiol een tweemaal verhoogd risico zijn op diepveneuze trombose ten opzichte van de orale pillen met norgestimaat ⁶.

Anticonceptiemethoden met alleen progestageen ⁴

Prikpil

De prikpil (intramusculair of subcutaan) bevat medroxyprogesteron en remt de ovulatie en de uitrijping van het endometrium af en beïnvloedt het cervixslijm. De kans op zwangerschap is vergelijkbaar met de kans bij juist gebruik van de combinatiepil.

Implantatiestaafje

Het implantatiestaafje bevat etonogestrel, remt de ovulatie en beïnvloedt het cervixslijm. De kans op zwangerschap is vergelijkbaar met de kans bij juist gebruik van de combinatiepil.

Progestogen-Only Pill (POP)

Er bestaan twee soorten POP's op de markt: één met 75 µg desogestrel en een ander met 30 µg levonorgestrel. Zij worden allebei dagelijks genomen zonder onderbreking. Enkel van de eerste is aangetoond dat het de ovulatie afremt. Beide beïnvloeden het cervixslijm. Bij juist gebruik heeft POP een zwangerschapskans van ongeveer 0,5% ⁷.

Perimenopauze

De menopauzale transitie, ook wel perimenopauze genoemd, betreft de periode vanaf het begin van de verandering van het menstruatiepatroon over de laatste menstruatie (= de menopauze, deze is pas een jaar nadien retrospectief vast te stellen) tot een jaar nadien (de postmenopauze). De perimenopauze duurt over het algemeen 2 tot 8 jaar. De menopauze treedt gemiddeld op rond de leeftijd van 50-51 jaar ⁸.

AANBEVELINGEN

Waarop moet ik letten bij een eerste anticonceptieconsult?

Welke ideeën, bezorgdheden en verwachtingen breng ik ter sprake? (ICE)

Aanbeveling

Besteed bij een eerste contact voor een anticonceptiemiddel aandacht aan volgende punten ⁹:

- Exploreer de ideeën, bezorgdheden en verwachtingen (ICE) van de patiënte ten aanzien van het gebruik van anticonceptiemiddelen (Grade 1C).
- Neem ook een zorgvuldige anamnese af over de medische, gynaecologische, obstetrische en familiale voorgeschiedenis om contra-indicaties uit te sluiten en een juiste keuze van anticonceptiemiddel te kunnen maken (Grade 1C).

- Geef ondersteuning bij het maken van die keuze en houd hierbij rekening met de individuele noden en wensen van de patiënte, maar ook met factoren die verband houden met leefstijl en het risico op zwangerschap en soa (Grade 2C).

Het is belangrijk om alle mogelijke opties voor een gepast anticonceptiemiddel met de patiënte te bespreken zodat in overleg een gepaste keuze kan worden gemaakt.

Jongeren vragen bijzondere aandacht. Daarom trekt men het best voldoende tijd uit voor dit consult. Elke jongere moet er attent op worden gemaakt dat het anticonceptieconsult strikt vertrouwelijk is. Jongeren moeten blijf geven dat ze het doel en de voor- en nadelen van de behandeling begrijpen, zodat ze een juiste keuze kunnen maken. De Fraser-criteria zijn hierbij een goede hulp (tabel 1) ⁹.

De arts mag een anticonceptiemiddel voorschrijven aan competente jongeren (jonger dan 16 jaar) die niet vergezeld zijn van hun ouders. In principe is seksueel contact met penetratie nog steeds strafbaar onder de 16 jaar, ook al is dit met wederzijdse toestemming ¹⁰. In de realiteit ligt de gemiddelde leeftijd voor het eerste seksueel contact in België echter rond 15,4 jaar ¹¹.

De WHOMEC-richtlijnen zijn een goede leidraad om jongeren te begeleiden in het maken van de juiste anticonceptie-keuze, in functie van hun persoonlijke voorkeuren en de inschatting van het risico verbonden aan hun seksuele gedrag (tabel 2) ¹².

Tabel 1: De Fraser-criteria.

- Jongeren begrijpen de gegeven adviezen.
- Jongeren worden geadviseerd met hun ouders te praten, maar kunnen hiertoe niet verplicht worden.
- Het is erg waarschijnlijk dat de jongere seksueel actief blijft met of zonder anticonceptiemiddel.
- Jongeren kunnen fysiek of psychisch schade lijden door het anticonceptievoorschrift te weigeren.
- Het is in het algemene belang van de jongere dat de arts anticonceptie voorschrijft of advies geeft en dit zonder toestemming van de ouders.

Tabel 2: WHOMEC-richtlijnen.

Sociale context

- Schoolgaand of werkend?
- Steunpersonen in de omgeving?
- Woont thuis of zelfstandig?
- Ouders op de hoogte?
- Voorkennis van voorbehoedsmiddelen? Wat gebruiken vriendinnen?
- Welke hulpmiddelen om de pil niet vergeten te nemen?

Seksualiteit

- Homo- of heteroseksueel?
- Gevoelens rond seksuele relatie? Is zij er klaar voor?
- Relatie uit vrije wil? Seks onder dwang, drugs, alcohol?
- Al seks gehad? Bescherming gebruikt? Welke?
- Vaste partner? Leeftijd?

Wat bevraag ik uit de medische voorgeschiedenis?

Aanbeveling

- Bevraag vóór het opstarten van anticonceptie steeds leeftijd, fysieke aandoeningen nu en vroeger, gynaecologische problemen, familiale voorgeschiedenis van trombose en borstkanker en geneesmiddelengebruik (tabel 3).
- Peil bij het afnemen van de anamnese naar risicofactoren die een absolute contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van bepaalde voorbehoedsmiddelen.
- Noteer deze informatie in het medisch dossier voor elke patiënte met een eerste vraag naar anticonceptie.

Leeftijd

Anticonceptie kan worden gestart vanaf de menarche. Menstrueert het meisje nog niet, dan wordt hormonale anticonceptie afgeraden. Is ze dan al seksueel actief, dan adviseert men het gebruik van condooms (Grade 2C) ¹⁴.

Fysieke aandoeningen en risicofactoren nu en vroeger

- **Migraine:** het gebruik van combinatiepreparaten wordt afgeraden bij vrouwen met migraine met aura (tabel 4). Bespreek de voor- en nadelen met de patiënte (Grade 2B) ¹⁵.

Cardiovasculaire risicofactoren:

- **Roken:** over het algemeen is er een licht verhoogd risico op acuut myocardiinfarct (AMI) bij gebruiksters van combinatiepreparaten die niet roken. Dit risico neemt beduidend toe bij rooksters. Gebruik van combinatiepreparaten wordt daarom afgeraden bij rooksters ≥ 35 jaar (Grade 1B), maar kan wel overwogen worden bij vrouwen ≥ 35 jaar die meer dan één jaar voordien stoppen met roken (Grade 1C) ¹⁶ (tabel 5).

Roken is een indicator voor risicogedrag bij jongeren. Rokende jongeren stoppen ook vroegtijdig hun anticonceptie ¹⁷.

- **Obesitas:** het gebruik van combinatiepreparaten bij vrouwen met een BMI ≥ 35 is geassocieerd met een hoger risico op AMI en diepveneuze trombose (DVT) en wordt dus afgeraden (Grade 2B). Obese vrouwen gebruiken minder contraceptie en lopen meer kans op een ongeplande zwangerschap ¹⁸. Worden ze ongepland zwanger, dan hebben ze ook een hoger risico op DVT dan wanneer ze combinatiepreparaten gebruiken. De arts dient dus samen met de patiënte de voordelen af te wegen tegen de nadelen.

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van combinatiepreparaten bij vrouwen met een BMI > 40 ¹⁹. Morbide obesitas (BMI > 40) is echter een onafhankelijke risicofactor voor AMI en DVT. Bij deze vrouwen wordt het gebruik van combinatiepreparaten eerder afgeraden (Grade 2C) ²⁰ (tabel 6).

- **Hypertensie:** studies wijzen op een effect van combinatiepreparaten op de bloeddruk ²¹ (tabel 7). Het gebruik van combinatiepreparaten wordt afgeraden bij een constante

Tabel 3: Checklist te overlopen voor de opstart van hormonale anticonceptie ¹³.

LEEFTIJD	
Fysieke aandoeningen nu en vroeger	• migraine (met of zonder aura) • cardiovasculaire risicofactoren (roken, obesitas, hoge bloeddruk, trombofilie, voorgaande veneuze trombose, hyperlipidemie) • diabetes • ernstige leveraandoeningen • tumoren (borstkanker, cervixkanker, ovariumkanker, endometriumkanker, andere kankers) • systeemaandoeningen
Gynaecologische problemen	• dysmenorroe, menorrhagie ovariumcyste, bloedingspatroon • menarche • noodpilgebruik • abortus • voorgeschiedenis van soa • vroeger en huidig anticonceptiegebruik
Familiale voorgeschiedenis	• trombose • borstkanker
Geneesmiddelengebruik	• op voorschrift • OVT-gebruik • remedies op basis van planten

Tabel 4: Migraine en hormonale anticonceptie.

Hoofdpijn (niet-migraineus)	geen contra-indicatie voor het gebruik van anticonceptiemiddelen
Migraine zonder aura (elke leeftijd)	relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten, maar de voordelen wegen wel op tegen de bewezen risico's
Migraine met aura (elke leeftijd)	absolute contra-indicatie voor combinatiepreparaten
Migraine met aura (≥ 5 jaar geleden)	combinatiepreparaten worden sterk afgeraden

Tabel 5: Roken en hormonale anticonceptie.

< 35 jaar	relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten (voordelen wegen wel op tegen de bewezen risico's), geen contra-indicaties voor andere middelen
≥ 35 jaar	< 15 sigaretten per dag of gestopt < 1 jaar relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten (nadelen eerder groter dan voordelen), geen probleem voor andere anticonceptiemiddelen ≥ 15 sigaretten per dag absolute contra-indicatie voor combinatiepreparaten, andere anticonceptiemiddelen geen probleem

Tabel 6: BMI en hormonale anticonceptie.

BMI > 30 - 35 kg/m ²	relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten (voordelen zijn groter dan de nadelen), geen contra-indicatie voor POP, spiraal, depot-progesteron
BMI 35 - 39 kg/m ²	relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten (nadelen zijn eerder groter dan de voordelen), geen contra-indicatie voor POP, spiraal, depot-progesteron
BMI > 40 kg/m ²	geen studies bekend over de betrouwbaarheid, maar geen absolute contra-indicatie

systolische bloeddruk >140 mmHg en diastolische bloeddruk >90 mmHg (Grade 2C). Nieuwe systematische reviews bevestigen dit.

- **Hyperlipidemie:** er is onvoldoende bewijs om uitspraken te doen over de invloed van de diverse hormonale anticonceptiemethoden op het lipidenmetabolisme. De meeste studies zijn van laag niveau: te weinig power, te korte onderzoekstermijn, surrogaateindpunten ²².

- **Veneuze trombo-embolie:** er is evidentie voor het samengaan van genetische factoren (factor V-Leidenmutatie, protrombinegenmutatie, proteïne C- en S-deficiëntie, antitrombine III-deficiëntie en antifosfolipidensyndroom) en verworven risicofactoren, onder meer door gebruik van hormonale anticonceptie.

Bij een familiale voorgeschiedenis van veneuze trombose is het belangrijk om aandacht te hebben voor dit verhoogde risico, hoewel veel vrouwen met een familiale geschiedenis van veneuze trombose nooit een DVT zullen ontwikkelen ²³.

Vrouwen onder antistolling omwille van een DVT mogen geen combinatiepreparaten gebruiken. Preparaten die alleen progestagenen bevatten, vormen echter geen contra-indicatie ²⁴ (tabel 8).

- **Diabetes:** vrouwen met diabetes type 1 of 2 dienen een goed anticonceptieadvies te krijgen, omdat een ongeplande zwangerschap voor zowel moeder als ongeboren kind tot ernstige gezondheidsproblemen zou kunnen leiden ²⁵. Tot op heden is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te stellen dat hormonale anticonceptie de suiker- en vetstofwisseling bij diabetespatiënten niet beïnvloedt. POP's en IUD's zouden minder invloed hebben op de stofwisseling, maar de studies zijn over het algemeen te klein en met te beperkte opvolging om onderbouwde uitspraken te doen.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) ontraadt alleszins combinatiepreparaten en depot-progesteronpreparaten bij vrouwen met diabetes en complicaties van nefro-, neuro- en retinopathie en bij vrouwen met een onderliggende vasculaire aandoening ²⁶.

- **Ernstige leveraandoeningen** ²⁷: acute en chronische hepatitis of cirrose met herhaaldelijk en onmiskenbaar verhoogde transaminasen vormen een absolute contra-indicatie voor het opstarten van combinatiepreparaten. Levertumoren zijn een absolute contra-indicatie voor het gebruik van combinatiepreparaten. Anticonceptiemiddelen met alleen progestageen zijn veiliger en zijn te verkiezen (Grade 2C).

Er is op dit ogenblik geen duidelijk wetenschappelijk bewijs over het al dan niet verder gebruiken van combinatiepreparaten bij vrouwen met bepaalde leveraandoeningen (acute of chronische hepatitis en cholestase). Bij duidelijk afwijkende levertests, beschouwt men deze aandoeningen als een absolute contra-indicatie. Een alternatief is dan aangewezen.

- **Tumoren:** hieronder verstaan we borstkanker, cervixkanker, ovariumkanker, endometriumkanker en andere kankers. Voor BRCA1-mutanten zou er geen verhoogd risico zijn op borstkanker bij pilgebruik, terwijl dit risico bij BRCA2-mutanten licht verhoogd is ²⁸. De arts weegt bij BRCA-gedragers de voordelen van het gebruik van combinatiepreparaten af tegen de nadelen ervan (tabel 9).

- **Systeemaandoeningen** (systemische lupus ²⁹): patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) lopen een verhoogd risico op CVA, veneuze trombose of infarct. De subgroep met positieve of onbekende antifosfolipidenantistoffen mag geen combinatiepreparaten krijgen (Grade 2C).

Tabel 7: Hypertensie en hormonale anticonceptie.

Goed gecontroleerde bloeddruk (onder behandeling)	relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten (nadelen groter dan voordelen), geen probleem voor andere anticonceptiemiddelen
Verhoogde bloeddruk	systolisch >140-159 mmHg of diastolisch >90-94 mmHg
	relatieve contra-indicatie (nadelen eerder groter dan voordelen), geen probleem voor andere anticonceptiemiddelen
	systolisch ≥160 mmHg of diastolisch ≥95 mmHg
	absolute contra-indicatie voor combinatiepreparaten, geen probleem voor andere anticonceptiemiddelen

Tabel 8: Veneuze trombo-embolie en hormonale anticonceptie.

Voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie	absolute contra-indicatie voor het gebruik van combinatiepreparaten, relatieve contra-indicaties voor andere middelen, uitgezonderd voor IUD waarvoor geen contra-indicatie gelden (Grade 1C)
Familiale geschiedenis van trombo-embolie	
Eerstegraadsverwante <45 jaar	relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten (nadelen zijn groter dan voordelen), beter alternatief gebruiken
Eerstegraadsverwante ≥45 jaar	relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten (voordelen zijn groter dan de nadelen) absolute contra-indicatie voor het gebruik van combinatiepreparaten
Majeure chirurgie met lange immobilisatie	relatieve contra-indicaties voor andere middelen, uitgezonderd het IUD waarvoor geen contra-indicatie geldt
Majeure chirurgie zonder lange immobilisatie	relatieve contra-indicatie voor het gebruik combinatiepreparaten (voordelen zijn groter dan de nadelen)

Gynaecologische voorgeschiedenis

Het bevragen van deze voorgeschiedenis is belangrijk in de beslissing over de keuze van een gepast anticonceptiemiddel.

Familiale voorgeschiedenis

Bij familiale voorgeschiedenis van trombo-embolieën wordt doorverwezen voor verdere oppuntstelling. Familiale voorgeschiedenis van veneuze trombose is geen absolute contra-indicatie; familiale voorgeschiedenis van borstkanker is geen contra-indicatie ³⁰.

Geneesmiddelengebruik (op voorschrift, OVT-gebruik, remedies op basis van planten)

Bevraag steeds het geneesmiddelengebruik, omdat een aantal geneesmiddelen de werkzaamheid van bepaalde voorbehoedsmiddelen verminderen (zie blz. 8).

Tabel 9: Borstkanker en hormonale anticonceptie ²⁸

Borstkanker	absolute contra-indicatie voor combinatie preparatengebruik
Familiale antecedenten borstkanker	geen contra-indicatie
Goedaardige borsttumor	geen contra-indicatie
Dragers van BRCA-gen	relatieve contra-indicatie voor combinatie preparatengebruik vanaf 30 jaar waarbij voordelen moeten afgewogen worden tegen de nadelen

Absolute contra-indicaties voor het gebruik van combinatiepreparaten

- Borstvoeding minder dan zes weken postpartum
- Ouder dan 35 jaar en roker
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen (CVA, AMI en ischemische hartziekten)
- Multipole risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen
- Hartklepziekten en congenitale hartaandoeningen, met pulmonale hypertensie als complicatie
- Hypertensie met een systolische bloeddruk van ≥ 160 mmHg en een diastolische bloeddruk van ≥ 95 mmHg
- Veneuze trombo-embolie
- Gebruik van orale anticoagulantia voor DVT, nu en vroeger
- Majeure heelkundige ingreep met langdurige immobilisatie
- Gekende stollingsstoornissen
- Migraine met aura op elke leeftijd
- Diabetes met nefropathie, retinopathie, neuropathie of andere vasculaire aandoeningen
- Acute en chronische hepatitis of cirrose met herhaaldelijk en onmiskenbaar verhoogde transaminasen, en sommige lever-tumoren
- Hormoonafhankelijke tumoren zoals borstcarcinoom en oestrogeengevoelig carcinoom
- Systemische lupus erythematosus met positieve of onbekende antifosfolipidenantistoffen

Welk klinisch onderzoek verricht ik vóór de start van hormonale anticonceptie?**Aanbeveling**

- Meet vóór aflevering van een eerste pilvoorschrift steeds de bloeddruk (Grade 2C).
- Noteer bij een eerste pilconsult BMI en gewicht in het medisch dossier (Grade 2C).
- Systematische screening op trombofilie is niet nodig (Grade 2C).
- Bij vermoeden van een stollingsstoornis, verwijst naar de hematoloog.

De anamnese is veel belangrijker dan het eigenlijke klinisch onderzoek. Toch is het nemen van de bloeddruk vóór de start van orale anticonceptie een essentieel onderdeel ³¹. Bij gebruik van orale anticonceptiva kan de bloeddruk stijgen, op gelijk welke leeftijd. Noteren van gewicht, lengte en BMI in het dossier is raadzaam omwille van de mogelijk verminderde werkzaamheid van orale anticonceptiva bij een BMI van >25 .

De hormoonpleister Evra patch® is minder werkzaam bij een gewicht van >90 kg ³². De Nuvaring® verhoogt (evenals combinatiepreparaten en patch) de kans op trombo-embolische aandoeningen en deze kans vergroot nog eens bij een BMI >30 ³². Voor het implantatiestaafje en de injecteerbare vorm zijn er geen beperkingen ³².

Screening op trombofilie is enkel aangewezen bij patiënten met een positieve familiale anamnese van een eerste-gradsverwant(e) jonger dan 45 jaar met een trombose en wanneer de vrouw na counseling toch opteert voor een combinatiepil.

Wat moet ik in overweging nemen bij het voorschrijven?**Welke voordelen overweeg ik bij een keuze van een voorbehoedsmiddel?****Aanbeveling**

Neem volgende voordelen van een hormonaal anticonceptiemiddel in overweging:

Algemeen

- Vermindering van menstratiepijn (Grade 2C) ³³.
- Het globale risico op kanker en de totale mortaliteit door kanker zijn niet verhoogd bij gebruik van combinatiepreparaten (Grade 1B) ³⁴.
- Reductie met 20% van ovarium- en endometriumkanker. Deze bescherming houdt zeker 15 jaar of meer aan na het stoppen van de hormonale anticonceptie (Grade 1B) ³⁵.
- Verminderd risico op colorectale kanker (Grade 1B) ³⁶.
- Verbetering van acne vulgaris (Grade 1B) ³⁷.

Bij vrouwen ouder dan 40 jaar

- Vermindering van de vasomotorische klachten (Grade 2C).
- Verbetering van de botdichtheid (Grade 2B).

- Mogelijke vermindering van goedaardige borstaandoeningen (Grade 2B).

Bij langwerkende hormonale middelen (implantaat of spiraaltje)

- Gunstiger kosten-batenprofiel dan de pil of injectie met depotpreparaat, zelfs na één jaar gebruik.
- Verbeterde therapietrouw, met als gevolg een afname van het aantal ongeplande zwangerschappen (Grade 2C).

Dysmenorroe en menorrhagie

Een aantal studies met oestrogenen in lage en gemiddelde dosering toont, in vergelijking met placebo, een lichte verbetering van de pijn. Er is geen verschil tussen de verschillende progestagenen.

Er zijn geen studies bekend die het verschil bestuderen tussen combinatiepillen en NSAID's ³³. NSAID's zijn werkzaam dan placebo ³⁸.

Over het voordeel van hormonale anticonceptiemiddelen bij overvloedige menstruatie bestaat op dit ogenblik weinig evidentie ³⁹.

Ovariële cysten

Hoewel combinatiepillen frequent gebruikt worden in de behandeling van functionele ovariële cysten, hebben ze geen enkele meerwaarde ⁴⁰. Het is beter om gedurende twee of drie cycli waakzaam af te wachten ('watchful waiting'). Functionele cysten verdwijnen spontaan. Verdwijnen ze niet, dan is verder onderzoek en chirurgische verwijdering aangewezen ⁴⁰.

Kanker

Het gebruik van orale contraceptiemiddelen leidt tot een globale reductie van het risico op kanker ⁴¹.

Acne en hirsutisme

De combinatiepillen geven allemaal een verbetering van de acne, zowel op inflammatoire als op niet-inflammatoire acneletsels. Er is een variatie tussen de verschillende types progestageen, maar onderzoeken hierover zijn niet eenduidig. Er is geen overtuigend bewijs dat preparaten met cyproteronacetaat superieur zijn aan andere combinatiepreparaten voor acne, terwijl er aanwijzingen zijn dat het risico op veneuze trombo-emboliën bij cyproteronacetaat groter is ³⁷.

Welke nadelen bespreek ik met de patiënte bij de keuze van een voorbehoedsmiddel?

Aanbeveling

Veneuze trombo-embolie

- Het relatieve risico op veneuze trombo-embolie met combinatiepreparaten kan tot vijfmaal stijgen, maar het absolute risico blijft zeer klein (Grade 2B).
- Het gebruik van POP's, injecties of implantaten met progesteron verhoogt het risico op veneuze trombo-embolische aandoeningen niet (Grade 2B).

- Combinatiepillen met levonorgestrel of norethisterone hebben een lager risico op veneuze trombo-embolie dan deze met desogestrel of gestodene (Grade 2B).
- Pillen met levonorgestrel of norethisteron zijn de eerste-keuze preparaten; het staat vrouwen vrij om na counseling toch te kiezen voor een pil met desogestrel of gestodene (Grade 2B).

Cardiovasculair risico

- Het gebruik van combinatiepreparaten is niet aanbevolen bij een systolische bloeddruk >140 mmHg en diastolische bloeddruk >90 mmHg. Er is een verhoogd risico op AMI en CVA (hemorragisch en ischemisch) bij gebruik van combinatiepreparaten in geval van hypertensie (Grade 2C) ⁴².
- Met een combinatiepil is er een zeer kleine verhoging van het absolute risico op CVA met ischemisch karakter, maar er is geen toename van CVA door bloeding (Grade 2B) ⁴³.

Risico op kanker ⁴⁴

- Combinatiepillen houden een verhoogd risico in op baarmoederhalskanker of baarmoeder intra-epitheliale neoplasma na vijf jaar gebruik. Het risico stijgt met de gebruiksduur (Grade 2B).
- Vrouwen ouder dan 40 jaar lopen een zeer licht verhoogd risico op borstkanker. Dat risico loopt terug naar een normaal leeftijdsgerelateerd risico tien jaar na het stoppen (Grade 2B).
- POP's en implantaten verhogen het risico op borstkanker niet (Grade 2C).

Andere mogelijke nevenwerkingen

Vrouwen kunnen last hebben van vervelende doorbraakbloedingen in de vroege postpartumperiode wanneer ze een depot-progesteronpreparaat laten injecteren.

Veneuze trombo-embolie ⁴⁵

Het absolute risico op veneuze trombose (VT) is zeer klein, namelijk ongeveer 1 op 100 000 vrouwenjaren. Het relatieve risico op VT is gemiddeld vijfmaal groter bij pilgebruiksters in vergelijking met niet-gebruiksters (OR 5,0; 95%-BI: 4,2-5,8). Twee grote recent gepubliceerde studies komen tot gelijkaardige conclusies. De meest veilige optie in het segment van de combinatiepreparaten zijn deze met levonorgestrel en oestrogenen in lage dosering. Het risico op veneuze trombose neemt wel af met de duur van het gebruik. Het risico bij gebruiksters van combinatiepreparaten daalt van een OR van 4,17 (95%-BI: 3,73-4,66) in het eerste jaar tot een OR van 2,76 (95%-BI: 2,53-3,02). Het absolute risico blijft voor alle pillen laag. Het is van belang om een pil te kiezen met de minst(e) ernstige bijwerkingen. Dat is tot dusver nog steeds de tweedegeneratiepil met levonorgestrel. Gezien het risico vooral het hoogst is in de beginfase van het gebruik, heeft het echter geen zin om vrouwen die tevreden zijn met hun combinatiepreparaat te laten veranderen van pil (men voorkomt hiermee slechts 1 veneuze trombose op 7400 vrouwen).

Cardiovasculair risico

Het jaarlijkse risico op CVA bij vrouwen jonger dan 35 jaar bedraagt 3 op 100 000. Dit risico stijgt echter met de leeftijd. Een casecontrolstudie bij jonge gezonde niet-rooksters die combinatiepreparaten gebruiken, gaf een verdubbeling van het risico op ischemisch CVA, maar niet op hemorragisch CVA. Er was ook geen verhoogde mortaliteit.

Niet-rooksters kunnen worden gerustgesteld dat er bij gebruik van combinatiepillen geen verhoogd risico is op myocardinfarct (RR 0,9; 95%-BI: 0,3-2,7).

Waarop moet ik letten bij gebruik van specifieke medicatie?**Aanbeveling**

- Bevraag steeds het gebruik van hormonale anticonceptie bij het voorschrijven van medicatie die kan interageren, ook als het gaat om remedies op basis van planten (Grade 2C).
- Waarschuw vrouwen die hormonale anticonceptie nemen dat er bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie interacties kunnen optreden die de betrouwbaarheid van het voorbehoedsmiddel kunnen verlagen (Grade 2C) ⁴⁶.
- Spreek met hen over de mogelijke gevolgen. Zij kunnen na counseling nog beslissen om de hormonale anticonceptie

verder te nemen en bijkomende maatregelen te treffen. Bij langdurig gebruik is het raadzaam om een andere anticonceptiemethode te overwegen die niet interageert (Grade 2C).

- Leverenzyminducerende medicatie vermindert de effectiviteit van hormonale orale anticonceptie, POP's, pleisters en implantatiestaafjes, maar niet van depotinjecties. We bevelen langwerkende alternatieve anticonceptie aan (Grade 2C).

De huisarts houdt bij het voorschrijven van hormonale anticonceptie rekening met mogelijke interacties met andere medicatie (tabellen 11 en 12).

Vrouwen die leverenzyminducerende geneesmiddelen nemen, moeten weten dat deze een invloed kunnen hebben op combinatiepreparaten, POP's en het implantatiestaafje. Men verkiest dan langwerkende alternatieve anticonceptie (Grade 2C).

Bij gebruik van leverenzyminducerende geneesmiddelen gedurende ≤ 2 maanden is het advies: verhoog de dosis ethinyl-estradiol tot minstens 30 μg én kort gedurende deze periode het pilvrije interval in tot 4 dagen; het gebruik van een condoom is noodzakelijk tot 28 dagen na de medicatiestop. Er is geen effect op progestageeninjecties, noch op het hormoonspiraaltje. Bij gebruik > 2 maanden is een alternatieve anticonceptiemethode aan te raden.

Tabel 11: Interacties van hormonale anticonceptie met (niet-)leverenzyminducerende geneesmiddelen ⁴⁶.

	Leverenzyminducerende geneesmiddelen Gebruik ≤ 2 maanden	Leverenzyminducerende geneesmiddelen Gebruik > 2 maanden	Progesteron-receptormodulator Ulipristal (UPA)	Middelen die de absorptie beïnvloeden (PPI, antacida, H2-antagonisten, orlistat)
COC	Stop COC, geef één progestageeninjectie als dekking van de behandelperiode én de 28 dagen nadien OF Geef pil met minimum 30 μg EE + kort pilvrije periode in tot 4 dagen + gebruik condoom tot 28 dagen na medicatiestop OF Alternatieve methode (Grade 2C)	Alternatieve methode	Bijkomende maatregelen 14 dagen na gebruik van UPA (16 dagen voor Qlaira [®])	
Pleister/ring	Stop pleister/ring, geef progestageeninjectie als dekking van de behandelperiode én de 28 dagen nadien OF kort pilvrije periode in tot 4 dagen + gebruik condoom tot 28 dagen na medicatiestop	Alternatieve methode (Grade 2C)	Bijkomende maatregelen 14 dagen na gebruik van UPA	
POP	Gebruik bij voorkeur alternatieve methode OF Continueer POP + gebruik condoom tot 28 dagen na medicatiestop	Alternatieve methode (Grade 2C)	Bijkomende maatregelen 9 dagen bij start of gebruik POP	
Implantatiestaafje	Gebruik bij voorkeur alternatieve methode OF Stafje behouden + gebruik condoom tot 28 dagen na medicatiestop	Alternatieve methode (Grade 2C)	Bijkomende maatregelen 14 dagen na gebruik van UPA	
Progestageeninjectie	Geen interactie, dus geen bijkomende maatregelen	Geen interactie, dus geen bijkomende maatregelen		
Noodpil	Ulipristal niet gebruiken Klassieke noodanticonceptie levonorgestrel 3 mg, m.a.w. 2 pillen te nemen in 1 gift	Geen UPA, wel levonorgestrel in een dosis van 3 mg	Geen UPA, wel levonorgestrel in een dosis van 3 mg	Geen UPA, wel levonorgestrel in een dosis van 3 mg

Enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, felbamaat, oxcarbazepine en topiramaat) interageren met orale anticonceptie. Het metabolisme en de klaring van orale anticonceptie worden immers verhoogd zodat de betrouwbaarheid van het voorbehoedsmiddel daalt. De dosis ethinylestradiol dient te worden verhoogd tot minstens 30 µg en men kort de pilvrije periode in tot vier dagen. Vrouwen die deze anti-epileptica nemen en geen andere vorm van orale anticonceptie wensen, worden geadviseerd een barrière methode bij te gebruiken.

Rifampicine en rifabutine ⁴⁷

Rifampicine, en ook mogelijk rifabutine, verlaagt de werkzaamheid van orale anticonceptie. Vrouwen die deze geneesmiddelen gebruiken, doen er goed aan een niet-hormonale anticonceptievorm te overwegen of bijkomende anticonceptie te gebruiken tot vier weken na het stoppen van de behandeling.

Sint-janskruid ⁴⁸

Sint-janskruid versnelt het metabolisme van andere geneesmiddelen waaronder de orale anticonceptiemiddelen. Bij gelijktijdig gebruik treden er doorbraakbloedingen op.

Antiretrovirale middelen

Volg bij gebruik van protease-inhibitoren (darunavir, nelfinavir, fosamprenavir en lopinavir) en enzyminducerende middelen (efavirenz en nevirapine), de adviezen vermeld in *tabel 11*.

Niet-leverenzyminducerende antibiotica ⁴⁹

Farmakokinetische studies hebben geen enkele systemische interactie aangetoond tussen antibiotica en combinatiepreparaten. Men raadt dus geen bijkomende maatregelen aan, tenzij de antibiotica aanleiding geven tot braken (binnen 2 uur na pilinname) of diarree (<24 uur na inname).

Geneesmiddelen die de hormoonspiegels verhogen ⁴⁶

De meeste geneesmiddeleninteracties in deze groep leiden tot verhoogde hormoonspiegels, maar zonder klinische significantie. Dit geldt voor het antibioticum erythromicine, de immuunsuppressor tacrolimus, het antiretrovirale middel atazanavir en de statines atorvastatine en rosuvastatine.

Antischimmelpreparaten zoals fluconazol, itraconazol, ketoconazol en variconazol geven aanleiding tot doorbraakbloedingen, zonder klinische betekenis.

Het NSAID etoricoxib in een dosis van ≥60 mg verhoogt de EE-spiegel met ongeveer 40%. Oestrogeengerelateerde nevenwerkingen zijn dan mogelijk.

Tabel 12: Effecten van hormonale anticonceptie op andere geneesmiddelen ⁴⁶.

Type medicatie	Klinisch effect
Verminderd klinisch effect	
Anti-epileptica	Ethinylestradiol vermindert de plasmaconcentratie van lamotrigine. Mogelijk toegenomen risico op aanvallen. Overweeg om de dosis lamotrigine in monotherapie op te drijven. Overweeg inkorting van het pilvrije interval. Ethinylestradiol kan ook de valproaatspiegel verlagen.
Antihypertensiva	Het hypotensieve effect kan worden tegengewerkt door het gebruik van combinatiepreparaten. Opvolging is aangewezen.
Antidiabetica	Oestrogenen en progestagenen werken het hypoglykemisch effect van antidiabetica tegen. Opvolging is aangewezen
Diuretica	Oestrogenen kunnen het diuretische effect van diuretica tegenwerken.
Thyroidhormonen	Oestrogenen kunnen de noodzaak van thyroidhormonen in hypothyreoïdie doen toenemen. Opvolging is aangewezen.
Vermeerderd klinisch effect	
Antischimmelpreparaten	Mogelijke verhoging van de variconazolspiegel. Klinische betekenis is onbekend.
Anxiolytica en hypnotica	Oestrogenen doen de plasmaconcentratie van melatonine stijgen.
Bronchodilatoren	Oestrogenen geven een toename van theofyllineplasmaconcentratie. Vermindering van de theofyllinedosis is aanbevolen.
Dopaminerge stoffen	Oestrogenen doen de plasmaconcentratie van ropinirol stijgen, maar niet in gevaarlijke mate. Oestrogenen en progestagenen doen de plasmaconcentratie van selegiline stijgen, met verhoogde kans op toxiciteit.
Immunosuppressiva	Oestrogenen doen de plasmaspiegel van tacrolimus mogelijk stijgen.
Spijerrelaxantia	Oestrogenen en progestagenen doen de plasmaspiegels van tizanidine mogelijk stijgen, met kans op toxiciteit.
Kaliumsparende diuretica en aldosteronantagonisten	Theoretisch risico op hyperkaliëmie wanneer gebruikt met drospirenon.
Retinoiden	Het tegengestelde effect van combinatiepreparaten op lipiden kan bijkomend zijn aan het effect van isotretinoïne. Retinoiden zijn teratogeen, dus de voordelen van combinatiepreparaten wegen hier wel op tegen de nadelen. Opvolging lipiden.
Triptanen	Combinatiepreparaten lijken de spiegel van frovatriptan, naratriptan, zolmitriptan, sumatriptan te doen stijgen.

Hoe start ik een voorbehoedsmiddel op?**Welk voorbehoedsmiddel start ik bij voorkeur op bij een vrouw zonder specifieke risico's?**Aanbeveling

- Orale anticonceptiva zijn eerste keuze. Wenst de patiënte een andere vorm van anticonceptie, dan is de vaginale ring een veilige optie inzake zwangerschapskans. Bespreek de mogelijke bijwerkingen (*Grade 1B*).
- Als eerste pil is een monofasische pil met 30 µg ethinyloestradiol en levonorgestrel het meest geschikt (*Grade 1C*).
- Bij vrouwen jonger dan 35 jaar heeft een combinatiepil met ≤35 µg ethinyloestradiol en een tweedegeneratie progestageen de voorkeur (*Grade 1A*).
- Bij vrouwen van 35 jaar of ouder:
 - die niet roken: geef de combinatiepil met ≤35 mg ethinyloestradiol verder. De voorkeur gaat naar een tweedegeneratiepil (*Grade 1A*).
 - die <15 sigaretten per dag roken, zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren: bespreek het type pil. De combinatiepil kan, maar heeft risico's (*Grade 1B*).
 - die ≥15 sigaretten per dag roken, zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren: schrijf geen combinatiepreparaat voor, maar opteer voor een alternatieve anticonceptie (*Grade 1A*).
 - die roken en bijkomende cardiovasculaire risicofactoren hebben (hypertensie, diabetes, verhoogde cholesterol, overgewicht): schrijf geen combinatiepreparaat voor, maar opteer voor een alternatieve anticonceptie (*Grade 1A*).

De reden om een combinatiepil met levonorgestrel als eerste keuze naar voor te schuiven stoelt op de volgende argumenten:

- Combinatiepillen met levonorgestrel geven een lager risico op diepveneuze trombose dan deze met desogestrel, gestodene en drospenon ⁴⁵.
- De werkzaamheid van combinatiepreparaten met 20 en 30 gamma ethinyloestradiol is gelijkaardig, maar combinatiepreparaten met 20 gamma ethinyloestradiol geven iets meer onverwachte doorbraakbloedingen ⁵⁰.
- De vaginale ring heeft een vergelijkbare werkzaamheid als de pil, maar de bewijskracht is matig. De vaginale ring geeft vooral meer klachten van vaginitis en genitale jeuk ten opzichte van de pil. De ring komt, wat farmacologische eigenschappen betreft, overeen met een derdegeneratiepil ⁵¹.
- De pleister heeft een vergelijkbare werkzaamheid als de pil, maar de bewijskracht is matig. De gebruiksters van de pleister lijken eerder hun anticonceptie te stoppen dan pilgebruiksters. Bij het gebruik van de pleister zijn er meer klachten van mastopathie en dysmenorroe ⁵¹.
- Wat de bijwerkingen van vaginale ring en pleister betreft, gebeuren de afwegingen individueel ⁵¹. De waarden en voorkeuren van vrouwen hieromtrent zijn zeer divers. Daarom is het niet mogelijk om een enkele aanbeveling te doen. Vaginale ring en pleister zijn aanzienlijk duurder dan de pil.

- Na opstarten van een pil met levonorgestrel kunnen andere pillen beschouwd worden als tweedelijns pillen. Er is geen wetenschappelijk bewijs om het gebruik van een bi- of trifasische pil te ondersteunen ⁵².
- Voor de nieuwere generatie voorbehoedsmiddelen met natuurlijk oestrogeen is er op dit ogenblik onvoldoende wetenschappelijk bewijs om hierover aanbevelingen te doen.

Vanaf welke leeftijd start ik een anticonceptiemiddel op? ⁵³Aanbeveling

- Schrijf geen hormonale anticonceptie voor vóór de menarche. Is de patiënte toch seksueel actief, raad dan het gebruik van een condoom aan (*Grade 2C*).
- Overweeg vóór de leeftijd van 16 jaar het voorschrijven van een hormonaal preparaat, op voorwaarde dat de jongere competent genoeg is om zelf keuzes te maken (*Grade 2C*).
- Geef de patiënte voldoende informatie over alle soorten anticonceptiemiddelen, waaronder ook de langwerkende preparaten (*Grade 2C*).

Er bestaat geen minimumleeftijd voor pilgebruik. Het risico op cardiovasculaire complicaties of veneuze trombo-embolieën verbonden aan het pilgebruik is bij jonge vrouwen verwaarloosbaar klein, maar verschilt wel per type pil ⁴⁵. Zolang er geen medische contra-indicatie is, kunnen jongeren zelf kiezen voor een bepaalde methode.

Tot welke leeftijd schrijf ik anticonceptiemiddelen voor?Aanbeveling

- Schrijf anticonceptie voor zolang de vrouw seksueel actief is.
- Alle soorten van anticonceptie zijn mogelijk, maar houd rekening met de individuele risicofactoren en wensen van de vrouw.
- Een vrouw ouder dan 55 jaar is doorgaans niet meer vruchtbaar. Stopzetting van de anticonceptie in de perimenopauze gebeurt volgens de richtlijnen in tabel 13.

Vrouwen in de perimenopauze hebben een geringe kans om nog zwanger te worden. Nochtans wordt aangeraden om anticonceptie te gebruiken zolang zij seksueel actief zijn. Het voordeel is dat de subjectieve klachten eigen aan de menopauzale leeftijd hiermee worden opgevangen ⁵⁴.

Hoewel hier weinig wetenschappelijk bewijs voor is, kan men bij vrouwen die een preparaat nemen met enkel progestageen, een FSH-bepaling doen. Bij gebruik van een combinatiepil kan een bepaling alleen gebeuren zeven dagen na stopzetting van de pil.

In principe mag men ervan uitgaan dat een vrouw boven de 55 jaar niet meer vruchtbaar is. Tabel 13 is een handig hulpmiddel om in te schatten wanneer anticonceptie in de perimenopauze mag worden stopgezet ⁵⁵.

Welk voorbehoedsmiddel start ik op in specifieke omstandigheden?

Vrouwen postpartum ⁵⁶

Aanbeveling

- Een vrouw die minder dan 21 dagen geleden bevallen is, hoeft geen anticonceptie te gebruiken (*Grade 1C*).
- Adviseer een vrouw die langer dan 21 dagen geleden bevalen is, seksuele onthouding of aanvullende anticonceptie gedurende de eerste 7 dagen (2 dagen voor POP's), tenzij LAM-methode wordt toegepast (*Grade 1C*).

Vrouwen die borstvoeding geven ⁵⁷

Aanbeveling

- Raad vrouwen aan niet te wachten tot de menstruatie terug op gang komt; het risico op een ongeplande zwangerschap is immers groot (*Grade 1B*).
- Borstvoedende vrouwen kunnen de LAM-methode gebruiken (Pearl-Index 0,3; <6 maanden postpartum, amenorroe, volledige borstvoeding) (*Grade 1B*).

- Het gebruik van combinatiepreparaten bij borstvoedende vrouwen <6 weken postpartum wordt niet aangeraden (*Grade 2B*).

- Progesteronmethodes bij borstvoedende vrouwen zijn voor 99% effectief (*Grade 1B*), en hebben geen negatief effect op het melkvolume tijdens de eerste 6 weken (*Grade 1B*).

- LAM-methode: vrouwen die borstvoeding geven, krijgen het advies dit te doen volgens de Lactatie-AmenorroeMethode (LAM). Deze methode is doeltreffend in het voorkomen van een zwangerschap (Pearl-Index 0,3), indien aan volgende voorwaarden wordt voldaan:

- volledige borstvoeding: de baby krijgt de borst op verzoek (dus niet op vaste tijden), dag en nacht, met tussenpozen van niet meer dan circa 6 uur;
- de baby krijgt geen bijvoeding, behalve eventueel een beetje water en vitaminen. Bijvoeding leidt tot minder lang drinken aan de borst, tot lagere prolactinespiegels en daardoor tot het optreden van een eisprong;
- bij bloedverlies na meer dan 8 weken na de bevalling, is de kans op bevruchting toegenomen en moet een aan-

Tabel 13: Menopauze en stopzetten anticonceptie ⁵⁸.

Methode	<50 jaar	≥50 jaar
Niet-hormonaal	Stop na 2 jaar amenorroe	Stop na 1 jaar amenorroe
Combinatiepreparaat	Continueer indien er geen contra-indicaties zijn	Als vrouw wil stoppen: • of: start niet-hormonale methode en stop na 1 jaar amenorroe (>50 jaar) • of: progestageenmethode (om amenorroe vast te stellen)
Prikpil	Continueer tot 50 jaar	Stop prikpil op 50 jaar • of: niet-hormonale methode en stop na 2 jaar amenorroe* • of: start implantatiestaafje, hormoonspiraal of POP
Implantatiestaafje, hormoonspiraal of POP	Continueer	Continueer, bij amenorroe Alle vrouwen: stop op 55 jaar Zo geen amenorroe: overweeg abnormaal bloedverlies
Koperspiraal	Verwijder spiraal na een jaar amenorroe	
* mogelijk verlate ovulatie		

Tabel 14: Advies anticonceptie aan borstvoedende vrouwen: wanneer starten met een anticonceptiemethode ^{57?}

Voorbehoedsmiddel	Borstvoeding	Geen borstvoeding
	Tijd na de geboorte	Tijd na de geboorte
Combinatie hormonale anticonceptie (pil, ring, pleister)	• <6 weken → neen • ≥6 weken – <6 maanden, volledige borstvoeding → neen • ≥6 weken – <6 maanden, gedeeltelijke borstvoeding → ja • 6 maanden → ja	• <21 dagen → neen • ≥21 dagen → ja
Progesteron-only-pill (POP) LNG-implant Progesteroninjecties	• <6 weken → ja • >6 weken, volledige of gedeeltelijke borstvoeding → ja	• <21 dagen → ja • ≥21 dagen → ja
Cu-IUD en LNG-IUD	• 48 uur - 4 weken → neen • ≥4 weken → ja	• 48 uur - 4 weken → neen • ≥4 weken → ja
Noodanticonceptie (enkel met progesteron)	• <21 dagen → niet noodzakelijk • ≥21 dagen → ja	• <21 dagen → niet noodzakelijk • ≥21 dagen → ja
Noodanticonceptie (IUD)	≥4 weken → ja	≥4 weken → ja

vullende methode, bijvoorbeeld condoom, NFP ('Natural Family Planning') worden toegepast;

- gegevens bevestigen dat de kans op zwangerschap na 6 maanden is toegenomen. Dan wordt in ieder geval een aanvullende methode geadviseerd.
- De Pearl-Index (PI) gedurende de eerste 4 maanden is 0,32 en vergelijkbaar met die van een spiraaltje. Na 6 maanden postpartum of wanneer de menstruatie terugkeert, neemt het risico op een zwangerschap toe (tabel 14).
- **COC's:** aan vrouwen die borstvoeding geven, wordt afgeraden om combinatiepreparaten te gebruiken tijdens de eerste 6 weken postpartum, wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid (Grade 1C).

Bij vrouwen die volledige borstvoeding geven, mogen tussen 6 weken en 6 maanden COC's worden opgestart, als alternatieve methodes niet aanvaardbaar of niet voorhanden zijn. Bij vrouwen die gedeeltelijk borstvoeding geven, wegen de voordelen van het gebruik van COC's op tegen de nadelen.

Na 6 maanden kunnen borstvoedende vrouwen terug met COC's starten. Wel moet hen worden uitgelegd dat het gebruik van combinatiepillen tijdens het geven van borstvoeding buiten de indicaties van de bijsluiter valt.

- **Progestogen-only contraceptie:** een borstvoedende vrouw mag met POP's starten wanneer ze wil. Bij opstart <21 dagen postpartum zijn geen bijkomende contraceptieve maatregelen nodig. Men moet wel zeker zijn dat de vrouw niet zwanger is. Na 21 dagen postpartum is aanvullende bescherming gedurende 2 dagen noodzakelijk.

Zowel borstvoedende als niet-borstvoedende vrouwen kunnen <21 dagen postpartum kiezen voor een implantatiestaafje, zonder dat bijkomende bescherming nodig is. Dit is 28 dagen postpartum wel nodig gedurende 7 dagen. De vrouw moet wel weten dat dit buiten de indicatie van de bijsluiter valt.

Het gebruik van depot-progesteroninjecties <21 dagen postpartum wordt bij borstvoedende vrouwen niet aanbevolen. Vrouwen die geen borstvoeding geven, kunnen starten op gelijk welk moment postpartum. Wordt er gekozen voor depotpreparaten met medroxyprogesteronacetaat (DMPA), dan moet worden uitgelegd dat in het vroege puerperium onregelmatige bloedingen kunnen optreden.

Vrouwen met specifieke medische aandoeningen ⁵⁸

Aanbeveling

- Adviseer vrouwen ouder dan 35 jaar die roken, het gebruik van een POP, IUD, implantaat of sterilisatie.
- Adviseer vrouwen met een BMI >30 het gebruik van een POP, IUD, progesteronimplantaat of sterilisatie.
- Adviseer vrouwen met migraine met aura het gebruik van een POP, IUD, progesteronimplantaat of sterilisatie.
- Adviseer vrouwen die bepaalde leverenzyminducerende medicatie nemen (anti-epileptica, sint-janskruid, rifampicine),

het gebruik van een combinatiepil met minstens 50 µg EE alsook een bijkomende barrièremethode tot 4 weken na het stoppen van de betrokken medicatie.

- Adviseer vrouwen met een veneuze trombose in de voorgeschiedenis om een koperspiraal te laten plaatsen.
- Adviseer vrouwen met een voorgeschiedenis van ischemische hartaandoening of CVA het gebruik van een POP, progesteronimplantaat of IUD met levonorgestrel. Progesteron-depotpreparaten zijn niet aangewezen.
- Adviseer vrouwen met een acute of chronische leverziekte aan om progestageenbevattende middelen te gebruiken.
- Adviseer vrouwen met acne het gebruik van een combinatiepil.

Welke informatie geef ik aan de patiënte?

Aanbeveling

- Bespreek zeker de omstandigheden waarin de gekozen methode minder goed werkzaam is (Grade 1C).
- Informeer over de mogelijke nevenwerkingen en risico's bij het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen (Grade 1C).
- Hoe meer informatie aan jongeren wordt gegeven, hoe beter hun therapietrouw (Grade 1C).
- Geef aangepaste informatie voor specifieke doelgroepen (Grade 1C).

Eerste voorschrift

Wordt de combinatiepil voor het eerst voorgeschreven, dan krijgt de patiënte volgende informatie:

- Bij gebruik van de combinatiepil is er een licht verhoogd risico op embolieën ⁴⁵.
- Bij gebruik van de combinatiepil is er een zeer licht verhoogd risico op AMI en CVA ⁴³.
- De kans op een verhoogd risico van borstkanker bij gebruik van de combinatiepil lijkt miniem en normaliseert 10 jaar na stopzetting van het gebruik ⁴⁴.
- Er is mogelijk een zeer licht verhoogd risico op baarmoederhalskanker, dat toeneemt naarmate men de combinatiepil langer gebruikt ⁴⁴.
- Het risico op ovarium- en endometriumcarcinoom wordt gehalveerd bij pilgebruik, dit tot ten minste 15 jaar na stopzetting van het pilgebruik ³⁵.

Bespreken van andere redenen voor bezorgdheid bij patiënten

Botdichtheid

Combinatiepillen hebben eerder een positieve dan een negatieve invloed op de botdichtheid. Depotinjecties met progesteron verlagen de botmassa, maar de klinische betekenis hiervan is onduidelijk. De arts maakt samen met de patiënte een afweging van de nadelen ervan tegenover het voordeel van therapietrouw. Voor POP's en progesteronimplantaten bestaan er geen bewijzen van verminderde botdichtheid ⁵⁹.

Gewicht

Er is geen wetenschappelijk bewijs van gewichtstoename met de combinatiepil. Gewichtstoename in de vroege reproductieve jaren is normaal en niet gerelateerd aan het gebruik van hormonale anticonceptie. Progesteron-depotinjecties geven wel een gewichtstoename ⁶⁰.

Acne vulgaris

Progesteronimplantaten en progesteron-depotinjecties kunnen meer acne geven.

Geneesmiddeleninteracties

Bij gelijktijdig gebruik van leverenzyminducerende medicatie of antibiotica én hormonale anticonceptiva treden er interacties op die de betrouwbaarheid van de anticonceptiva mogelijk verlagen.

Libido en stemmingsveranderingen

Er kunnen wel stemmingsveranderingen optreden, maar wetenschappelijk bewijs voor depressie is er niet ⁶¹. Er is geen bewijs dat orale anticonceptie of de vaginale ring een nadelige invloed hebben op seksualiteit.

Bespreken van mogelijke risico's

Ectopische zwangerschap

Patiënten moeten weten dat het risico op ectopische zwangerschap minder groot is bij gebruik van progesteronimplantaten, tegenover geen anticonceptie.

Soa's

Het correcte gebruik van condooms is uitermate belangrijk in de preventie van hiv-besmetting. Hoewel er weinig wetenschappelijk bewijs is dat het condoom beschermt tegen andere soa's, is een consistent en correct gebruik ervan aan te raden. Geen enkel hormonaal middel biedt bescherming tegen soa's.

Bespreken van andere praktische informatie ⁶²

Anticonceptie kan worden gestart op elk ogenblik van de cyclus op voorwaarde dat de patiënte niet zwanger is. Indien gestart wordt vóór de vijfde cyclusdag, is bijkomende bescherming niet nodig. Bij start op een later tijdstip, wordt gedurende zeven dagen condoomgebruik geadviseerd.

Geef uitleg over het juiste gebruik van de pil, vaginale ring of pleister en over de stopweek. De vaginale ring kan drie weken blijven zitten, de pleister moet elke week vervangen worden.

Zijn er klachten tijdens de stopweek, zoals veel bloedverlies, hoofdpijn of buikpijn, dan kan de methode gedurende ongeveer vier maanden worden doorgebruikt. Na deze periode kunnen meer doorbraakbloedingen optreden; men kan dan een stopweek inlassen ⁶³.

Bij alle methodes met alleen progestageen kan onregelmatig bloedverlies of spotting optreden. Dit verdwijnt meestal na enkele maanden. Amenorroe kan eveneens voorkomen.

Een patiënte die de minipil neemt, moet weten dat deze continu wordt gebruikt en dat er geen stopweek is. De minipil heeft

de voorkeur bij borstvoeding. Men gaat er immers van uit dat de minipil het minste effect heeft op het melkvolume.

De intramusculaire prikpil moet elke 12 weken worden toegediend. Na het staken van deze methode, herstelt de vruchtbaarheid zich na 6-12 maanden. De prikpil kan leiden tot gewichtstoename, en moet door een arts, verpleegkundige of praktijkassistente worden toegediend.

Braakt de vrouw binnen de twee uur na pilinname of is er ernstige diarree die 24 uur of langer aanhoudt, dan zijn bijkomende voorzorgsmaatregelen nodig ⁶⁴.

Men geeft het best een folder of een webadres mee waar de patiënte informatie vindt over voorbehoedsmiddelen, seksuele gezondheid en andere topics.

Hoe volg ik een patiënte op?

Wanneer zie ik de patiënte terug op consultatie en hoe vaak?

Aanbeveling

- Vraag de patiënte bij een eerste voorschrift en na wijziging van een anticonceptiemiddel na 3 maanden terug op consultatie te komen (*Grade 2C*). Nadien, zonder specifieke problemen, volstaat een jaarlijks consult (*Grade 2C*).
- Voor progesteron-depotinjecties wordt elke 12 weken een (verpleegkundige) controle voorzien voor een nieuwe inspuiting (*Grade 1C*).
- Vrouwen met een progesteronimplantaat moeten weten dat controle ervan niet noodzakelijk is, tenzij er zich problemen voordoen (*Grade 2C*).

Aanbevelingen met betrekking tot de opvolging van anticonceptiemiddelen variëren naargelang het soort voorbehoedsmiddel. Voor POP's en combinatiepillen zijn de verschillende geraadpleegde richtlijnen het erover eens dat een jaarlijkse controle wenselijk is ⁶⁵. Het gebrek aan voorschriften kan anderzijds leiden tot ineffectiviteit van een voordien adequaat anticonceptiemiddel, met een verhoogd risico op zwangerschap ⁶⁶. Maak dus steeds een afweging tussen opvolging van nevenwerkingen en therapietrouw.

Vrouwen met progesteron-depotinjecties krijgen om de 12 weken een controle voor een nieuwe injectie. Andere vormen van opvolging zijn niet aanbevolen ⁶⁷.

Opvolging van het progesteronimplantaat is niet noodzakelijk ⁶⁸. Na 3 jaar wordt het vervangen. Vroegtijdige stopzetting van dit soort anticonceptiemiddel is frequent; tot 43% stopt binnen de drie jaar na implantatie ⁶⁹. Vraag vrouwen met een implantaat daarom te consulteren bij problemen of ontevredenheid.

Welke vragen stel ik de patiënte bij de opvolging van hormonale anticonceptie?

Aanbeveling

Peil bij een vervolgconsult naar nevenwerkingen of andere bezwaren en geef opnieuw instructies rond gebruik (*Grade 2C*).

Het vervolgconsult besteedt aandacht aan de ervaringen met en de nevenwerkingen van het anticonceptiemiddel, alsook de instructies voor gebruik. Ga na of het middel correct wordt gebruikt ⁷⁰. Vrouwen met klachten van aanslepend bloedverlies, krijgen een aanvullende anamnese naar risicogedrag voor soa's ⁷¹.

Bespreken van mineure nevenwerkingen

- **Doorbraakbloedingen** zijn het voornaamste probleem bij anticonceptiemiddelen met progesteron (zowel oraal, inspuitbaar als implantaat) ⁷². Ga in geval van bloedingen eerst na of er geen sprake is van een soa of gynaecologische aandoening. Vrouwen met problematische bloedingen kunnen, na uitsluiting van pathologie en zonder contra-indicatie, een niet-steroidaal antiflogisticum, tranexaminezuur of ethinyloestradiol nemen ⁷³. Men kan ethinyloestradiol associëren als monopreparaat of als combinatiepil. Ook met COC zijn doorbraakbloedingen en spotting een frequent probleem. Risicofactoren hiervan zijn roken en gebrekkige therapietrouw ⁷⁴.
- **Gewichtsveranderingen**: er is geen verband tussen gewichtstoename en gebruik van gecombineerde orale contraceptiva ⁷⁵. Progesteron-depotinjecties worden wel in verband gebracht met een gewichtstoename van ongeveer 2 à 3 kg. Dit verband kon niet worden aangetoond bij het progestageenimplantaat ⁷⁶.
- **Hoofdpijn**: er is geen verband tussen het gebruik van een progesteronimplantaat of progesteron-depotinjecties en hoofdpijn ⁷⁷. Vrouwen met een progesteronimplantaat die klagen van migraine met of zonder aura, mogen deze vorm van anticonceptie wel behouden ⁷⁸. Een recente Cochrane review concludeert dat het door-nemen van de combinatiepil (ononderbroken gebruik) een aantal symptomen gerelateerd aan het cyclische gebruik van de combinatiepil, zoals perimenstruele hoofdpijn, kan verlichten ⁷⁹.
- **Stemmingsveranderingen**: voor zowel de combinatiepil, progesteron-depotinjecties als progesteronimplantaten bestaat er geen bewijs dat ze een invloed hebben op de gemoedsgesteldheid of het ontstaan van depressie ⁸⁰.

Welk klinisch onderzoek verricht ik bij de opvolging?

Aanbeveling

Het klinisch onderzoek bij een vervolgconsult omvat een bloeddrukmeting (Grade 2C).

Blijft de bloeddruk onder 140 mmHg systolische druk en 90 mmHg diastolische druk, dan mag het contraceptivum worden voortgezet ⁸¹. Een vaginaal of speculumonderzoek wordt niet aanbevolen. Voor de opvolging van het risico op baarmoederhalskanker verwijzen we naar de richtlijn Cervix-kankerscreening van Domus Medica ⁸².

Welke adviezen geef ik bij een vergeten anticonceptiepil (>12 uur)?

Aanbeveling

Onderstaande aanbevelingen gelden voor de combinatiepil (consensus) ⁸³.

- **1 vergeten pil**: vergeten pil steeds innemen. Indien 24 uur later, twee vergeten pillen innemen, pilstrip verder uitnemen op normaal tijdstip, met normale stopperiodes van 7 dagen. Er zijn geen bijkomende maatregelen nodig.
- **2 vergeten pillen** (na elkaar of afzonderlijk binnen de eerste week):
 - **dag 1-7**:
 - coïtus <5 dagen geleden: geef noodpil.
 - geen coïtus of coïtus met condoomgebruik: laatste vergeten pil innemen, pilstrip verder op normaal tijdstip uitnemen; geen coïtus gedurende 7 dagen, tenzij met condoom.
 - **dag 8-14** (onafhankelijk van coïtus):
 - laatste vergeten pil innemen, pilstrip verder uitnemen op normaal tijdstip; geen coïtus gedurende 7 dagen, tenzij met condoom.
 - **dag 15-21** (onafhankelijk van coïtus):
 - 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.
- Bij onbeschermd coïtus: geef de noodpil zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen de 72 uur en tot maximum 5 dagen na het onbeschermd contact of adviseer een noodspiraal binnen de 5 dagen na het onbeschermd contact.
- Start onmiddellijk geschikte anticonceptie na noodpil en adviseer condoomgebruik gedurende 7 dagen.

Aandachtspunten bij noodanticonceptie

- Overleg welke mogelijkheden er zijn.
- Start zo vroeg mogelijk: hoe vroeger, hoe beter.
- Beklemtoon dat er geen coïtus mag plaatsvinden, tenzij met condoom:
 - in geval van pilgebruik: gedurende de volgende 7 dagen,
 - zonder pilgebruik: tot de volgende menses.
- Bespreek de mogelijke bijwerkingen en interacties.
- Maak een afspraak voor een vervolgconsult:
 - doe zwangerschapstest bij verminderde of geen menses,
 - bespreek vervolganticonceptie,
 - bespreek soa-risico.

Andere situaties waar noodanticonceptie gewenst kan zijn

- Bij plaatsing van een vaginale ring langer dan drie uur na verwijdering van voorgaande, in de eerste drie weken van gebruik, of in geval van te laat starten met een nieuwe ring na een stopweek.

- Bij plaatsing van een hormoonpleister later dan het gebruikelijke tijdstip (>48 uur) of in geval van te laat starten met een pleister na een stopweek.
- In geval van vergeten POP langer dan 12 uur na gebruikelijke inname.
- In geval van vergeten 15 EE-pil in de eerste week: voor deze groep van combinatiepreparaten geldt niet dezelfde regel als voor de hoger gedoseerde pillen.

Het advies van noodanticonceptie in bovenstaande situaties verschilt van dat bij de combinatiepil omdat met deze methodes minder ervaring is opgedaan en onderzoek hierover ontbreekt.

Mogelijkheden noodanticonceptie

- Eerste keuze: *levonorgestrel* 1,5 mg, één tablet zo snel mogelijk binnen de 72 uur na de onbeschermd coïtus innemen (Norlevo®, Postinor®).
- Overweeg en bespreek de plaatsing van een koper-IUD als het risico op zwangerschap groot is (zes dagen vóór en vier dagen na de waarschijnlijke ovulatie). Het noodspiraal wordt geplaatst tot vijf dagen (120 uur) na de onbe-

schermde coïtus, maar kan ook later (tot vijf dagen na de waarschijnlijke ovulatie in een regelmatige cyclus).

- Wenst de vrouw geen noodspiraal, dan is ulipristal een goed alternatief: één tablet te nemen met of zonder voedsel, binnen de 120 uur na de onbeschermd coïtus. Wordt de tablet binnen de drie uur na inname uitgebraakt, dient een nieuwe te worden genomen.

Ga bij plaatsing van een koper-IUD het infectierisico na. Start indien nodig een behandeling met 1 g azitromycine of doxycycline 100 mg tweemaal daags gedurende zeven dagen.

Op dit ogenblik zijn er een paar studies die ulipristal vergelijken met levonorgestrel⁸⁴. Nog geen enkele vergeleek ulipristal met een IUD.

Net als levonorgestrel kan ulipristal aanleiding geven tot nausea, braken en menstruatiestoornissen. Ook werden met ulipristal al enkele gevallen van ovariumcysten gemeld. Enzyminducerende middelen kunnen de werkzaamheid van levonorgestrel en ulipristal verminderen. De gevolgen voor moeder en kind bij falende zwangerschapsafbreking met ulipristal zijn nog niet bekend. Het probleem van ulipristal is de kostprijs.

KERNBOODSCHAPPEN

Intake en anamnese

- Bij een eerste anticonceptieconsult staan intake en anamnese centraal (*Grade 1C*).
- Absolute contra-indicaties voor de combinatiepil zijn:
 - het geven van borstvoeding minder dan zes weken postpartum (*Grade 1C*);
 - vrouw ouder dan 35 jaar die rookt (*Grade 1B*);
 - arteriële trombo-embolische aandoeningen (CVA, AMI en ischemische hartziekten) (*Grade 1B*);
 - hypertensie met een systolische bloeddruk van ≥ 160 mmHg en een diastolische bloeddruk van ≥ 95 mmHg (*Grade 2C*);
 - veneuze trombo-embolie, huidig of recent gebruik van orale anticoagulantia bij DVT, majeure heeldkundige ingreep met langdurige immobilisatie en gekende stollingsstoornissen (*Grade 1C*);
 - migraine met aura op gelijk welke leeftijd (*Grade 2B*);
 - diabetes met nefropathie, retinopathie, neuropathie of andere vasculaire aandoeningen;
 - acute en chronische hepatitis of cirrose met herhaaldelijk en onmiskenbaar verhoogde transaminasen, en sommige levertumoren (*Grade 2C*);
 - hormoonafhankelijke tumoren zoals borstcarcinoom en oestrogeengevoelig carcinoom;
 - systemische lupus erythematosus met positieve of onbekende antifosfolipidenantistoffen (*Grade 2C*).

Klinisch onderzoek

- Meet bij elke vrouw de bloeddruk alvorens een eerste voorschrift voor de combinatiepil af te leveren (*Grade 2C*).
- Noteer bij een eerste pilconsult BMI en gewicht van de patiënte in het medisch dossier (*Grade 2C*).

Welke pil voorschrijven?

- Vrouwen jonger dan 35 jaar: combinatiepil met ≤ 35 µg ethinyloestradiol en een tweedegeneratieprogestageen (*Grade 1A*).
- Vrouwen van 35 jaar of ouder:
 - niet-rooksters: geef verder de combinatiepil met ≤ 35 µg ethinyloestradiol; de voorkeur gaat naar een tweedegeneratiepil (*Grade 1A*).
 - rooksters zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren:
 - <15 sigaretten per dag: bespreek het type pil; de combinatiepil kan, maar heeft risico's (*Grade 1B*).
 - ≥ 15 sigaretten per dag: schrijf geen combinatiepreparaat voor, maar opteer voor een alternatieve anticonceptie (*Grade 1A*).
 - rooksters met bijkomende cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, diabetes, verhoogd cholesterol, overgewicht): schrijf geen combinatiepreparaat voor, maar opteer voor een alternatieve anticonceptie (*Grade 1A*).
- Schrijf noodanticonceptie enkel voor bij twee of meer vergeten pillen in de eerste pilweek. De voorkeur gaat naar levonorgestrel 1,5 mg (<72 uur) of naar een noodspiraal (<120 uur).

GRADEN VAN AANBEVELING (Grade)

In deze tekst wordt de Grade-classificatie aangehouden⁸⁵. Wanneer de voordelen van een kernboodschap ('recommendation') de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend. Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen voor- en nadelen of risico's van de kernboodschap, spreken we van een 'zwakke' aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend. Afhankelijk van de kwaliteit van de onderbouwende studies krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C. Bij wijze van voorbeeld:

- 1A betekent: de voordelen overtreffen duidelijk de nadelen en de kernboodschap is onderbouwd met goede RCT's of overtuigende observationele studies.
- 2C betekent: er is onzekerheid over de voor- en nadelen en de kernboodschap is 'slechts' onderbouwd met gewone observationele studies of case studies.

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

De auteurs hebben een patiëntenfolder ontwikkeld, die vrij beschikbaar is op www.domusmedica.be (in voorbereiding).

Voordat de patiënte op consultatie komt bij de huisarts, kan zij een checklist gebruiken. Dit vergemakkelijkt het consult (in voorbereiding).

Een nuttige informatiebron voor patiënten is de website van Sensoa: www.sensoa.be. De patiënteninformatie van Sensoa stoelt op onze richtlijn.

IMPLEMENTATIE VAN DE RICHTLIJN

De verspreiding van de richtlijn gebeurt in samenwerking met Farmaka vzw. Op die manier bereiken we meer dan 2000 huisartsen in Vlaanderen en Wallonië. Er worden ook lezingen voorzien voor ongeveer 1500 apothekers. De inhoud hiervan is gebaseerd op de richtlijn en wordt gegeven door de auteurs.

RANDVOORWAARDEN

Huisartsen moeten voldoende tijd uittrekken voor het eerste anticonceptieconsult. Hierbij voeren ze geen gynaecologisch onderzoek uit; dit verhoogt immers de drempel bij jongeren om een voorbehoedsmiddel te vragen.

De integratie van een checklist in het softwarepakket dat als pop-up verschijnt bij aanvang van een anticonceptieconsult, is voor de huisarts een handige steun.

TOETSELEMENTEN

Onderstaande elementen kunnen worden gebruikt om na te gaan of de richtlijn wordt gevolgd:

- het bevragen van contra-indicaties voor combinatiepreparaten en het noteren ervan in het medisch dossier;
- het meten van de bloeddruk en het gewicht en het noteren van BMI in het medisch dossier;
- het noteren van risicofactoren (zoals roken) in het medisch dossier;
- het voorschrijven van tweedegeneratiepillen als eerstekeuze-voorbehoedsmiddel.

RESEARCHAGENDA

Verder onderzoek is nodig naar:

- het risico van DVT bij gebruik van nieuwere combinatiepreparaten (met drospiridon, gestodeen of desogestrel) in vergelijking met levonorgestrel;
- de betrouwbaarheid van voorbehoedsmiddelen bij obese patiënten:
 - bij vrouwen met een BMI ≥ 25 ;
 - bij vrouwen met een gewicht boven 70 kg (Nuvaring®);
- de meerwaarde van ulipristalacetaat ten opzichte van het noodspiraal bij vrouwen, 72 uur en 120 uur na onbeschermd seksueel contact.

TOTSTANDKOMING

Auteurs

De auteurs van de richtlijn zijn prof. dr. L. Peremans (huisarts, gastdocent Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen, docent jeugdgezondheidszorg, departement maatschappelijke gezondheidszorg, Vrije Universiteit Brussel), dr. E. van Leeuwen (huisarts), dr. N. Delvaux (huisarts), dr. K. Keppens (huisarts, lector Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent). In de beginfase werkte ook dr. H. Yikilkan mee aan deze richtlijn. Zij verbleef toen in ons land, maar werkt nu terug in Turkije.

Deze richtlijn kwam tot stand in samenwerking met de auteurs van de NHG-Standaard Anticonceptie; deze samenwerking had tot doel gelijklopende boodschappen te ontwikkelen.

Methodologie en literatuuronderzoek

Deze richtlijn werd opgesteld aan de hand van de Adaptee-procedure⁸⁶. Adaptatie omvat een aantal specifieke stappen: het zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan; nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen; nagaan van de methodologische en klinische consistentie tussen de onderbouwende evidentie en de kernboodschappen; nagaan van de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de kernboodschappen naar de Belgische setting toe en ten slotte het selectief adapteren van relevante kernboodschappen. Andere stappen (het selecteren van klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts en gebruikers en patiënten, implementatie) verlopen conform de ontwikkeling van de novo richtlijnen.

Klinische vragen en geselecteerde richtlijnen

De auteursgroep formuleerde zeven klinische vragen (zie blz. 2). Met de zoektermen "Contraceptive agents", "Contraception" OR "Contraceptives" werd in de grote richtlijn-onderzoekers en -bronnen gezocht naar relevante richtlijnen (G-I-N, National Clearinghouse, NEHL). De opbrengst resulteerde in 37 richtlijnen. De richtlijnen werden eerst gescreend op basis van relevantie van het land (cultuur, beschikbaarheid methoden), taal (Engels, Duits, Frans, Nederlands), de publicatiedatum (recenter dan 2003). Zes

richtlijnen werden op basis van titel uit de selectie geweerd. De andere richtlijnen werden door telkens twee auteurs onafhankelijk van elkaar beoordeeld aan de hand van het AGREE-instrument. Ingeval de scores van twee auteurs ver uit elkaar lagen, werden de verschillen besproken en kwam men tot een consensusscore. *De resultaten van deze beoordeling zijn op vraag verkrijgbaar.* De auteurs beslisten na deze evaluatieronde zeven richtlijnen in aanmerking te nemen:

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPresc-CombOralContJan06.pdf
- Long-acting reversible contraception (CG30). NICE Guidance, 2005. www.nice.org.uk/nicemedia/live/10974/29909/29909.pdf
- Contraceptive choices for breastfeeding women. FFPRHC Guidance, 2004. www.fsrh.org/pdfs/archive/breastfeeding04.pdf
- Postnatal sexual and reproductive health. FSRH Guidance, 2009. www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidancePostnatal09.pdf
- Contraceptive choices for young people. FSRH Guidance
 - 2004: www.fsrh.org/pdfs/archive/YoungPeople2004.pdf
 - 2010: www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf
- Drug interactions with hormonal contraception. FFPRHC Guidance.
 - 2005: www.fsrh.org/pdfs/archive/DrugInteractionsHormonal.pdf
 - 2011: www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidancedruginteractions-hormonal.pdf
- Progesteron-only implants. FSRH Guidance, 2008. www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf

Tijdens het ontwikkelingsproces verscheen de update van een aantal geselecteerde richtlijnen. Deze nieuwe versie werd eveneens in aanmerking genomen als ze voldeed aan de AGREE-criteria.

Beoordeling richtlijninhoud

Voor de beoordeling van de inhoud van de behouden richtlijnen werd in Microsoft Excel™ een matrix opgesteld met de klinische vragen. Uit alle geselecteerde richtlijnen werden, indien beschikbaar, per klinische vraag sleutelboodschappen geëxtraheerd en in de matrix gezet. Voor elk van de sleutelboodschappen werd nagegaan of:

- de vereiste deskundigheid aanwezig of bereikbaar is om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk uit te voeren;
- de nodige organisatorische randvoorwaarden (o.a. praktijkvoering) aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen;
- de economische of financiële randvoorwaarden aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen;
- de kernboodschap extrapoleerbaar is naar de Vlaamse (Belgische) patiëntendoelgroep.

Opdat de sleutelboodschappen zo uniform mogelijk op hun waarde beoordeeld zouden kunnen worden, werden daarbij, zo mogelijk, ook de toegekende niveaus van bewijskracht 'vertaald' naar het evidentieschema zoals aangeboden door de Grade Working Group en aangepast volgens het Grading-systeem⁸⁷.

Bijkomend literatuuronderzoek

Voor enkele klinische vragen vonden de auteurs in de richtlijnen geen sluitend antwoord en deden een bijkomende zoektocht in de literatuur. Dit was het geval met betrekking tot:

- de plaats van de nieuwere pillen met natuurlijk oestrogeen en nieuw regime (24+4);
- de invloed van het gewicht op de betrouwbaarheid van de anticonceptie;
- de aanpak bij migraine;
- de plaats van ulipristalacetaat als noodanticonceptiemiddel.

Er werd gezocht in PubMed naar systematische reviews en RCT's. Deze waren slechts beperkt beschikbaar. Daarom zochten de auteurs ook naar cohortstudies. Voor elke vraag werden trefwoorden bepaald. De zoektocht werd beperkt tot de laatste vijf jaar. *Meer informatie over dit bijkomend literatuuronderzoek is op vraag verkrijgbaar.*

Samenwerking met het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het NHG vertrekt niet van klinische vragen, maar vanuit gedefinieerde problemen. De richtlijnontwikkelaars van het NHG hebben geen ervaring met het adapteren van richtlijnen; zij gaan onmiddellijk op zoek naar RCT's die ze zelf beoordelen. Deze andere benadering had echter geen invloed op de samenwerking. Het resultaat van beide methodologieën werd in deze tekst en bijbehorende voetnoten samengebracht.

De beoordeling van de sleutelboodschappen uit de richtlijnen gebeurde gezamenlijk. De kleine verschillen in beschouwing waren vooral het gevolg van het verschil in praktijkvoering. Zo opteerden de auteurs van de Belgische versie om bloeddrukmeting aan te bevelen bij opvolging, wat niet werd overgenomen in de Nederlandse versie. Patiënten in Nederland kunnen hun vervolgvorschriften immers krijgen zonder raadpleging bij hun arts.

Experttoetsing

De expertversie van de richtlijn werd besproken en goedgekeurd op de Commissie Richtlijnen van Domus Medica van 25 november 2010. De ontwerpversie werd eind maart 2011 voor beoordeling bezorgd aan volgende experts: dr. D. De Wilde (huisarts, stafid Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven), dr. A. Goeman (huisarts, medewerker Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent), prof. dr. J. Verhaeghe (gynaecoloog, UZ Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven), prof. dr. H. De Loof (farmacoloog, Universiteit Antwerpen) en D. Pyck (directeur Sensoa). Aan hen werd gevraagd om met literatuur onderbouwde opmer-

kingen te geven op de conceptrichtlijn. De auteursgroep besprak alle commentaren systematisch, formuleerde bij consensus een antwoord dat aan de experts werd bezorgd en bepaalde waar aanpassingen aan de tekst nodig waren. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de richtlijn op elk detail onderschrijft.

Veldtoetsing

Toetsing van de richtlijntekst door de beoogde gebruikers is in het kader van de Adapte-procedure nog belangrijker dan bij de novo-richtlijnen⁸⁴. Hieraan werd bijgevolg zeer veel zorg besteed. De conceptrichtlijn werd tussen december 2010 en januari 2011 getoetst op praktische haalbaarheid en toepasbaarheid in vier Vlaamse Lok-groepen (Erps-Kwerps, Antwerpen-Linkeroever, Sint-Michiels Brugge en Gent). *De resultaten van de Lok-toetsingen zijn op vraag beschikbaar.*

Daarnaast werd de tekst voor commentaar ingediend bij de redactie van *Huisarts Nu*. Deze besprak de ontwerprichtlijn op 16 maart 2011 en gaf vooral suggesties om de leesbaarheid van de tekst te verhogen.

De auteurs herwerkten de ontwerp tekst volgens de opmerkingen van de Lok-groepen en de redactie van *Huisarts Nu* en maakte de richtlijn klaar voor indiening voor validatie.

Validatie

De tekst werd in juli 2011 ter validatie aangeboden aan Cebam en na aanpassing aan de gemaakte opmerkingen, herin-

gediend in november 2011. De richtlijn werd uiteindelijk in december 2011 gevalideerd.

Update en financiering

De tekst zal jaarlijks wetenschappelijk worden opgevolgd en wordt ten laatste na vijf jaar volledig herzien. Bij de opvolging wordt vooral nagekeken of de sleutelboodschappen geen wijzigingen moeten ondergaan. Dit gebeurt op basis van een systematische zoektocht in de literatuur van het afgelopen jaar.

De auteurs, experts en leden van de Commissie Richtlijnen hebben verklaard geen activiteiten te hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie/sponsoring van de industrie, die enige invloed zouden kunnen hebben op de resultaten en de gegevens gebruikt in de totstandkoming van deze richtlijn. De auteursgroep kon zijn werk volledig onafhankelijk doen. Deze richtlijn is evenmin beïnvloed door de opvattingen of belangen van de financierende instantie, de Vlaamse Gemeenschap, Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid.

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. M. Avonts, dr. H. Cloetens, dr. N. Delvaux, dr. D. Avonts, dr. N. Dekker, dr. Ph. Koeck, dr. P. Leysen, dr. J. Michels, dr. L. Peremans, dr. H. Philips, S. Vandenbosch, dr. E. van Leeuwen en dr. P. Van Royen) en met de steun van de Vlaamse Gemeenschap, Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid.

Opmerkingen in verband met deze richtlijn kunnen per e-mail gericht worden aan Sanne Vandenbosch: sanne.vandenbosch@domusmedica.be.

OVERZICHT VAN BESCHIKBARE HORMONALE PREPARATEN

METHODE	PROGESTERON	MERKNAAM
COMBINATIEPILLEN - MONOFASISCH		
15 µg Ethinylestradiol	Gestodeen	Mirelle® (24+4)
20 µg Ethinylestradiol	Desogestrel	Deso 20® Mercilon®
	Gestodeen	Gestodelle® Harmonet® Meliane® Mylenamylan 20®
	Levonorgestrel	Eleonor® Lowette® Microgynon 20®
	Drospirinon	Yaminelle® Yaz® (24+4)
30 µg Ethinylestradiol	Desogestrel	Deso 30® Marvelon®
	Gestodeen	Femodene® Gestofeme® Minulet® Mylenamylan 30®
	Levonorgestrel	Microgynon 30® Nora® Stediril 30®
	Drospirinon	Yasmin®
35 µg Ethinylestradiol	Cyproteronacetaat	Claudia® Daphne® Diane® Docdonna® Elisamylan® Gratiella®
	Norethisteron	Ovysmen®
	Norgestimaat	Cilest®
COMBINATIEPILLEN - FASISCH		
Ethinylestradiol	Desogestrel	Gracial®
	Gestodeen	Tri-minulet® Triodene®
	Levonorgestrel	Trigynon® Trinordiol®
	Norethisteron	Trinovum®
Estradiol	Dienogest	Qlaira®
COMBINATIEPLEISTER		
Ethinylestradiol	Norelgestromin	Evra®
VAGINALE RING		
Ethinylestradiol (Combined vaginal ring (CVR))	Etonogestrel	NuvaRing®
PROGESTOGEN-ONLY		
Progestogen-only pill (POP)	Desogestrel	Cerazette®
	Levonorgestrel	Microlut®
Progestogen-only injectable	Medroxyprogesterone acetaat	Depo-Porvera®
Progestogen-only implant	Etonogestrel	Implanon®
NOODANTICONCEPTIE		
Noodanticonceptie	Levonorgestrel	Norlevo® Postinor®
	Ulipristal	EllaOne®

Noten

noot 1

- Peremans L, Rethans JJ, Verhoeven V, et al. Adolescents demanding a good contraceptive: a study with standardized patients in general practices. *Contraception* 2005;71:421-5.

noot 2

- Bartholomeeusen S, Truyers C, Buntinx F. Intego: ziekten in de huisartsenpraktijk in Vlaanderen (1994-2008). Eerste druk. Leuven: Acco, 2010.

noot 3

- www.riziv.be [geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 4

- Kleinmann R (ed). Family planning handbook for doctors. London: IPPF, Medical Publications, 1988.
- Van Damme JE. Gynaecologie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1999.
- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b;3:CD003552.

noot 5

Estradiolvaleraat/dienogest

Over de betrouwbaarheid van de nieuwe pil met estradiolvaleraat en dienogest (vierfasepil met wisselende doseringen) zijn weinig gegevens bekend.

In twee niet-vergelijkende onderzoeken en een onderzoek waarin deze pil werd vergeleken met levonorgestrel/ethinylestradiol (n=2265, 18-35 jaar, follow-up 7-20 cycli), is de Pearl-Index 1 (1 zwangerschap per 100 vrouwenjaren).

In een dubbelblind multicenteronderzoek (n=798) werd estradiolvaleraat/dienogest vergeleken met ethinylestradiol 20 µg en levonorgestrel 100 µg (met 7 placebopillen tijdens stopweek) gedurende 7 cycli. Primaire uitkomstmaten waren bloedingspatroon en cycluscontrole. In de eerste 90 dagen had de estradiolvaleraatgroep significant minder bloedings- en spottingdagen (17,3 ± 10,4 versus 21,5 ± 8,6; per cyclus 5,8 versus 7,2 dagen, p<0,0001). In de daaropvolgende 90 dagen was het verschil nauwelijks meer klinisch relevant (4,5 versus 5,3 dagen). Doorbraakbloedingen kwamen in beide groepen evenveel voor.

Besluit: het is niet bewezen dat de pil met estradiolvaleraat en dienogest een klinisch relevant effect heeft op het bloedingspatroon en de cycluscontrole.

- Estradiol + dienogest. Oral contraception: estradiol does not provide a therapeutic advantage. *Prescrire Int* 2010;19:65-7.
- Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009;80:436-44.

noot 6

- Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thrombo-embolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception* 2010;81:408-13.
- van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:168-74.

noot 7

- Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 2005;71:8-13.

noot 8

- Sherman S. Defining the menopausal transition. *Am J Med* 2005;118:S3-S7.

noot 9

- Contraceptive choices for young people. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:237-51. www.fsrh.org/pdfs/archive/YoungPeople2004.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

- First prescription of combined oral contraception. FFPRHC Guidance, 2010. www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 10

Jongeren vanaf 16 jaar worden in staat geacht in te stemmen met seks of seksuele handelingen (art. 327, alinea 1 van het Strafwetboek). Wanneer iemand jonger dan 16 jaar seks heeft, dan is zijn/haar seksuele partner in ieder geval schuldig aan een misdrijf, ook al gebeurt de seks met wederzijdse toestemming. Bij seks zonder penetratie spreekt men bij jongeren onder de 16 jaar van aanranding. Bij seks met penetratie bij jongeren onder de 14 jaar van verkrachting en bij jongeren tussen de 14 en de 16 jaar van aanranding.

noot 11

- Peremans L. Contraceptive consultation in general practice: a study on quality and performance [proefschrift]. Universiteit Antwerpen, 2006.

noot 12

- World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use: improving access to quality care in family planning (3d ed). Geneva, Switzerland: WHO, 2004.

noot 13

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 14

- Contraceptive choices for young people. FSRH Guidance, 2010. www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 15

Het absolute risico op CVA voor vrouwen <45 jaar met elke vorm van migraine bedraagt 17/100 000 vrouwen en neemt toe tot 52/100 000 bij vrouwen met migraine met aura. Alle studies vertonen echter een gebrek aan power gezien het geringe absolute risico op CVA bij jonge vrouwen. Vrouwen met migraine met aura hebben over het algemeen een groter risico dan vrouwen met migraine zonder aura. Vrouwen van 20 jaar met migraine en die combinatiepillen nemen, hebben een risico op CVA van 10/100 000, waarbij 8 van deze CVA's het gevolg zijn van het pilgebruik. Op de leeftijd van 40 jaar loopt dit risico op tot 100/100 000, waarbij 80/100 000 toe te schrijven zijn aan het pilgebruik.

Curtis et al. voerden een systematische review uit van zes case-control studies. De odds ratio's (OR) voor ischemisch CVA varieerde van 6 tot 14 voor COC-gebruikers met migraine, vergeleken met niet-gebruikers met migraine. Slechts twee studies gebruikten de standaardcriteria voor diagnosestelling van migraine.

Besluit: roken en pilgebruik zijn beide onafhankelijke factoren die het risico op ischemisch CVA bij vrouwen met migraine met aura verhogen. De absolute risico's zijn echter laag. Combinatie van deze factoren verdubbelen het risico.

- Mc Gregor A. Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a clinical review. *J Fam Reprod Health Care* 2007;33:159-69.
- Curtis KM, Mohlajee AP, Peterson HB. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review. *Contraception* 2006;73:189-94.

Een recente meta-analyse van Schürks draagt geen nieuw wetenschappelijk bewijs aan. Het risico op een ischemisch CVA neemt verder toe bij jonge vrouwen die roken (OR 9,03; 95%-BI: 4,22-19,34) en bij gebruik van combinatiepillen (OR 7,02 95%-BI: 1,51-32,68). De auteurs raden artsen dan ook aan om bij jonge vrouwen met migraine met aura rookstopadvies te geven en een ander voorbehoedsmiddel te kiezen dan een combinatiepil.

- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:3914.

noot 16

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 17

In vergelijking met niet-rooksters hebben rooksters (≥ 15 sigaretten per dag) een drievoudige risicostijging op AMI. Het gebruik van combinatiepreparaten bij vrouwen die roken en ouder zijn dan 35 jaar leidt tot een onaanvaardbaar gezondheidsrisico.

Pomp et al. concludeerden in de MEGA-studie, een groot case-control-onderzoek met meer dan 5000 patiënten, dat roken geassocieerd is met een verhoogd risico op veneuze trombose (VT) bij actieve rokers en vroegere rokers, met een OR van respectievelijk 1,43 (95%-BI: 1,28-1,60) en 1,23 (95%-BI: 1,09-1,28). Vrouwen (18-39 jaar) die orale anticonceptie gebruikten, hadden een 3,9-voudig risico op VT, terwijl bij vrouwen die daarbovenop ook nog rookten, het risico 8,8-voudig toenam.

- Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83:97-102.

Omgekeerd zou er ook een tendens zijn dat rokers vroegtijdig het gebruik van orale contraceptie stoppen. Roken zou wijzen op algemeen risicogedrag en dus een aanwijzing zijn voor vroegtijdig onderbreken van pilgebruik, wat leidt tot ongeplande zwangerschap.

- Westhoff C, Jones K, Robilotto C, et al. Smoking and oral contraceptive continuation? *Contraception* 2009;79:375-8.

noot 18

Obese vrouwen gebruiken significant minder contraceptie dan vrouwen met een normale BMI. Omdat vrouwen met een chronische aandoening, zoals obesitas, een hoger risico lopen op zwangerschapsgerelateerde complicaties is een aangepaste betrouwbare anticonceptie nodig en dient onbedoelde zwangerschap te worden voorkomen.

- Chuang CH, Chase GA, Bensyl DM, Weisman CS. Contraceptive use by diabetic and obese women. *Women's Health Issues* 2005;15:167.
- Society of Family Planning (SFP). Contraceptive considerations in obese women. *Contraception* 2009;80:583-90.

noot 19

Recente studies zouden ook wijzen op een mogelijk verhoogd risico op DVT bij het gebruik van de contraceptieve pleister. De studieresultaten zijn echter tegenstrijdig, en zelfs bij de slechtste resultaten (OR 2,4 95%-BI: 1,1-5,5) is het risico op DVT groter bij zwangerschap dan bij het gebruik van de pleister. Er zijn geen studies die het verband bestuderen tussen obesitas, de pleister en DVT.

- Contraceptive considerations in obese women. SFP Guideline. *Contraception* 2009;80:583-90.
- O'Connell K, Burkman RT. The transdermal contraceptive patch: an updated review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:918-26.

noot 20

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf [laast geraadpleegd op 11 maart 2012]
- UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. Summary of changes. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, 2009. www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf

noot 21

Vrouwen met een goed gecontroleerde behandelde hoge bloeddruk zouden een verminderd risico lopen op een AMI of beroerte, maar er zijn nog onvoldoende studies om dit te onderbouwen. Vandaar dat op dit ogenblik wordt geadviseerd om de nodige aandacht te geven aan het bespreken van de mogelijke risico's die de vrouw loopt en eventueel een veiliger anti-conceptiemiddel te overwegen.

Studies wijzen op een significant hogere bloeddruk bij COC-gebruiksters. Het risico op AMI verhoogt significant bij COC-gebruiksters met hypertensie. De OR's voor AMI zijn significant hoger voor COC-gebruiksters die geen voorafgaande bloeddrukcontrole kregen (OR 2,76-9,47; 95%-BI: 1,36-24,1) dan bij pilgebruiksters die deze controle wel kregen (OR 1,07-3,48; 95%-BI: 0,66-8,70). Het risico op een ischemisch CVA ligt 1,5-2 keer hoger bij hypertensieve COC-gebruiksters dan bij hypertensieve niet-gebruiksters. Het risico bij vrouwen zonder bloeddrukcontrole voor de opstart van COC lag 1,7-2,5 keer hoger dan bij vrouwen die wel gecontroleerd werden. Het gepoolde risico op ischemisch CVA voor vrouwen met hypertensie was 1,73 (95%-BI: 0,83-3,60). Volgens een tweede meta-analyse liep de OR voor ischemisch CVA op tot 9,82 (95%-BI: 6,97-13,84) bij hypertensieve vrouwen en tot 2,06 (95%-BI: 1,46-2,92) voor normotensieve vrouwen.

- Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-88.
- UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. Summary of changes. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, 2009. www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf

noot 22

Gezien de hoge kost is routinescreening niet nodig. Het risico hangt af van de aanwezigheid van andere cardiovasculaire risicofactoren en het voorkomen van een autosomale dominante familiale hypercholesterolemie (prevalentie 1/500). Deze mensen lopen een verhoogd risico op een vroegtijdig infarct. Voor anderen verhoogt dit risico pas na de leeftijd van 60 jaar.

- UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. Summary of changes. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, 2009. www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf
- Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003990. DOI: 10.1002/14651858.CD003990.pub3. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 2, 2009.

noot 23

- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001;322:1024-5.
- Aznar J, Mira Y, Vayá A, et al. Is family history sufficient to identify women with risk of venous thromboembolism before commencing the contraceptive pill? *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:139-41.
- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003;163:1105-9.
- Vandenbroucke JP, van der Meer F, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Family history and risks of venous thromboembolism with oral contraception. *BMJ* 2001;323:752.
- British Society for Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
- Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-1457.

noot 24

Studies opgenomen in deze review zijn uitgevoerd met een LNG-IUD of met een depotpreparaat met progestagenen intramusculair toegediend. De voordelen blijken op te wegen tegen de nadelen bij gebruik van POP.

- Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception* 2009;80:337-45.

noot 25

- Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003990. DOI: 10.1002/14651858.CD003990.pub3. New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 2, 2009
- UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. Summary of changes. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, 2009. www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf

noot 26

Een Cochrane review van vier RCT's onderzocht het effect van anticonceptie (hormonale anticonceptie, hormoonspiraal, koperspiraal) op diabetes mellitus (glucosewaarden, micro- en macrovasculaire complicaties). Slechts één studie die de invloed van een LNG-spiraal met een koperspiraaltje vergeleek op de nood aan insuline bij diabetes type 1 was van goede kwaliteit. Er werd geen invloed gemeten op de nood aan insuline en op het HbA1c. Geen enkel onderzoek rapporteerde een effect op de glucosewaarde. Hogedosiscombinatiepreparaten en de pil met 30 µg ethinylestradiol en 75 µg gestodeen hadden een gering effect op de glucosewaarden. De onderzoeken waren echter van matige kwaliteit (korte duur, gesponsord door de farmaceutische industrie of gebruik van

secundaire uitkomstmaten). De auteurs concluderen dat er nog onvoldoende bewijs is om het effect van anticonceptie op diabetes mellitus goed te beoordelen.

- Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003990.

noot 27

Er lijkt een verband te bestaan tussen het gebruik van oestrogeenbevattende contraceptiva en het ontstaan van cholestase en hepatisch adenoom bij vrouwen met acute leverziekte. Een recente meta-analyse onderzocht het gebruik van gecombineerde orale contraceptiva bij vrouwen met acute hepatitis of levercirrose. Deze beperkte meta-analyse kon geen invloed van gecombineerde orale contraceptiva aantonen op het verloop of ernst van de leverziekte. Ook bij enkele andere leverziekten als ook bij observationeel onderzoek lijkt er geen invloed te zijn van oestrogenen op de evolutie van de leveraandoening. Hoewel oudere observationele data een nadelige invloed van oestrogenen op leverziekte suggereren, zal toekomstig onderzoek dit nog verder moeten bevestigen.

- Connolly TJ, Zuckerman AL. Contraception in the patient with liver disease. *Semin Perinatol* 1998;22:178-82.
- Kapp N, Tilley IB, Curtis KM. The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis of cirrhosis of the liver: a systematic review. *Contraception* 2009;80:381-6.
- Kapp N, Tilley IB, Curtis KM. Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception* 2009;80:387-90.
- Tagy AHEI, Saker ME, Moussa AA, et al. The effect of low-dose combined oral contraceptive pills versus injectable contraceptive (Depot Provera) on liver function tests of women with compensated bilharzial liver fibrosis. *Contraception* 2001;64:173-6.
- Haimov-Kochman R, Ackerman Z, Anteby EY. The contraceptive choices for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception* 1997;56:241-4.
- Hannaford PC, Clifford RK, Vessey MP et al. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997;55:145-51.
- UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. Summary of changes. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, 2009. www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf

noot 28

Hormonale anticonceptie bij BRCA1/2

Volgens een grootschalig case-controlonderzoek is het risico op borstkanker niet toegenomen bij BRCA1-mutanten (OR 0,94; 95%-BI: 0,72-1,24); BRCA2-genmutaties zijn geassocieerd met een licht verhoogd risico (OR 1,20; 95%-BI: 1,02-1,40).

Recenter onderzoek wijst eveneens op een licht verhoogd risico bij BRCA2-genmutaties bij minimumgebruik van 5 jaar (OR 2,08; 95%-BI: 1,08-3,94). Er was echter geen toename van borstkanker voor beide groepen bij één jaar gebruik.

Een recentere meta-analyse zou dan weer wijzen op een mogelijk verminderd risico op ovariumkanker bij BRCA1/2-dragers (resp RR 0,51; 95%-BI: 0,40-0,65 en RR 0,50; 95%-BI: 0,29-0,89) en geen verhoging van het risico op borstkanker.

Een systematische review onderzocht het risico op mammacarcinoom bij pilgebruiksters vs. niet-pilgebruiksters met een positieve familiale anamnese (bijvoorbeeld moeder, zus, dochter, oma, tante, nicht). Het risico was in beide groepen even groot.

- Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80:372-80.
- Narod SA, Dubø 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.
- Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al; kConFab Investigators. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.
- 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.

Besluit: er is beperkt onderzoek gedaan naar het effect van hormonale anticonceptie bij BRCA1/2-mutanten. De onderzoeksresultaten over het effect van hormonale anticonceptie (orale anticonceptie) zijn niet eenduidig. Langdurig gebruik (5 jaar of langer) en start vóór het 30ste levensjaar zijn mogelijk factoren die het risico op borstcarcinoom verhogen, terwijl het beschermend effect op de incidentie van ovariumcarcinoom verge-

lijkaar is met de algemene populatie. Een licht verhoogd relatief risico op borstcarcinoom is voornamelijk klinisch relevant wanneer dit ook gepaard gaat met klinisch betekenisvolle absolute aantallen. Naarmate de leeftijd van dragers vordert en de incidentie van mammacarcinoom stijgt, wint dit aan belang. Daarom wordt hormonale anticonceptie bij oudere dragers (30-35 jaar) bij voorkeur afgeraden, wanneer er alternatieven voorhanden zijn. Het gebruik van hormonale anticonceptie wordt bij jonge vrouwen wel aanbevolen, gezien het blijvend verlaagd risico op ovariumcarcinoom en een verwaarloosbaar verhoogd absoluut risico op mammacarcinoom. Er lijkt geen bezwaar te zijn tegen het gebruik van hormonale anticonceptie (inclusief hormoonspiraal) bij vrouwen met een positieve familiale anamnese bij wie onduidelijk is of er sprake is van een genmutatie.

noot 29

Het gebruik van combinatiepreparaten bij vrouwen met systemische lupus (SLE) zou de incidentie van opstoten niet verhogen. Een recente studie van Bernier et al. in de huisartspraktijk in het VK wijst echter wel op een verhoogd risico van SLE in de subgroep van vrouwen die recent een combinatiepreparaat opstartten (RR 2,52; 95%-BI: 1,15-5,57).

- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus: OC-SELENA Trial. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.
- UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. Summary of changes. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, 2009. www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf
- Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:476-81.

noot 30

Risico op borstkanker

Uit een systematische review met resultaten van 10 studies en een gepoolde analyse van 54 andere studies blijkt dat het gebruik van hormonale orale anticonceptie het risico van borstkanker bij vrouwen met een familiale geschiedenis van borstkanker niet doet toenemen. Eerder onderzoek toonde ook al aan het familiale voorkomen van borstkanker geen contra-indicatie is voor het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen.

- Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80:372-80.
- 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 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
- Brinton LA, Gammond MD, Malone KE, et al. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among younger women. *Contraception* 1997;55:197-203.
- Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE, for the Nurses' Health Study Research Group. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:365-71.
- Egan KM, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer in women with a breast cancer family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:359-64.
- Grabrick DM, Hartman LC, Cerhan JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *J Am Med Assoc* 2000;284:1791-8.
- Harris RE, Zang EA, Wynder EL. Oral contraceptives and breast cancer risk: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1990;19:240-6.
- Jick SS, Walker AM, Stergachis A, Jick H. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989;59:618-21.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 2002;346:2025-32.
- Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, et al. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1996;143:25-37.

noot 31

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPresCombOralContJan06.pdf

noot 32

Hormonale anticonceptie en BMI

In een Cochrane review vonden Lopez et al. 7 publicaties met data van 11 studies (n= 39 531 vrouwen). In een derde van de studies vonden de auteurs dat vrouwen met overgewicht of obesitas een hoger risico had-

den op zwangerschap. In één studie met COC's hadden vrouwen met een BMI ≥ 25 een groter risico op zwangerschap dan vrouwen met een BMI <25 (OR 1,91; 95%-BI: 1,01-3,61). Bij gebruiksters van een patch is het gewicht geassocieerd met zwangerschap, maar niet de BMI. Studies met een vaginale ring (niet gepubliceerd) toonden hogere zwangerschapscijfers bij vrouwen met een gewicht ≥ 70 kg vs. <70 kg ($p=0,0013$). De doeltreffendheid van depot-preparaten en implantaten wordt niet beïnvloed door het gewicht.

Conclusie: de huidige evidentie over de effectiviteit van voorbehoedsmiddelen in relatie tot de BMI is beperkt. De hier bestudeerde voorbehoedsmiddelen zijn nog steeds de meest efficiënte, op voorwaarde dat de richtlijnen over goed gebruik worden gevolgd.

- Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD008452.
- Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):S13-8.

noot 33

- Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD002120.

noot 34

- Hannaford 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.
- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.

noot 35

Ovariumkanker

Vrouwen die ooit orale anticonceptiva namen, zullen significant minder ovariumkanker ontwikkelen tegenover vrouwen die nooit orale anticonceptiva gebruikten (RR 0,73; 95%-BI: 0,70-0,76; $p<0,001$). Hoe langer het gebruik, hoe lager het risico. Zo daalt het risico op ovariumkanker met 20% (95%-BI: 18-23) voor elke 5 jaar gebruik. Na correctie voor allerlei mogelijke vertekende factoren veranderde het risico slechts 1% in waarde. De risicoreductie hield aan na het stoppen van de orale anticonceptiva. Proportionele risicoreductie per 5 jaar was 29% (95%-BI: 23-34) voor gebruik 10 jaar geleden, 19% (95%-BI: 14-24) voor gebruik 10 tot 19 jaar geleden en 15% (95%-BI: 9-21) voor gebruik tot 20 tot 29 jaar geleden.

Een grote cohortstudie van het Royal College of General Practitioners bevestigt deze gegevens met een RR van 0,54 (95%-BI: 0,40-0,71) voor ovariumkanker. Het mortaliteitsrisico door ovariumkanker ligt ook lager bij gebruiksters tegenover niet-gebruiksters met een RR van 0,53 (95%-BI: 0,38-0,72) in de totale bevolking en een RR van 0,43 (95%-BI: 0,23-0,81) in de huisartsenpraktijk.

- Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
- Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.

Endometriumkanker

Vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken, zullen significant minder endometriumkanker ontwikkelen tegenover vrouwen die nooit orale anticonceptiva gebruiken. Het relatieve risico is 0,47 (95%-BI: 0,27-0,81) bij patiënten in de huisartsenpraktijk. Deze bescherming duurt meer dan 15 jaar na het stoppen van de orale anticonceptiva. Het relatieve risico op overlijden ten gevolge van endometriumkanker is 0,12 (95%-BI: 0,01-0,13) tegenover 0,43 in de totale populatie (95%-BI: 0,21-0,88).

- Hannaford 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.
- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.

noot 36

Colorectale kanker

De studies wijzen in dezelfde richting met een significante reductie van colorectale kanker bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Het relatieve risico op colorectale kanker is in de totale bevolking bij gebruiksters vs. niet-gebruiksters 0,72 (95%-BI: 0,58-0,90) en in de huisartsenpraktijk 0,85 (95%-BI: 0,59-1,20). Er is ook een verminderd risico op mortaliteit in de totale bevolking (RR 0,70; 95%-BI: 0,46-0,83) en in het cohort in de huisartsenpraktijk (RR 0,70; 95%-BI: 0,41-1,20).

- Hannaford 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.
- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.
- Fernandez E, Vecchia CL, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722-7.
- Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer. *Dig Liver Dis* 2003;35:85-7.
- Hannaford P, Elliot A. Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 2005;71:95-8.
- Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Oral contraceptive use, reproductive factors, and colorectal cancer risk: findings from Wisconsin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1212-8.

noot 37

Acne

In een Cochrane review met 25 studies waarvan 7 placebogecontroleerde (4 verschillende vergelijkingen tussen producten), maakten 17 trials 13 vergelijkingen tussen 2 verschillende COC-regimes, en één vergeleek een COC met een antibioticum. Alle COC's verminderden, vergeleken met placebo, het aantal getelde acneletsels en de ernst van acne. De verschillen tussen de verschillende types van progestagenen zijn niet overtuigend. COC's met cyproteronacetaat verbeterden acne iets meer dan COC's met levonorgestrel. Deze bevindingen zijn echter gebaseerd op beperkte gegevens. Over het algemeen vertonen de studies tegenstrijdige studieresultaten.

Recentere placebogecontroleerd gerandomiseerd dubbelblind onderzoek ($n=1326$) vergeleek het effect van 30 µg ethinylestradiol/2 mg dienogest met ethinylestradiol 35 µg/2 mg cyproteronacetaat. Het onderzoek was gesponsord door de farmaceutische industrie. De uitkomsten van zowel intention-to-treatanalyse als per-protocolanalyse waren dezelfde (follow-up 92-95%). Na zes maanden was er een afname van het aantal inflammatoire laesies in de dienogestgroep, cyproteronacetaatgroep en placebo (respectievelijk 65%±30, 64%±31 en 49%±41) en van het totaal aantal laesies (respectievelijk 55%±26, 54%±28 en 39%±34), alsook een verbetering van de acne (respectievelijk 92%, 90% en 76%). Het in het onderzoek gebruikte dienogestpreparaat is in België niet verkrijgbaar; het vergelijkbare driefasepreparaat met wisselende doseringen estradiolvaleraat en dienogest is dat wel. Het preparaat met dienogest is in dit onderzoek gelijkwaardig aan het cyproteronacetaatpreparaat en is beter dan placebo.

- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004425.
- Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Graser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009;79:282-9.

Hirsutisme

In een Cochrane review van 9 gerandomiseerde onderzoeken werden diverse preparaten (cyproteronacetaat, ketoconazol, spironolacton, finasteride, GnRH-analoog) voor de behandeling van hirsutisme vergeleken. Het ging om kleine onderzoeken (duur 3-12 maanden) waarvan één dubbelblind, één enkelblind, en de andere niet geblindeerd. Er was geen intention-to-treatanalyse. Patiënten met acne werden geëxcludeerd. Er waren geen gestandaardiseerde of objectieve metingen van de haargroei. Een klein placebogecontroleerd onderzoek ($n=20$) toonde een significante subjectieve reductie van de haargroei, echter met zeer brede betrouwbaarheidsintervallen (OR 45; 95%-BI: 2,01-1006,8). De onderzoeken die cyproteronacetaat vergeleken met andere medicatie lieten geen verschil zien in de klinische uitkomst.

Besluit: er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs van de meerwaarde van cyproteronacetaat in de behandeling van hirsutisme.

- van der Spuy ZM, Le Roux PA, Matijla MJ. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001125.

noot 38

NSAID's zijn als groep efficiënter dan placebo om hevig bloedverlies tijdens de menstruatie te verminderen, maar zijn minder efficiënt dan tranexaminezuur, danazol of een LNG-IUD. Danazol geeft een kortere menstruatieduur en meer nevenwerkingen dan NSAID's, maar dit vermindert de aanvaardbaarheid van de behandeling niet. Er is geen verschil tussen NSAID's en andere behandelingen (COC's...), maar de meeste studies hebben onvoldoende power en bewijskracht. Er is geen verschil gevonden tussen de verschillende NSAID's.

- Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000400.

noot 39

Overvloedig bloedverlies

Er is geen significant verschil in reductie in objectief gemeten bloedverlies na twee maanden gebruik van orale COC's en danazol (weighted mean difference (WMD) 19,27; 95%-BI: -24,47-63,01), COC's en mefenaminezuur (WMD 12,53; 95%-BI: -22,47-47,53) of COC's en naproxen (WMD 8,37; 95%-BI: -27,31-44,05). We dienen hierbij wel rekening te houden met het feit dat een derde van de deelnemers (12/38) uit de trial niet de vereiste hoeveelheid bloedverlies (60 ml) voor inclusie had.

Besluit: we kunnen op basis van deze studies geen uitspraken doen voor een goede aanpak van overvloedig menstruatieverlies.

- Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000154.

noot 40

Deze systematische review includeerde 7 RCT's met in totaal 500 vrouwen. Behandeling met combinatiepillen versnelt het verdwijnen van de functionele ovariële cysten niet. Dit geldt zowel voor spontaan ontstane cysten als deze na ovulatie-inductie. De meeste cysten verdwijnen spontaan na enkele cycli. Andere cysten zijn pathologisch en vragen verder onderzoek.

- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006134.

noot 41

Risico op kanker

Een groot cohortonderzoek in de eerste lijn (n=46 000 vrouwen) dat reeds in 1968 van start ging, onderzocht of gebruiksters van hormonale anticonceptie een lager risico op kanker hebben dan niet-gebruiksters. Britse huisartsen selecteerden twee groepen vrouwen die onderling vergelijkbaar waren qua leeftijd, rookgedrag, sociaal-economische achtergrond, pariteit en medische voorgeschiedenis. Het onderzoek liep voor de huisartsen tot 1996, en tot 2004 werd ongeveer 75% van de deelnemers medisch gevolgd via de NHS-gegevens. Er werden dus twee groepen gevolgd: een 'hoofdgroep' tot 2004 en een 'huisartsengroep' tot 1996. In hetzelfde cohort werd ook naar de uitkomstmaat 'mortaliteit' gekeken. Globaal leidde het gebruik van orale contraceptiemiddelen tot een statisch significante globale reductie op kanker met 12% (adjusted RR 0,88; 95%-BI: 0,83-0,94). Het gebruik van orale anticonceptiva was ook niet geassocieerd met een toename van de mortaliteit (adjusted RR 0,88; 95%-BI: 0,82-0,93). De risico-batenbalans varieert echter sterk volgens de ziekte en het gebruikspatroon.

- Hannaford 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.
- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.

noot 42

Risico op cardiovasculaire aandoeningen

Uit een analyse van de gegevens van het onderzoek van de Royal College of General Practitioners bleek het risico op myocardinfarct toe te nemen als pilgebruiksters 15 of meer sigaretten per dag rookten: RR 20,8 (95%-BI: 5,2-83,1) versus 4,3 (95%-BI: 2,6-6,9) bij alleen roken en 1,8 (95%-BI: 0,9-3,6) bij alleen pilgebruik (absolute risico's werden niet vermeld).

- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.

Een meta-analyse van 19 case-controlonderzoeken en 4 cohortonderzoeken onderzocht het risico op acuut myocardinfarct bij pilgebruiksters. Huidig gebruik gaf een significant hoger risico dan geen gebruik (OR 2,48; 95%-BI: 1,91-3,22). Er was geen verhoogd risico meer bij gebruik in het verleden. Er gebeurden diverse subgroepenanalyses. De derdegeneratiepil gaf geen verhoogd risico (OR 1,27; 95%-BI: 0,96-1,67). Het risico is dosisafhankelijk. In de drie groepen (≥ 50 µg, 30-49 µg en 20 µg) was het risico respectievelijk OR 3,62 en OR 1,97 en OR 0,92. De combinatie pilgebruik en roken gaf een verhoogd risico op myocardinfarct in vergelijking met niet-pilgebruiksters die niet rookten (OR 9,52; 95%-BI: 5,41-16,72), net als de combinatie pilgebruik en hypertensie in vergelijking met niet-pilgebruiksters zonder hypertensie (OR 9,30; 95%-BI: 3,89-22,23), en de combinatie pilgebruik en hypercholesterolemie in vergelijking met niet-pilgebruiksters zonder hypercholesterolemie (OR 9,90; 95%-BI: 1,83-53,53). Er zijn geen gegevens bekend over de vergelijking met niet-pilgebruiksters met een risicofactor voor hart- en vaatziekten. In twee dwarsdoorsnedeonderzoeken was de bloeddruk significant hoger bij hypertensieve pilgebruiksters dan bij vrouwen met hypertensie die de pil niet gebruikten (gemiddeld 7-8 mm Hg diastolisch of systolisch).

- Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-7.

In de systematische review van Curtis et al. bleek in 4 case-controlonderzoeken een groter risico op acuut myocardinfarct bij hypertensieve pilgebruiksters dan bij normotensieve niet-pilgebruiksters. Twee van deze onderzoeken gaven echter een klein verschil aan in het risico op myocardinfarct bij hypertensieve pilgebruiksters en hypertensieve niet-pilgebruiksters.

- Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-88.

Uit een groot case-controlonderzoek van de WHO met 368 gevallen en 941 controles bleek dat bloeddrukcontrole bij pilgebruiksters het risico op myocardinfarct deed dalen. Het absolute risico op myocardinfarct is bij jonge vrouwen zeer laag: de incidentie bedroeg bij vrouwen jonger dan 35 jaar 0,83 per 1 miljoen niet-rokende niet-pilgebruiksters per jaar, 3,56 bij niet-rokende pilgebruiksters, 7,78 bij rokende niet-pilgebruiksters en 42,7 (!) bij pilgebruiksters. Het attributieve risico door pilgebruik bedroeg bij niet-rooksters 2,73 en bij rooksters 34,9 per 1 miljoen vrouwen per jaar. Dit betekent dat, om drie myocardinfarcten per jaar te voorkomen, de bloeddruk bij 100 000 (niet-rokende) tot 1 miljoen (rokende) vrouwen zou moeten worden gecontroleerd. Bij rokende vrouwen ouder dan 35 jaar wordt het mogelijk wel interessant om de bloeddruk te controleren, hoewel stoppen met roken effectiever is om de risico's te verminderen. Het attributieve risico door pilgebruik is bij hen namelijk 396 per 1 miljoen vrouwen per jaar, vergeleken met 31 bij niet-rokende vrouwen.

- WHO Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-9.

In een case-controlonderzoek van de Transnational Research Group met 182 gevallen en 635 controles, was het risico op myocardinfarct verhoogd bij pilgebruiksters (tweede generatiepil OR 2,96; 95%-BI: 1,54-5,66). Roken, diabetes mellitus, hypertensie en verhoogd cholesterol zijn belangrijke onafhankelijke risicofactoren. Gegevens over bloeddrukcontrole voorafgaand aan het voorschrift waren alleen bekend voor huidige gebruikers en konden dus niet voldoende nauwkeurig berekend worden.

- Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, et al. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception* 1997;56:129-40.

Een Zweeds prospectief cohortonderzoek bij 48 321 vrouwen (30-49 jaar) met een gemiddelde follow-up van elf jaar toonde geen verhoogd risico op myocardinfarct bij huidige of ooit pilgebruiksters ten opzichte van vrouwen die nooit hormonale anticonceptie hadden gebruikt (respectievelijk RR 0,7; 95%-BI: 0,40-1,2 en RR 1,0; 95%-BI: 0,7-1,4).

- 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.

noot 43

- World Health Organization (WHO). WHO Collaborative Study of cardiovascular disease and sex steroid hormone contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraception: results of an international, multi centre, case-control study. *Lancet* 1996;348:498-505.
- World Health Organization (WHO). WHO Collaborative Study of cardiovascular disease and sex steroid hormone contraception. Haemorrhagic overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 346: 505-10.

noot 44

Cervixkanker

In de studie van Schmeink et al. blijkt dat wanneer vrouwen langer dan 5 jaar hormonale anticonceptie gebruikten er een hoger risico was op cervixcarcinoom (RR 2,73; 95%-BI: 1,61-4,61) en op maligniteit van het centrale zenuwstelsel of hypofyse (RR 5,51; 95%-BI: 1,38-22,05). Bij langdurig gebruik echter was er een lager risico op ovariumcarcinoom (RR 0,38; 95%-BI: 0,16-0,88).

- Schmeink CE, Lenselink CH, Bekkers RL. Use of oral contraceptives and increased risk of cervical cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152: 1717-8.

In een meta-analyse van Appleby et al. van 24 onderzoeken met 16 573 vrouwen met cervixcarcinoom (invasief, CIN3/ca in situ) versus 35 509 controles werden de data geheranalyseerd. Gebruik van orale contraceptiva verhoogde het relatieve risico op cervixcarcinoom (RR van 1,90 voor 5 jaar of meer gebruik vs. niet-gebruik; 95%-BI: 1,69-2,13). Het risico daalde na stoppen van de orale anticonceptie en lag na 10 jaar op hetzelfde niveau als bij niet-gebruiksters. Hetzelfde patroon was te herkennen bij vrouwen die positief testen op HPV. Tien jaar gebruik vanaf de leeftijd van 20 à 30 jaar doet de cumulatieve incidentie van invasief cervixcarcinoom toenemen rond de leeftijd van 50 jaar van 3,8 tot 4,5 per 1000 vrouwen in de westerse wereld. Zoals in elk cohortonderzoek zijn er mogelijke vertekende factoren zoals de indicatie voor een uitstrijkje, de HPV-status, waarvan de betekenis en de invloed op de resultaten niet helemaal duidelijk is.

- Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. 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.

Uit de cohortstudie van Hannaford et al. in het VK blijkt dat het risico op cervixcarcinoom en de mortaliteit ten gevolge van cervixcarcinoom groter zijn bij pilgebruiksters (respectievelijk RR 1,33; 95%-BI: 0,92-1,94 en RR 1,34; 95%-BI: 0,74-2,44).

- Hannaford 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.
- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.

Borstkanker

Het gebruik van hormonale orale anticonceptie was in de studie van Kahlenborn et al. geassocieerd met een verhoogd risico op premenopauzale borstkanker (OR 1,19; 95%-BI: 1,09-1,29). Het anticonceptiegebruik was geassocieerd met borstkanker bij zowel para (OR 1,29; 95%-BI: 1,20-1,40) als bij nullipara (OR 1,24; 95%-BI: 0,92-1,67). Bij para was de associatie sterker wanneer het gebruik van hormonale anticonceptie begon voor de eerste uitgedragen zwangerschap (OR 1,44; 95%-BI: 1,28-1,62) dan daarna (OR 1,15; 95%-BI: 1,06-1,26).

- Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-302.

Uit de cohortstudie van Hannaford et al. in het VK blijkt dat het risico op borstcarcinoom groter is bij pilgebruiksters (1,22; 95%-BI: 0,97-1,52), maar dat de mortaliteit ten gevolge van borstcarcinoom kleiner is (RR 0,90; 95%-BI: 0,74-1,08).

- Hannaford 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.
- Hannaford Ph, Iversen L, Macfarlane T, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.

noot 45

Veneuze trombo-embolie

- Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-Top Guideline N° 40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.

In een groot Deens cohortonderzoek werden 10 400 000 vrouwenjaren geregistreerd. Er kwamen 4213 events van veneuze trombose voor waarvan 2045 bij actuele COC-gebruiksters. De analyse betrof 3,4 miljoen vrouwenjaren pilgebruik, 2,3 miljoen vrouwenjaren ooit pilgebruik en 4,8 miljoen vrouwenjaren nooit-pilgebruik. Vertekende factoren waarvoor werd gecorrigeerd, zijn medicatie voor hart- en vaatziekten, duur van gebruik, leeftijd en opleidingsniveau. Gegevens over BMI en familiale anamnese ontbraken. Bij niet-gebruiksters bedroeg het risico op trombose 3,01 per 10 000 vrouwenjaren. Bij huidige pilgebruiksters (alle soorten) bedroeg dit 6,29. Risico op trombose was ook afhankelijk van de leeftijd: bij jonge vrouwen tussen 15-19 jaar bedroeg dit 1,84 per 10 000 vrouwenjaren en bij vrouwen tussen 45-49 jaar 6,39 per 10 000 vrouwenjaren. Bij pillen met 30-40 µg oestrogeen is er een onderverdeling per soort progestageen en het risico op trombose. De pil met norethisteron en levonorgestrel hadden het laagste risico (<1 jaar gebruik: respectievelijk rate ratio 2,81; 95%-BI: 1,66-4,77 en 1,91; 95%-BI: 1,31-2,79). Ook in dit onderzoek gaven andere progestagenen hogere risico's, vooral in het eerste gebruiksjaar: norgestimaat (3,37), gestogeen (4,38), desogestrel (5,58), cyproteronacetaat (6,68) en drospirenolone (7,90). Na het eerste jaar daalt dit risico, maar blijft wel significant hoger. Na correctie voor gebruiksduur was de rate ratio, in vergelijking met de pil met levonorgestrel, 0,98 voor norethisteron (95%-BI: 0,71-1,37), 1,19 voor norgestimaat (95%-BI: 0,96-1,47), 1,82 voor desogestrel (95%-BI: 1,49-2,22), 1,86 voor gestodeen (95%-BI: 1,59-2,18), 1,64 voor drospirenolone (95%-BI: 1,27-2,10) en 1,88 voor cyproteronacetaat (95%-BI: 1,47-2,24). Pillen met 20 µg oestrogeen geven een lagere kans op trombose, maar dit werd alleen onderzocht in combinatie met desogestrel en gestogeen. De risico's zijn overigens nog hoger dan met 30 µg levonorgestrel en norethisteron.

- Lidegaard Ø, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

In een Zweeds retrospectief casecontrolonderzoek bij vrouwen (15-44 jaar) tussen 1991-2000 lag de incidentiegraad voor niet-pilgebruiksters op 1,2 per 100 000 vrouwen. Voor alle pilgebruiksters bedroeg dat 36 per 100 000 vrouwen. Voor derdegeneratiepillen lag de incidentiegraad hoger dan voor andere pillen (respectievelijk 64 en 27 per 100 000 vrouwen). Voor zwangeren bedroeg de incidentie 59 per 100 000 vrouwen. Bij ruim de helft van de pilgebruiksters met trombose (n=43) was er sprake van een relatieve contra-indicatie, zoals onder andere in geval van recente ingreep zonder profylaxe, immobilisatie en BMI ≥35. Bij 31 vrouwen bij wie laboratoriumonderzoek werd uitgevoerd, bleek ongeveer een derde stollingsstoornissen te vertonen, vooral APC-resistentie, factor V Leiden en lupus.

- Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:674-81.

Een onderzoek uitgevoerd in de Verenigde Staten en gesponsord door de farmaceutische industrie, onderzocht in de periode 2000-2005 het tromboserisico bij pilgebruik met norgestimaat en desogestrel, in vergelijking met levonorgestrel. Hiervoor werden de gegevens uit een dataset van verzekeraars geraadpleegd. Er werden 281 vrouwen met een nieuw gediagnosticeerde diepveneuze trombose of longembolie geïnccludeerd en 1055 controles. De pil met desogestrel gaf een significant hoger risico op veneuze trombo-embolie in vergelijking met levonorgestrel; norgestimaat daarentegen niet (respectievelijk OR 1,7; 95%-BI: 1,2-2,4 en OR 1,1; 95%-BI: 0,8-1,5).

- Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006;73:566-70.

In de case-controlstudie van Hylckama et al. maakte 72,4% van de 1524 patiënten (18-50 jaar) een trombose door, tegenover 37,4% in de controlegroep (n=1760). Huidig gebruik van orale anticonceptie gaf een verhoogd risico op veneuze trombose (OR 5,0; 95%-BI: 4,2-5,8), ook na correctie voor roken en BMI (OR 5,4; 95%-BI: 4,5-6,4). In de eerste drie maanden was het risico het grootst (OR 12,6; 95%-BI: 7,1-22,4). Het risico op veneuze trombose is onderverdeeld per type progestageen. Zo geeft de pil met levonorgestrel en norethisteron de relatief laagste kans op trombose (respectievelijk OR 3,6; 95%-BI: 2,9-4,6 en OR 3,9; 95%-BI: 1,4-10,6). Andere progestagenen geven een hoger risico op trombose: desogestrel (OR 5,6), lynestrenol (OR 5,6), norgestimaat (OR 5,9), drospirenon (OR 6,3), cyproteronacetaat (OR 6,8) en desogestrel (OR 7,3).

Ten opzichte van de pil met levonorgestrel was er een significant verhoogd risico op trombose bij pillen met gestoegen (OR 1,6; 95%-BI: 1,0-2,4), desogestrel (OR 2,0; 95%-BI: 1,4-2,8) en cyproteronacetaat (OR 2,0; 95%-BI: 1,3-3,0). De pil met drospirenon gaf een niet-significant risico (OR 1,7; 95% 0,7-3,9). Pillen met 20 µg estradiol gaven een lager risico op trombose en pillen met 50 µg een verhoogde kans (gecorrigeerd voor leeftijd en duur van gebruik).

- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;1339:b2921.

Volgens Parkin et al. is het huidige gebruik van combinatiepreparaten met drospirenon geassocieerd met een drievoudige stijging op idiopathische niet-fatale veneuze trombo-embolie. Het absoluut risico blijft echter laag. De ruwe incidentie bedraagt respectievelijk 23,0 (95%-BI: 13,4-36,9) en 9,1 (95%-BI: 6,6-12,2) per 100 000 vrouwenjaren bij gebruiksters van combinatiepreparaten met drospirenon en levonorgestrel.

- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:d2139.

Volgens Jick et al. is het huidige gebruik van combinatiepreparaten met drospirenon geassocieerd met een tweevoudige stijging op idiopathische niet-fatale veneuze trombo-embolie. Het absoluut risico blijft echter laag. De ruwe incidentie bedraagt respectievelijk 30,8 (95%-BI: 25,6-36,8) en 12,5 (95%-BI: 9,61-15,9) per 100 000 vrouwenjaren bij gebruiksters van combinatiepreparaten met drospirenon en levonorgestrel.

- Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;342:d2151.

Dinger et al. vonden in een non-inferioriteitsstudie van drospirenon ten opzichte van andere combinatiepreparaten geen duidelijk verschil.

- Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-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.

noot 46

- Drug interactions with hormonal contraception. FFPRHC Guidance. 2011: www.fsrh.org/pdfs/CEUguidancedruginteractions-hormonal.pdf
- Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83: 16-29.

De enzyminducerende anti-epileptica (AED) kunnen de activiteit van verschillende cytochroom P450 iso-enzymen verhogen, waardoor het levermetabolisme van hormonale anticonceptiemiddelen versnelt. Het gevolg van deze geneesmiddeleninteractie is een mogelijke reductie van de betrouwbaarheid van het anticonceptiemiddel, voornamelijk in het geval van lage dosis EE-OC, en dus een verhoogd risico op ongewenste zwangerschap. Daarom kan het noodzakelijk zijn de dosis EE op te drijven tot boven 50 µg wanneer gelijktijdig met een combinatiepil enzyminducerende anti-epileptica worden gebruikt.

- Patsalos PN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions: principles and interpretative pitfalls. *Epileptologia* 1998;6:9-19.
- Mather GG, Levy RH. Anticonvulsants. In: Levy RH, Thumme IKE, Trager WF, et al. (eds). *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:217-32.

- Pimentel J. Current issues on epileptic women. *Curr Pharm Des* 2000;6: 865-72.

Uit de tot nu toe beschikbare gegevens over de anti-epileptica van de tweede generatie blijkt dat deze middelen minder interacties zouden vertonen met orale anticonceptiva. Er wordt vermeld dat gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, tiagabine en vigabatrine gelijktijdig kunnen toegediend worden met orale anticonceptiva zonder risico op verminderte betrouwbaarheid van de orale anticonceptie.

- Giuliano RA, Hiersemenzel E, Baltes E, et al. Influence of a new antiepileptic drug (levetiracetam, UCB L059) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral contraceptives. *Epilepsia* 1996;37:90.
- Wilbur K, Ensom MHH. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clin Pharmacokin* 2000;38:355-65.

Hoewel het juiste mechanisme van het effect van topiramaat op EE niet gekend is, lijkt de inductie van CYP3A4 niet van toepassing. Er is nu onvoldoende evidentie over zonisamide en OC. Daarom dient men met deze combinatie van geneesmiddelen omzichtig om te springen om ongewenste zwangerschappen te voorkomen.

- Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S61-5.
- Wilbur K, Ensom MHH. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clin Pharmacokin* 2000;38:355-65.

Vrouwen die deze anti-epileptica nemen en niet opteren voor een andere vorm van anticonceptie worden geadviseerd een barrièremethode bij te gebruiken.

- Connolly TJ, Zuckerman AL. Contraception in the patient with liver disease. *Semin Perinatol* 1998;22:178-82.

noot 47

Rifampicine werkt leverinducerend via het cytochroom P450 én via het P-glycoproteïne transportsysteem, wat resulteert in talloze klinisch belangrijke interacties. De studies zijn echter zwak van kwaliteit.

- Baciewicz AM, Self TH. Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1984;144:1667-7.
- Baciewicz AM, Self TH, Bekemeyer WB. Update on rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1987;147:565-8.
- Borchert SM, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin drug interactions II. *Arch Intern Med* 1992;152:711-6.
- Strayhorn VA, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin drug interactions III. *Arch Intern Med* 1997;157:2453-8.
- Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, et al. Rifampin and rifabutin drug interactions. *Arch Intern Med* 2002;162:985-92.

noot 48

De enorme toename in gebruik van plantaardige geneesmiddelen, waaronder sint-janskruid, betekent dat veel meer patiënten, die eventueel ook conventionele geneesmiddelen gebruiken, blootgesteld worden aan mogelijke interacties. Vaak wordt het gebruik van plantaardige middelen ook niet gemeld aan de arts, zodat vaak niet geweten is wie deze middelen gebruiken en waarom. Vele mensen beschouwen deze middelen als natuurlijk en veilig. Het informeren van gebruikers en gezondheidsverleners over mogelijke geneesmiddeleninteracties met deze producten is daarom noodzakelijk.

Sint-janskruid

Klinische studies tonen aan dat sint-janskruid (via cytochroom P450 en/of het P-glycoproteïne transportsysteem) de stofwisseling van andere geneesmiddelen, waaronder hormonale anticonceptiemiddelen, versnelt. Deze studies zijn echter van zwakke kwaliteit.

Vele interacties tussen plantaardige geneesmiddelen en conventionele geneesmiddelen zijn goed gedocumenteerd. De juiste toedracht van deze interacties is onzeker, maar toch zijn er verschillende, waaronder deze met sint-janskruid, die ernstige klinische gevolgen kunnen hebben. Zo suggereren enkele studies dat inductie van de CYP P450 3A4-activiteit door sint-janskruid een serieuze impact heeft op de werkzaamheid van tal van geneesmiddelen, aangezien minstens de helft van alle geneesmiddelen op de markt op deze manier worden gemetaboliseerd.

- Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Effect of St. John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500-4.

- Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:525-35.

De geneesmiddeleninteracties met sint-janskruid en orale anticonceptiva worden toegeschreven aan de inductie van CYP3A4. Nochtans werden er in een 'preliminary interaction'-studie geen verschillen waargenomen in EE-bloedconcentratie bij gebruik van sint-janskruid.

- Kaufeler R, Meier B, Brattstrom A. Berlin: October 2001. Ze 117 – Clinical efficacy and safety. Abstract Book Symposium Phyto-Pharmaka VII Research and Clinical Applications; pp. 12–13.

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat deze geneesmiddeleninteractie meer optreedt met bepaalde orale anticonceptiva, zoals de POP's. Sinds december 2001 registreerde het Yellow Card Scheme in het Verenigd Koninkrijk 7 en in Zweden 2 ongeplande zwangerschappen als mogelijk gevolg van de interactie met sint-janskruid. Het betrof allemaal vrouwen die geen doorbraakbloedingen hadden gehad en die minstens 7 maanden orale voorbehoedsmiddelen gebruikten alvorens met sint-janskruid te starten.

- Henderson L, Yue QY, Bergquist C, et al. St John's Wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:349–56.

noot 49

Niet-leverenzyminducerende antibiotica geven een tijdelijke daling van de darmbacteriën en inhiberen aldus de enterohepatische cyclus van ethinylestradiol. Drie weken na de start van de antibiotica herstelt de darmflora weer. De meeste studies zijn echter kort van duur en onderzoeken dus enkel de effecten in de eerste weken. Antibiotica beïnvloeden de werking van progestagenen niet, aangezien de metabolieten inactief zijn.

noot 50

De Cochrane review van Gallo et al. bespreekt 20 studies (n=11 392) die verschillende anticonceptiepillen met elkaar vergeleken. De grootte van de onderzoekspopulaties varieerde van 20 tot 2894. De gebruiksduur bedroeg 3–24 maanden. In de onderzoeken waren alle pillen even werkzaam wat de anticonceptieve werking betreft. In vijf van de zes vergelijkingen was er geen verschil tussen de groepen met betrekking tot vroeg staken. Er was wel een verschil in bloedingsgerelateerde oorzaken voor vroeg staken. In de groep 20 µg ethinylestradiol én 150 µg desogestrel stopten meer vrouwen omwille van een onregelmatig bloedingspatroon dan in de groep met 30 µg ethinylestradiol met 150 µg desogestrel (OR 2,59; 95%-BI: 1,35–5,00). Vrouwen die 20 µg ethinylestradiol met 150 µg desogestrel gebruikten, stopten vaker met de pil omwille van metrorrhagie dan vrouwen die 30 µg ethinylestradiol met 75 µg desogestrel namen (OR 2,53; 95%-BI: 1,16–4,77).

Op vlak van bloedingspatroon waren er alleen onderzoeken die 20 µg ethinylestradiol en levonorgestrel met een driefasepil vergeleken. Daarbij was er geen verschil in amenorroe tussen beide groepen na drie maanden. Vrouwen die 20 µg ethinylestradiol en 150 µg desogestrel gebruikten, rapporteerden een meer onregelmatig bloedingspatroon dan vrouwen die 30 µg ethinylestradiol en 150 µg desogestrel namen (OR 1,56; 95%-BI: 1,10–2,20). Na drie maanden was de duur van het onregelmatig bloedingspatroon ook langer, na zes maanden was dit niet meer significant. Onttrekkingsbloedingen duurden ook langer in de sub-30-groep (OR 1,98; 95%-BI: 1,03–3,78).

In één studie (Akerlund et al.) werd in de groep met 20 µg ethinylestradiol met 150 µg desogestrel, ten opzichte van de groep met 30 µg ethinylestradiol en 150 µg desogestrel, meer hoofdpijn (OR 1,71; 95%-BI: 0,94–3,11), duizeligheid (OR 7,65; 95%-BI: 1,54–38,08), stemmingswisselingen (OR 1,93; 95%-BI: 1,05–3,56) en gewichtstoename (OR 2,46; 95%-BI: 1,04–5,84) gerapporteerd. In een ander onderzoek (Bruni) was er in de groep met 20 µg ethinylestradiol en 150 µg desogestrel minder mastopathie (OR 0,70; 95%-BI: 0,47–1,05) en minder duizeligheid (OR 0,40; 95%-BI: 0,17–0,93).

De grootte van de populaties was te klein om een verschil in werkzaamheid en veiligheid te vinden. Bij verschillende oestrogeendoseringen zijn verschillende progestativa gebruikt. Er zijn onderzoeken die bij lagere dosering meer follikelactiviteit laten zien en mogelijk escape-ovulatie. De pil vergeten in de eerste week verhoogt dus theoretisch het risico op zwangerschap. Vrouwen werden uit de onderzoeken gezet wanneer ze de pil niet zorgvuldig innamen. Dit kan aanleiding hebben gegeven tot vertekening van de resultaten. Het scoren van bloedingsproblemen gebeurde niet steeds op dezelfde manier, wat de vergelijkbaarheid vermindert. Er was meer vroege uitval bij de groep met 20 µg oestrogeen,

maar de exacte reden werd niet opgegeven. In enkele onderzoeken was er een hoge uitval, en de meeste onderzoeken waren gesponsord door de farmaceutische industrie.

Besluit: er zijn onvoldoende gegevens om met zekerheid te kunnen stellen dat, voor wat de anticonceptieve werking en zeldzame bijwerkingen betreft, pillen met 20 µg oestrogeen vergelijkbaar zijn met de pillen met meer dan 20 µg oestrogeen. In deze review werd geen verschil gevonden in anticonceptieve werking. Men vergeleek veel verschillende soorten pillen met verschillende doseringen oestrogenen en progestagenen, waardoor het niet mogelijk is om goede vergelijkingen te maken. De pillen met 20 µg oestrogeen gaven wel meer verstoringen in het bloedingspatroon, maar het is nog onduidelijk wat het aandeel van de progestagenen hierin is. Gegevens over zeldzame bijwerkingen (trombose, maligniteit) ontbreken.

Overweging: de trend is dat vrouwen (en artsen) een anticonceptiepillen willen met zo min mogelijk bijwerkingen. Op grond van bovenstaand onderzoek is er geen goede onderbouwde reden om een pil met 20 µg oestrogeen aan te raden of te ontraden. De vrouw dient er op gewezen te worden dat de sub-30-pil mogelijk een meer onregelmatig bloedingspatroon kan geven, zeker de eerste maanden. Ook is er theoretisch meer kans op zwangerschap, als ze in de eerste week een pil vergeet. De keuze voor een pil met 20 µg oestrogeen is erg afhankelijk van de wensen en eerdere ervaringen van de vrouw.

- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al. 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD003989.

noot 51

Vaginale ring

De werkzaamheid van de vaginale ring is vergelijkbaar met die van de pil. In de Cochrane review van Lopez et al. worden gecontroleerde onderzoeken besproken die de vaginale ring vergeleken met orale anticonceptie. De vaginale ring (etonorgestrel 120 µg en ethinylestradiol 15 µg) versus orale anticonceptie (levonorgestrel 150 µg en ethinylestradiol 30 µg) gaf in één kwalitatief goed gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (n=1030, 13 cycli) (Oddson) en in één kwalitatief meer beperkt gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (n=85,6) (Duijkers) een vergelijkbare werkzaamheid van beide producten op vlak van aantal zwangerschappen per vrouw (OR 1,01; 95%-BI: 0,29–3,51). Er was geen verschil in staken van de pil over het algemeen of vanwege bijwerkingen (respectievelijk OR 1,06; 95%-BI: 0,81–1,38 en OR 1,33; 95%-BI: 0,89–2,00). Er was geen verschil in optreden van systemische bijwerkingen (misselijkheid, mastopathie, buikpijn, hoofdpijn, gewichtstoename), maar wel wat vaginitis en genitale jeuk betreft (respectievelijk OR 2,84; 95%-BI: 1,34–6,01 en OR 4,58; 95%-BI: 1,4–18,41) en dit in het nadeel van de vaginale ring.

In het onderzoek van Oddson et al. waren er na 6 maanden minder doorbraakbloedingen bij de ringgebruiksters (OR 0,22; 95%-BI: 0,05–0,88). Na 13 maanden was dit verschil niet meer significant (OR 0,15; 95%-BI: 0,01–2,45).

Belangrijke relevante beperkingen in beide onderzoeken zijn het hoge uitvalspercentage (Oddson 32% en Duijkers 19%) en de niet helemaal correct uitgevoerde intention-to-treatanalyse. Bij Duijkers was er overigens geen blindering van randomisatie.

- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b;3:CD003552.

Pleister

De werkzaamheid van de pleister is vergelijkbaar met die van de pil.

In de Cochrane review van Lopez et al. worden gecontroleerde onderzoeken besproken die de pleister vergeleken met orale anticonceptie. In vier onderzoeken wordt de pleister (norgestromine 150 µg en ethinylestradiol 20 µg) versus orale anticonceptie vergeleken met verschillende preparaten. Het aantal zwangerschappen bij pleistergebruiksters is vergelijkbaar met dat bij pilgebruiksters (zwangerschap per cyclus: OR 0,57; 95%-BI: 0,18–1,77). Pleistergebruik werd gestaakt in het algemeen en vanwege bijwerkingen (respectievelijk OR 1,59; 95%-BI: 1,26–2,00 en OR 2,28; 95%-BI: 1,61–3,25). Pleistergebruiksters hadden meer klachten van mastopathie en dysmenorroe (respectievelijk OR 3,09; 95%-BI: 2,26–4,22 en OR 1,43; 95%-BI: 1,03–1,99) en hadden ook meer last van misselijkheid en braken. Twee onderzoeken vonden een betere therapietrouw bij pleistergebruiksters. Eén onderzoek vergeleek de pleister met standaardbehandeling.

Wegens beperkingen in de onderzoeken (beperkte duur, kleine onderzoekspopulatie, niet gerapporteerde blindering van de onderzoeker, gedeeltelijk correct uitgevoerde intention-to-treatanalyse, aanzienlijke uitval) is de bewijskracht matig om te stellen dat de werkzaamheid van de pleister, wat preventie van zwangerschap betreft, overeenkomt met die van de pil. Gebruiksters van de vaginale ring lijken eerder te stoppen dan pilgebruiksters, maar vertonen mogelijk een betere therapietrouw. Het gebruik van de pleister geeft meer klachten van mastopathie en dysmenorroe.

Besluit: de werkgroep beveelt orale anticonceptie aan als eerste keus. Indien een vrouw een andere vorm van anticonceptie wenst, is de pleister een veilige optie op vlak van vergelijkbare kans op zwangerschap. De pleister is ruim vijfmaal duurder dan de pil. Men dient met de vrouw de mogelijke bijwerkingen te bespreken.

- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b;(3):CD003552.

Er is een verhoogd risico op diepveneuze trombose bij het gebruik van de pleister, maar er is geen zekerheid over het RR in vergelijking met COC's. Het RR op diepveneuze trombose geassocieerd met de vaginale ring is onbekend.

- Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Am J Obstet Gynecol* 2007;199: 339-46.
- Jick S, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptive containing norgestimate and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007;76:4-7.
- Faculty of Sexual and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. New Product Review: Combined Vaginal Ring (NuvaRing®). 2009. www.fsrh.org/pdfs/NuvaRingProductReview240309.pdf [geraadpleegd 16 februari 2010].

noot 52

20 µg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon (24+4 methode)

In een door de fabrikant gesponsord dubbelblind onderzoek bij 104 gezonde vrouwen vond men in één behandelcyclus dat de variatie in de endogene estradiolconcentratie lager was bij de 24+4-combinatie dan bij combinaties die gedurende drie weken worden genomen. Een betere anticonceptieve werkzaamheid op de Pearl-Index is niet aangetoond. Langetermijnonderzoek ontbreekt.

Slechts één onderzoek van beperkte kwaliteit vergelijkt bifasische met monofasische preparaten. De onderzoekers includeerden 533 cycli van de bifasische pil (35 µg ethinylestradiol en 500 µg moethindrone puls) gedurende 10 dagen gevolgd door 11 dagen 30 µg ethinylestradiol en 1000 µg moethindrone puls en 481 cycli van een monofasische pil (1500 µg norethindronacetate plus 30 µg ethinylestradiol dagelijks). De studie vond in de groepen geen significante verschillen in intermenstruele bloeding, amenorroe en uitval ten gevolge van onregelmatige bloedingen. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om uit deze beperkte studie conclusies te trekken. Vermits er op dit ogenblik geen duidelijke meerwaarde bestaat voor het gebruik van bifasische pillen, genieten de monofasische pillen nog steeds de voorkeur.

- Klippling C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008;78:16-25.
- Estradiol + dienogest (QLAIRA®) Contraception orale : l'estradiol n'est pas un progrès. *Rev Prescrire* 2009;29:890-2.
- Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009;80:436-44.

Slechts twee trials van beperkte kwaliteit konden in de Cochrane review van Van Vliet et al. opgenomen worden. Een studie vergeleek twee bifasische pillen en één trifasische pil, elk met levonorgestrel en ethinylestradiol. De uitval ten gevolge van medische problemen was dezelfde met de drie pillen. Een andere trial vergeleek een bifasische pil met norethindrone (Ortho 10/11) met een trifasische pil met levonorgestrel en met een andere met norethindrone. De bifasische pil had een slechtere cycluscontrole dan de trifasische met levonorgestrel. De OR voor cycli met onregelmatige bloedingen was 1,70 (95%-BI: 1,29-2,24) voor de bifasische pil, in vergelijking met de trifasische met levonorgestrel. De OR voor de cycli zonder onttrekkingsbloeding bedroeg 6,48 (95%-BI: 3,13-13,39). De resultaten

voor de trifasische pil met norethindrone waren vergelijkbaar met deze van de bifasische pil. De auteurs besluiten dat het moeilijk is om uit deze onderzoeken conclusies te trekken (wegens hoge uitval), maar dat de keuze van het progestageen mogelijk belangrijker is dan het type van het fasisch regime.

- Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, et al. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD002032.

noot 53

Seksueel actieve adolescenten consequent en correct anticonceptie leren gebruiken is een doeltreffende manier om ongeplande zwangerschappen te voorkomen. Het gebruik van zeer effectieve langwerkende omkeerbare methoden, zoals subdermale implantaten, ligt laag. Pil en condoom, de meest gebruikte voorbehoedsmiddelen door jongeren, zijn niet de beste methoden. Veranderingen in seksueel gedrag bij adolescenten, zoals een toename van het aantal seksuele partners, leidt tot een stijging van seksueel overdraagbare aandoeningen. Het is niet billijk om geen anticonceptie te geven uitsluitend op grond van leeftijd. Jongeren moeten goed worden begeleid op het gebied van voor- en nadelen van elke anticonceptiemethode, zodat ze een weloverwogen keuze kunnen maken. De meeste klinische gegevens over gebruik van anticonceptie komen uit studies met 'oudere' vrouwen. Er is weinig onderzoek verricht naar contraceptiegebruik bij adolescenten.

- French RS, Cowan FM. Contraception for adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:233-47.

Tijdens de eerste 12 maanden gebruik is er bij jongeren onder de 20 jaar een faalpercentage van 16% in vergelijking met oudere vrouwen boven de 30 jaar (8%). Langwerkende preparaten zoals een IUD dienen dus zeker voorgesteld te worden. Het is een goedkopere optie, met doorgaans een betere therapietrouw.

- Long-acting reversible contraception (CG30). NICE Guidance, 2005. www.nice.org.uk/nicemedia/live/10974/29909/29909.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012].
- Vaughan B, Trussell J, Kost K, et al. Discontinuation and resumption of contraceptive use: results from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception* 2008;78:271-83.
- Lakha F, Glasier A. Continuation rates of Implanon in the UK: data from an observational study in a clinical setting. *Contraception* 2006;74:287-9.
- Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a north-east London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:39-46.
- Smith A, Reuter S. An assessment of the use of Implanon in three community services. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28:193-6.
- Cheung E, Free C. Factors influencing young women's decision making regarding hormonal contraceptives: a qualitative study. *Contraception* 2005;71:426-31.

noot 54

Gebbie AE, Hardman SM. Contraception in the perimenopause—old and new. *Menopause Int* 2010;16:33-7.

- www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 55

Hardman SM, Gebbie AE. Hormonal contraceptive regimens in the perimenopause. *Maturitas* 2009;63:204-12.

- Kailas NA, Sifakis S, Koumantakis E. Contraception during perimenopause. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10:19-25.

noot 56

Venous thromboembolism and hormonal contraception. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2004: 13 p. www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidancePostnatal09.pdf [geraadpleegd op 25-06-2011]

noot 57

Hormoonconcentratie in de moedermelk bij gebruik van combinatiepreparaten is vergelijkbaar met concentraties tijdens ovulatoire cycli. Theoretisch geeft een combinatiepreparaat postpartum een hoger risico op trombose.

- Contraceptive choices for breastfeeding women. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:181-9. www.fsrh.org/pdfs/archive/breastfeeding04.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]
- Postnatal sexual and reproductive health. FSRH Guidance, 2009. www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidancePostnatal09.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

De Cochrane review van Truitt (5 onderzoeken, n=491) onderzocht het effect van combinatiepreparaten en preparaten met alleen progestageen op borstvoeding. Twee onderzoeken, die het effect van combinatiepreparaten vs. placebo onderzochten, gaven tegenstrijdige resultaten. Een onderzoek die het effect van een preparaat met alleen progestageen onderzocht, toonde geen effect op het melkvolume. In één onderzoek die het effect van combinatiepreparaten vs. preparaten met alleen progestageen onderzocht, verminderde het melkvolume bij gebruik van combinatiepreparaten. Gedurende de onderzoeksperiode (6-24 weken) nam het gemiddelde melkvolume bij gebruik van combinatiepreparaten af met 42% en bij gebruik van preparaten met alleen progestageen met 12%. Er waren geen significante verschillen tussen deze groepen wat de samenstelling van de melk of de groei van het kind betrof. Alle onderzoeken waren anderzijds van matige kwaliteit. Bovendien is het maar de vraag in hoeverre de meetmethode representatief is voor de werkelijke hoeveelheid gegeven melk.

- Truitt ST, Fraser AB, Gallo MF, et al. Combined hormonal versus non-hormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003988.

De systematische review van Kapp et al. onderzocht het effect van combinatiepreparaten op borstvoeding. Er werden 8 studies gevonden (4 RCT's en 4 observationele onderzoeken), alle zeer divers van opzet: gebruik van verschillende soorten pillen (30-50 µg oestrogeen) en uitkomstmaten, wisselende startmomenten (1-90 dagen postpartum). De resultaten waren bovendien inconsistent: in sommige onderzoeken was er een effect op de groei van het kind of staakten de vrouwen eerder met borstvoeding bij gebruik van een pil; andere toonden geen enkel effect op de duur van de borstvoeding of op de groei. Het is dus niet aangetoond dat combinatiepreparaten een effect hebben op borstvoeding en in welke mate. Over gebruik van de vaginale ring en de pleister bij borstvoeding zijn nog onvoldoende gegevens bekend.

- Kapp N, Curtis KM. Combined oral contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 2010b;82:10-6.

In een andere systematische review onderzochten Kapp et al. het effect van preparaten met alleen progestageen op borstvoeding. Er werden 43 artikelen geïncludeerd (5 RCT's en 38 observationele onderzoeken) die diverse methoden onderzochten (prikpil, implantatiestaafje en minipil). De onderzoeken waren vaak van matige kwaliteit. Methoden met alleen progestageen hadden geen nadelig effect op de hoeveelheid borstvoeding of groei van het kind.

- Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 2010a;82:17-37.

Besluit: preparaten met alleen progestageen hebben waarschijnlijk geen effect op het melkvolume en kunnen daarom geadviseerd worden aan vrouwen die borstvoeding geven. Het effect van combinatiepreparaten op borstvoeding is minder onderzocht. Mogelijk is er een nadelig effect op het melkvolume, maar de uitkomsten zijn niet consistent. Het is overigens onduidelijk in hoeverre dit effect klinisch relevant is. De groei van het kind wordt in ieder geval niet nadelig beïnvloed. Langetermijneffecten van beide methoden zijn onbekend.

noot 58

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de hoger vermelde contra-indicaties.

noot 59

Lopez et al. concludeerden in hun Cochrane review dat hormonale combinatiepreparaten geen invloed hebben op de botdichtheid, maar dat progesteron-depotpreparaten (injecties) de botdichtheid kunnen verminderen. Deze methode kan bij jongeren onder de 18 jaar gebruikt worden als er geen alternatieven zijn.

- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database System Rev* 2006;(4):CD006033.

noot 60

Een Cochrane review met onderzoeken van minimaal drie cycli vergeleek het effect op het gewicht van een combinatiepreparaat met een ander combinatiepreparaat of placebo; 47 onderzoeken (n=20 tot 5654) werden geïncludeerd. Drie vergeleken met placebo, de andere met onder

andere pleister, injecties en vaginale ring. De duur van de onderzoeken varieerde van drie maanden tot twee jaar.

Drie vergelijkingen (ethinylestradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg, ethinylestradiol 100 µg en pleister) met placebo toonden geen gewichtsverandering, maar 7 van de 78 vergelijkingen met een ander combinatiepreparaat toonden wel een groter verschil in gewichtstoename, tot 1,8 kg na twaalf maanden (ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 300 µg, cyclus 28 dagen versus cyclus 49 dagen). Het percentage vrouwen dat omwille van de gewichtstoename stopten, was eerder laag, en verschilde niet tussen de groepen. Er is geen dosis-responsrelatie aangetoond.

- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008a;CD003987.

Het prospectief onderzoek van Berenson et al. onderzocht gewichtstoename bij vrouwen (n=703) die ofwel orale anticonceptie met medroxyprogestageen (21 dagen 20 µg ethinylestradiol/150 µg desogestrel, 2 dagen placebo, 5 dagen 10 µg ethinylestradiol) namen, ofwel geen hormonale anticonceptie gebruikten (sterilisatie, condoom, abstinentie). Na drie jaar was, ten opzichte van de pilgroep en de controlegroep (p<0,01), het gewicht in de medroxyprogestageengroep significant toegenomen (5,1 kg), alsook het lichaamsvet (4,1 kg) en het percentage lichaamsvet (3,4%). Na twee jaar bedroeg de gewichtstoename 4,4 kg. In de pilgroep nam het gewicht niet meer toe dan in de controlegroep, respectievelijk 1,5 kg versus 2,1 kg na drie jaar. De vetmassa en het percentage lichaamsvet namen echter wel toe.

Deze studies vertonen anderzijds beperkingen: onvoldoende beschrijving van de randomisatie, niet allemaal dubbelblind, uitval, geen intention-to-treatanalyse. Er is dus matig wetenschappelijk bewijs dat orale anticonceptie nauwelijks effect heeft op het gewicht. Medroxyprogestageen geeft wel een gewichtstoename, die afhankelijk is van de gebruiksduur.

- Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:329-8.

Besluit: er zijn geen aanwijzingen dat orale anticonceptie het gewicht significant doet toenemen. De prikpil (medroxyprogestageen) geeft wel een significante matige gewichtstoename (5 kg na drie jaar), maar gezien zijn betrouwbaarheid is dit geen reden om de prikpil niet aan te raden. De vrouw dient wel te weten dat een gewichtstoename kan worden verwacht.

noot 61

Stemmingsveranderingen

Studies met hormonale combinatiepreparaten vonden geen verschil tussen pilgebruiksters en niet-gebruiksters (O'Connell et al. Duke et al.). Een studie vond stemmingsveranderingen bij slechts 9% jongeren (14-19 jaar), hoewel twee derde van hen er wel vermeldde (Rosenthal et al.). Premenstruele stemmingsveranderingen blijven grotendeels onveranderd bij pilgebruiksters, maar kunnen soms toenemen of afnemen.

- O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2009;75:299-304.
- Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception* 2007;75:27-31.
- Rosenthal SL, Cotton S, Ready JN, et al. Adolescents' attitudes and experiences regarding levonorgestrel 100 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:301-5.
- Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523-30.

Er is weinig goed onderzoek verricht naar het effect van de pil op het libido. De arts kan de vrouw zeggen dat er aanwijzingen zijn dat de vaginale ring en orale anticonceptie geen negatief hebben op de seksualiteit.

- Guida M, Di Spiezio SA, Bramante S, et al. Effects of two types of hormonal contraception--oral versus intravaginal--on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod* 2005;20:1100-6.

noot 62

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPresCombOralContJan06.pdf [laast geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 63

In een Cochrane review (6 onderzoeken, n=2077 vrouwen) vergeleken Edelmann et al. continu gebruik versus cyclisch gebruik van de pil. Op

vlak van bloedingspatroon waren er over het algemeen geen grote verschillen. Men sprak van spotting als vrouwen geen bescherming nodig hadden, van bloeding als dat wel nodig was. Het totale aantal bloedingsdagen (spotting en bloeding) was in één onderzoek (duur 12 maanden) niet significant, maar wel significant hoger ten opzichte van de groep 'continu gebruik' (WMD -14,3; 95%-BI: -17,7-11,0). Drie onderzoeken hanteerden patiënttevredenheid als uitkomstmaat, waarbij geen significante verschillen werden gevonden tussen beide groepen. Twee onderzoeken (n=25) onderzochten het endometrium; bij geen van de vrouwen was het endometrium verdikt.

Eén onderzoek was onduidelijk over de intention-to-treatanalyse en een ander onderzoek excludeerde patiënten uit de Pearl-indexberekeningen wanneer zij de pil niet goed hadden ingenomen. Het langetermijneffect op het endometrium is onbekend.

Besluit: op basis van deze review kunnen we geen uitspraken doen over veiligheid, zeldzame bijwerkingen en werkzaamheid. Er is op vlak van aantal bloedingsdagen geen groot verschil tussen beide methoden. Wel was er in de groep 'continu gebruik' meer spotting en minder bloedingen met nood aan bescherming.

- Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004695.
- Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:420-9.

noot 64

- World Health Organization (WHO). Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use (2nd ed). Geneva, Switzerland: WHO, 2005.

noot 65

Er werd tot op heden geen onderzoek verricht naar de controlefrequentie na opstart van een anticonceptiemiddel. In de geraadpleegde richtlijnen is er een breed gedragen consensus om een eerste controle voor te stellen na 3 maanden en nadien jaarlijks. Om de therapietrouw niet in gedrang te brengen, wordt steeds een afweging gemaakt tussen de nood aan controle en de toegang tot vervolgvoorschriften. De auteurs bespraken deze consensus en beslisten om deze over te nemen.

- Contraceptive choices for young people. FSRH Guidance, 2010. www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf

noot 66

- www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 67

Er werden geen studies gevonden over de controle of opvolging van vrouwen die progesteron-depotinjecties krijgen. De aanbeveling om vrouwen om de 12 weken een vervolgconsult te geven is louter een praktisch gevolg van het gebruik van de progesteron-depotinjecties. Herinneringsbrieven worden niet aanbevolen. Een RCT, lopende over 1 jaar, kon geen verschil aantonen in therapietrouw bij vrouwen die wel en niet werden aangeschreven voor insputtingen.

- Keder LM, Rulin MC, Gruss J. Compliance with depot medroxyprogesterone acetate: a randomized, controlled trial of intensive reminders. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3 Pt 1):583-5.

noot 68

- Progesteron-only implants. FRSH Guidance, 2008. www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]
- Long-acting reversible contraception (CG30). NICE Guidance, 2005. www.nice.org.uk/nicemedia/live/10974/29909/29909.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 69

- Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:228-33.
- Funk S, Miller MM, Mishell DR, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005;71:319-26.
- Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a northeast London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:39-46.

noot 70

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPresCombOralContJan06.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 71

- Contraceptive choices for young people. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:237-51. www.fsrh.org/pdfs/archive/YoungPeople2004.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 72

- Canto De Cetina TE, Canto P, Ordonez LM. Effect of counseling to improve compliance in Mexican women receiving depotmedroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2001;63:143-6.
- Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a northeast London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:39-46.

noot 73

- Een recente Cochrane review kon niet aantonen dat er een doeltreffende behandeling bestaat voor hinderlijk bloedverlies bij progastageengebaseerde anticonceptiemiddelen op lange termijn. Op korte termijn zijn er beperkte resultaten met de associatie van EE (20-50 µg) of een COC aan de progastageenbehandeling. Ook voor verschillende niet-steroidale antiflogistica werden er op korte termijn effecten op bloedverlies geobserveerd. Tranexaminezuur lijkt ook effectief om bloedverlies bij progesteron-only contraceptiva te stoppen. Maar deze effecten werden door de reviewers als onvoldoende beschouwd om één van deze preparaten als doeltreffend naar voor te schuiven.
- Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding regularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003449.

noot 74

- Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE. The effect of desogestrel, gestodene, and other factors on spotting and bleeding. *Contraception* 1996;53:85-90.

noot 75

- First prescription of the combined oral contraceptive. FFPRHC Guidance, 2007. www.fsrh.org/pdfs/FirstPresCombOralContJan06.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 76

- Long-acting reversible contraception (CG30). NICE Guidance, 2005. www.nice.org.uk/nicemedia/live/10974/29909/29909.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 77

- Long-acting reversible contraception (CG30). NICE Guidance, 2005. www.nice.org.uk/nicemedia/live/10974/29909/29909.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012].

noot 78

- Progesteron-only implants. FRSH Guidance, 2008. www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 79

- Hoewel dit gegeven tot dusver onvoldoende bestudeerd is, blijkt uit een aantal kleinere studies dat sommige klachten gerelateerd aan het cyclische gebruik van de combinatiepil, zoals hoofdpijn, genitale irritatie, vermoeidheid, zwelling en menstruele pijn, afnemen bij ononderbroken gebruik van de combinatiepil. Anderzijds stoppen wel meer vrouwen de pil bij ononderbroken gebruik omwille van ontevredenheid over het bloedverlies.

- Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004695.

noot 80

- Contraceptive choices for young people. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:237-51. www.fsrh.org/pdfs/archive/YoungPeople2004.pdf [laatst geraadpleegd op 11 maart 2012]

noot 81

De aanbeveling om een bloeddrukmeting uit te voeren strookt met de aanbevelingen van het FFPRHC en zijn gebaseerd op het cardiovasculaire risico. Bloeddruk en roken vormen immers twee van de voornaamste risico's voor het ontstaan van cardiovasculaire ziekten. Vrouwen met hypertensie die een anticonceptiemiddel gebruiken, hebben een tienmaal hoger risico op CVA dan vrouwen zonder hypertensie en pilgebruik.

noot 82

- Smeets F, Verhoeven V, Baay M, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2011;40:S64-88.

noot 83

Noodanticonceptie is aan te raden bij levonorgestrel POP (vergeten betekent ≥ 3 uur te laat) en Cerazette® (vergeten betekent ≥ 12 uur te laat).

noot 84

Een gerandomiseerd dubbelblind fase II-onderzoek onderzocht vrouwen met een vraag naar noodanticonceptie binnen de 72 uur na het onbeschermd contact. Zwangerschappen kwamen voor bij 7/775 ulipristalgebruiksters [0,9%; 95%-BI: 0,2-1,6] en 13/774 levonorgestrelgebruiksters (1,7%; 95%-BI: 0,8-2,6). De studie suggereert dat 85% van de te verwachten zwangerschappen in de ulipristalgroep voorkwam tegenover 69% in de levonorgestrelgroep. Het betrouwbaarheidsinterval is echter breed; er waren geen significante verschillen. De auteurs beweren dat ulipristal minstens even effectief was dan levonorgestrel.

Uit een bespreking van deze studie blijkt echter dat deze onderzoeken geen superioriteit konden aantonen van ulipristal tegenover levonorgestrel (*Prescrire Int*).

- Creinin MD, Schlaff WD, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-97.
- Ulipristal. Postcoital contraception: no better than levonorgestrel. *Prescrire Int* 2010;19:53-5.

Een meta-analyse van Glasier suggereert dat ulipristal beter zou zijn dan levonorgestrel bij toediening binnen respectievelijk 120 en 24 uur na het onbeschermd contact (OR 0,55; 95%-BI: 0,32-0,93; $p=0,0253$ en OR 0,35; (95%-BI: 0,11-0,93; $p=0,0346$). Vrouwen met een hogere BMI (>25) zouden beter zijn met een IUD dan met een noodpil. Het risico op zwangerschap neemt immers toe met een hogere BMI. Het verschil tussen het risico met levonorgestrel (OR 4,41; 95%-BI: 2,05-9,44) en het risico met ulipristal (OR 2,62; 95%-BI: 0,89-7,00) is echter niet significant.

- 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;375:555-62.
- Glasier AF, Cameron ST, Blithe D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite of using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011;84(4):363-7.

noot 85

- Van Royen P. GRADE. Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;37:505-9.

noot 86

De Adapte-procedure is een internationaal stapsgewijze en gestructureerde procedure voor het adapteren van richtlijnen naar de lokale context. Deze procedure werd uitgewerkt door de ADAPTE Working Group:

- www.adapte.org
- Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18:167-76.
- Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf* 2011;20:228-36.

noot 87

- www.gradeworkinggroup.org/index.htm

LIJST VAN AFKORTINGEN

- AMI: acuut myocardinfarct
- BI: betrouwbaarheidsinterval
- BMI: body mass index
- BRCA-gen: borstkankergen
- CI: confidence interval of betrouwbaarheidsinterval (BI)
- COC: Combined Oral Contraception, combinatiepil
- CVA: cerebrovasculair accident
- DMPA: depot medroxyprogesteronacetaat (depotinjectie)
- DVT: diepveneuze trombose
- EE: ethinylestradiol
- FSH: follikelstimulerend hormoon
- Haio: huisarts in opleiding
- ICE: ideas, concerns, expectations (ideeën, bezorgdheden en verwachtingen)
- IUD(-LNG): Intra Uterine Device (levonorgestrel)
- LAM-methode: lactatie-amenorroemethode: het wegblijven van de ovulatie ten gevolge van het geven van borstvoeding
- LH: luteïnehormoon
- NFP: Natural Family Planning of natuurlijke gezinsplanning
- NSAID: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
- OAC: orale anticonceptiva
- OVT-gebruik: gebruik over de toonbank (OTC)
- POP: Progestogen-Only Pill
- Soa: seksueel overdraagbare aandoeningen

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Dirk Avonts, dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. Nicole Dekker, dr. An De Sutter, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips, Sanne Vandenbosch, dr. Esther van Leeuwen en dr. Paul Van Royen) en met de steun van de Vlaamse overheid.

© **Domus Medica vzw**
Sint-Hubertusstraat 58
2600 Berchem

Tel. 03 425 76 76
Fax 03 218 51 84
E-mail: info@domusmedica.be

www.domusmedica.be

