



RIZIV

Consensusvergadering RIZIV - 16 mei 2013

Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN
INVALIDITEITSVERZEKERING**
DIENST VOOR GENEESKUNDIGE VERZORGING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE
MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN

ADEQUAAT GEBRUIK VAN HORMONALE ANTICONCEPTIE

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:

syntheserapport

Consensusvergadering

16 mei 2013

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka asbl en werd opgevolgd door een leescommissie.

Onderzoekers

Hera Decat MD, *vzw Farmaka asbl*
Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*
Hilde Habraken Lic, *vzw Farmaka asbl*
Thérèse Leroy Lic, *vzw Farmaka asbl*
Gerben Vandermeiren MD, *vzw Farmaka asbl*
Dominique Boudry MD, *vzw Farmaka asbl*
Joachim Vandenhoven MD, *vzw Farmaka asbl*

Leescommissie

Prof Dr Corinne Bouüaert (ULg)
Prof Dr Lieve Peremans (UA)
Dr Anne Verougstraete (ULB)
Prof Dr Steven Weyers (UGent)

Secretariaat en informatica

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Vertaling

Dynamics Translations
Wilkens c.s.
Miles Medical Translations

INHOUDSTAFEL

AFKORTINGEN	5
1. METHODOLOGIE	7
1.1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING	7
1.1.1. Juryvragen	7
1.1.2. Opdracht literatuurgroep	8
1.2. ZOEKSTRATEGIE	13
1.2.1. Principes systematische zoekstrategie	13
1.2.2. Details zoekstrategie	14
1.3. SELECTIEPROCEDURE	16
1.4. BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENCE	17
1.5. SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN	22
2. KRITISCHE BESCHOUWINGEN VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP	25
3. GUIDELINES	27
3.1. CRITERIA FOR GUIDELINE SELECTION.....	27
3.2. SELECTED GUIDELINES	27
3.3. – 3.7. SUMMARY OF GUIDELINES	29
3.8. CONCLUSIONS FROM GUIDELINES	30
3.8.1. Conclusions – Practical considerations	30
3.8.2. Conclusions - Non-contraceptive benefits	32
3.8.3. Conclusions - Special situations	33
3.8.4. Conclusions - Emergency contraception	34
4. SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: HORMONALE ANTICONCEPTIE: WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID	35
4.1. OESTROPRESTAGENE ASSOCIATIES	37
4.1.1. Orale oestroprogestagenen: vergelijking van verschillende types progestageen	37
4.1.2. Orale oestroprogestagenen met ethinylestradiol 20µg versus >20µg	42
4.1.3. Orale oestroprogestagenen: trifasische versus monofasische	48
4.1.4. Orale oestroprogestagenen: quadrifasische versus monofasische	54
4.1.5. Oestroprogestagene associaties: contraceptieve pleister versus pil	56
4.1.6. Oestroprogestagene associaties: vaginale ring versus pil	59
4.1.7. Orale oestroprogestagenen met nomegestrol acetaat versus drospirenon	64
4.1.8. Oestroprogestagene associaties: continu versus cyclisch gebruik	66
4.1.9. Oestroprogestagene associaties: effect op gewicht	68
4.1.10. Orale oestroprogestagen met drospirenon: effect op bloeddruk	74
4.2. ORALE PROGESTAGENEN VOOR ANTICONCEPTIE	75
4.2.1. Desogestrel-75µg versus levonorgestrel-30µg	75
4.2.2. Orale progestagenen versus orale oestroprogestagenen	76
4.3. PROGESTAGEEN – INJECTIE VOOR ANTICONCEPTIE	77
4.3.1. Koperspiraaltje versus depot medroxyprogesteron acetaat (of oestroprogestagene associatie)	77
4.3.2. Depot medroxyprogesteron acetaat: Subcutane versus intramusculaire inspuiting	78
4.4. LEVONORGESTREL INTRA-UTERIEN SYSTEEM	79
4.4.1. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus koperspiraaltje (Cu >250mm ²)	79
4.4.2. Levonorgestrel intra-uterine systeem versus koperspiraaltje (Cu ≤250mm ²)	81
4.4.3. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus orale oestroprogestagenen	83

4.5. PROGESTAGEEN IMPLANTAAT	84
4.6. ONMIDDELLIJKE START VAN HORMONALE ANTICONCEPTIE.....	85
4.6.1. <i>Onmiddellijke versus conventionele start van orale oestroprogestagenen</i>	85
4.6.2. <i>Onmiddellijke versus conventionele start van depot medroxyprogesteron acetaat IM</i>	86
5. SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: HORMONALE ANTICONCEPTIE – SPECIFIEKE INDICATIES	87
5.1. DYSMENORROE	89
5.1.1. <i>Dysmenorroe. Orale oestroprogestagenen versus placebo</i>	89
5.1.2. <i>Dysmenorroe. Orale oestroprogestagenen versus orale oestroprogestagenen</i>	89
5.2. MENORRAGIE.....	91
5.2.1. <i>Menorragie. Orale oestroprogestagenen versus geen behandeling</i>	91
5.2.2. <i>Menorragie. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus orale oestroprogestagenen</i>	93
5.3. ACNE.....	95
5.3.1. <i>Acne. Oestroprogestagene associaties versus placebo</i>	95
5.3.2. <i>Acne. Oestroprogestagene associaties versus oestroprogestagene associaties</i>	96
5.4. FUNCTIONELE OVARIËLE CYSTEN.....	100
5.4.1. <i>Functionele ovariële cysten. Oestroprogestagene associaties versus afwachtend beleid</i>	100
5.5. PREMENSTRUEEL SYNDROOM	101
5.5.1. <i>Premenstrueel syndroom. Oestroprogestagene associaties versus oestroprogestagene associaties</i>	101
5.6. ENDOMETRIOSE.....	102
5.6.1. <i>Endometriose. Postoperatief continue orale oestroprogestagenen versus placebo</i>	102
5.6.2. <i>Endometrioma. Postoperatief cyclische orale oestroprogestagenen versus continue orale oestroprogestagenen versus placebo of geen behandeling</i>	103
5.7. PERIMENOPAUZE	105
5.8. UTERIENE FIBROMEN	105
6. SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: NOODANTICONCEPTIE	107
6.1. NOODANTICONCEPTIE. LEVONORGESTREL VERSUS ULIPRISTAL.....	109
6.2. NOODANTICONCEPTIE: “ADVANCE PROVISION” VERSUS “STANDARD CARE”	110
7. OBSERVATIONELE STUDIES. HORMONALE ANTICONCEPTIE: ERNSTIGE MAAR ZELDZAME ONGEWENSTE EFFECTEN	111
8. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN HORMONALE ANTICONCEPTIE	143
8.1. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN COMBINATIEPREPARATEN (OESTROPROGESTAGENEN, CHC)	145
8.1.1. <i>Alle combinatiepreparaten</i>	145
8.1.2. <i>Drospirenon-bevattende combinatiepreparaten</i>	146
8.1.3. <i>Combinatiepreparaten met estradiol</i>	146
8.1.4. <i>Transdermale oestroprogestagenen (Evra®)</i>	146
8.1.5. <i>Vaginale oestroprogestagenen (Nuvaring®)</i>	147
8.1.6. <i>Cyproteron + ethinylestradiol (Diane-35® etc.)</i>	147
8.2. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN PROGESTAGENEN VOOR ANTICONCEPTIE	148
8.2.1. <i>Minipil (POP)</i>	148
8.2.2. <i>Prikpil (Depo-Provera® i.m.; Sayana® s.c.)</i>	148
8.2.3. <i>Implantaat (Implanon®)</i>	148
8.2.4. <i>Hormoonspiraaltje (Mirena®)</i>	148
8.3. ONGEWENSTE EFFECTEN VAN NOODANTICONCEPTIE (MORNING-AFTER PIL)	149
8.3.1. <i>Levonorgestrel (Norlevo®, Postinor®)</i>	149
8.3.2. <i>Ulipristal (Ellaone®)</i>	149

REFERENTIES 151
ANNEX: UK MEDICAL ELIGIBILITY CRITERIA FOR CONTRACEPTIVE USE 167

AFKORTINGEN

AE: adverse events
AMI: acute myocardial infarction = acuut myocardinfarct
BMI: body mass index
BI: betrouwbaarheidsinterval
CHC: combined hormonal contraception
CI : confidence interval
CMA: chlormadinon acetaat
COC: combined oral contraceptive(s)
COCP: combined oral contraceptive pill
CPA: cyproteron acetaat
Cu: koper
Cu-IUD: copper intra-uterine device = koperspiraaltje
CVA: cerebrovasculair accident
DB: double blind
DMPA: depot medroxyprogesteron acetaat
DNG: dienogest
DRSP: drospirenon
DSG: desogestrel
E2: estradiol
E2V: estradiol valeraat
EBM: evidence based medicine
EC: emergency contraception
EE: ethinyl estradiol
FSH: Follicle stimulating hormone
FU: follow-up
GP: general practitioner, general practice
GSD: gestodeen
GTD: gestodeen
HRT: hormone replacement therapy
IM: intramusculair
ITT: intention-to-treat analysis
IUCD: copper-containing intrauterine device
IUD: intra-uterine device = spiraaltje
IUS: intra-uterine system
LNG: levonorgestrel
LNG-IUS: levonorgestrel intra-uterine system
MA: meta-analysis = meta-analyse
MD : mean difference
MI: myocardial infarction = myocardinfarct
n: number of patients = aantal patiënten
N= number of studies = aantal studies

NA: not applicable
NET: norethindrone = norethisteron
NETA: norethindrone acetate
NGM: norgestimaat
NOMAC= nomegestrol acetaat
NR: not reported
NS: not statistically significant
NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug
NT: no statistical test
OC: (combined) oral contraception
OCP : oral contraceptive pill
OL: open label
OR : odds ratio
OTC: over the counter
p= p-value statistical test
PE: primary endpoint
PG: parallel group (RCT)
PID: pelvic inflammatory disease
Pla: placebo
PMS: premenstrueel syndroom
PO: primary outcome
POInj: progestogen-only injectables
POP: progestogen-only pill
RCT: randomized controlled trial
RR: relative risk, rate ratio
SB: single blind
SC: subcutaan
SR: systematic review
SS: statistically significant
STD: sexually transmitted disease = SOA
STI: sexually transmitted infection
TCu: T-shaped copper (IUD)
TNR: statistical test not reported
UKMEC: UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use
UPA: ulipristal
VAS: visueel analoge schaal
VTE: venous thrombo-embolism = veneuze trombo-embolie

1. Methodologie

1.1. Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in voorbereiding op de consensusvergadering over “Adequaat gebruik van de hormonale anticonceptie” die zal gehouden worden op 16 mei 2013.

1.1.1. Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

1. **Types van hormonale contraceptie en respectievelijke werkzaamheid**

Vraag 1

Wat is voor de verschillende hormonale contraceptiva :

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

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

Vraag 2

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

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

3. **Praktische aspecten - *Aspects pratiques***

Vraag 3

Correct gebruik van de verschillende hormonale contraceptiva

- 3.1. Op welk precies moment van de cyclus mag men beginnen met hormonale contraceptie (naargelang van het geneesmiddel, OC of IUD, quick start)?
- 3.2. Wat zijn de aanbevelingen wanneer men het hormonaal contraceptivum vergeet in te nemen?
- 3.3. Tot welke leeftijd moet een hormonaal contraceptivum worden voorgeschreven?
- 3.4. Wat zijn de klinisch relevante medicamenteuze of andere interacties met de verschillende hormonale contraceptiva?

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

4. Veiligheid van hormonale contraceptie

Vraag 4

Veiligheid van hormonale contraceptie (kankers)

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

Veiligheid van hormonale contraceptie (niet-cancereuze aandoeningen) - Sécurité de la contraception hormonale (affections non cancéreuses)

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

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

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

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

5. Keuze van de hormonale contraceptie in de praktijk -

Vraag 5

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

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

6. Hormonale contraceptie aangepast aan bepaalde omstandigheden -

Vraag 6

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:

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

7. Noodcontraceptie - *Contraception d'urgence*

Vraag 7

7.1. Wat zijn doeltreffende en veilige noodcontraceptiva?

7.2. Mogen noodcontraceptiva herhaaldelijk worden gebruikt?

7.3. Welke elementen bevorderen of belemmeren noodcontraceptie?

1.1.2. Opdracht literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgeleid:

- Het bespreken van de geselecteerde richtlijnen voor alle juryvragen. De UK Medical Eligibility Criteria 2009 zullen toegevoegd worden als een annex bij het uiteindelijke document.

- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's (en grote observationele studies voor zeldzame ongewenste effecten) van de volgende populaties, vergelijkingen en eindpunten:

Onderzoekspopulaties

De volgende populaties dienen te worden bestudeerd

Hormonale anticonceptie

- vrouwen die anticonceptie wensen
- vrouwen met of zonder wens tot anticonceptie, die één van de volgende aandoeningen hebben:
 - onregelmatige menstruele cyclus (nood tot cycluscontrole)
 - dysmenorrhoe
 - menorrhagie
 - acne
 - functionele ovariële kysten
 - premenstrueel syndroom
 - perimenopauze
 - endometriose, actief of post-chirurgie
 - uteriene fibromen

Noodanticonceptie

- vrouwen die risico lopen op een ongewenste zwangerschap, en noodanticonceptie wensen

Interventies/vergelijkingen

Hormonale anticonceptie

Alle studies die 1 hormonaal contraceptief middel vergelijken met een ander hormonaal contraceptief middel, of met een koperspiraaltje zullen worden besproken.

Voor specifieke indicaties (zie bovenstaande lijst van aandoeningen) zullen ook vergelijkingen versus placebo of geen behandeling worden opgenomen.

Noodanticonceptie

Hormonale methoden die momenteel op de Belgische markt zijn, versus mekaar of versus het koperspiraaltje. De Yuzpe methode wordt geëxcludeerd.

Enkel producten met een in België geregistreerde indicatie zullen worden besproken. Hier volgt de lijst:

Combinatiepreparaten	
orale combinatiepreparaten	Monofasisch
	<ul style="list-style-type: none"> • ethinylestradiol 0,035mg + norethisteron 1mg • ethinylestradiol 0,05mg + levonorgestrel 0,125mg • ethinylestradiol 0,03mg + levonorgestrel 0,15mg • ethinylestradiol 0,02mg + levonorgestrel 0,1mg • ethinylestradiol 0,035mg + norgestimaat 0,25mg • ethinylestradiol 0,03mg + desogestrel 0,15mg • ethinylestradiol 0,02mg + desogestrel 0,15mg • ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,075mg • ethinylestradiol 0,02mg + gestodeen 0,075mg • ethinylestradiol 0,015mg + gestodeen 0,06mg (24 active+4 pla) • ethinylestradiol 0,03mg + drospirenon 3mg • ethinylestradiol 0,02mg + drospirenon 3mg (24 active+4pla) or (21active(+/-7 pla) • ethinylestradiol 0,03mg + chloormadinon, acetaat 2mg • estradiol 1,5mg + nomegestrol, acetaat 2,5mg
	Bifasisch
	<ul style="list-style-type: none"> • I ethinylestradiol 0,04mg + desogestrel 0,025mg II ethinylestradiol 0,03mg + desogestrel 0,125mg]
	Trifasisch
	<ul style="list-style-type: none"> • [I ethinylestradiol 0,03mg + levonorgestrel 0,05mg II ethinylestradiol 0,04mg + levonorgestrel 0,075mg III ethinylestradiol 0,03mg + levonorgestrel 0,125mg] • [I ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,05mg II ethinylestradiol 0,04mg + gestodeen 0,07mg III ethinylestradiol 0,03mg + gestodeen 0,1mg] • [I ethinylestradiol 0,035mg + norethisteron 0,5mg II ethinylestradiol 0,035mg + norethisteron 0,75mg III ethinylestradiol 0,035mg + norethisteron 1mg]
Quadrifasisch	
<ul style="list-style-type: none"> • [I estradiol, valeraat 3mg II estradiol, valeraat 2mg + diënogest 2mg III estradiol, valeraat 2mg + diënogest 3mg IV estradiol, valeraat 1mg V placebo] 	
Contraceptieve pleister	<ul style="list-style-type: none"> • ethinylestradiol 0,034mg + norelgestromine 0,203mg / 24u
Vaginale ring	<ul style="list-style-type: none"> • ethinylestradiol 0,015mg + etonogestrel 0,12mg / 24u

Progestageen-alleen	
- Minipil	<ul style="list-style-type: none"> • desogestrel 0.075mg • levonorgestrel 0.03mg
- Progestageen- alleen injectie	<ul style="list-style-type: none"> • medroxyprogesteron acetaat 104mg/3m s.c. • medroxyprogesteron acetaat 150mg/3m i.m.
- Implantaat	<ul style="list-style-type: none"> • etonogestrel 68mg s.c.
- Progestageen spiraaltje	<ul style="list-style-type: none"> • levonorgestrel intra-uterien systeem(IUS) 52mg

Hormonale noodanticonceptie	
	<ul style="list-style-type: none"> • Levonorgestrel 2x0.75 mg of 1x1.5mg • Ulipristal 30mg

Eindpunten

De volgende eindpunten dienen te worden besproken

- zwangerschap
- therapietrouw/compliance
- bloedingsonregelmatigheden: doorbraakbloedingen, spotting, cycluscontrole
- gewicht
- hoofdpijn
- humeursveranderingen
- libido
- lokale reacties specifiek aan een bepaalde methode
- menorrhagie
- dysmenorrhoe
- acne
- functionele ovariële kysten
- premenstrueel syndroom
- endometriose pijn of progressie
- Kanker; gynecologische kankers: ovaria, cervix, endometrium, borst
- Kanker; andere: lever, colorectaal
- Cardiovasculaire pathologie (inclusief hypertensie, hyponatremie, hyperkaliëmie voor combinatiepillen met drospirenon)
- veneuze trombo-embolie
- mortaliteit

Studiecriteria

- Werkzaamheid
 - o Design
 - RCT
 - Open label toegestaan. Te weinig studies over hormonale anticonceptie zijn geblindeerd. Vele studies zijn open label, en deze zijn opgenomen in alle systematic reviews en meta-analyses. We kozen daarom om open label studies te includeren in deze literatuurstudie.
 - o Studieduur RCT: minstens 6 maand behandelingsduur
 - o Minimum aantal deelnemers: minimum 100 voor beide studie-armen samen. Bij studies met multiële studie-armen werd gekeken naar het aantal deelnemers in de vergelijkingen die relevant waren voor dit literatuuronderzoek.
- Veiligheid:
 - o Informatie uit bovenstaande RCT's
 - o Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas

- Aanvullende informatie uit grote observationele studies. In volgorde van voorkeur includeren we systematische reviews en meta-analyses van prospectieve cohortstudies, of enkelvoudige prospectieve cohortstudies. Indien deze niet beschikbaar zijn, worden voor geselecteerde eindpunten ook systematische reviews en meta-analyses van retrospectieve studies (ook case-control) geïncludeerd.

Richtlijnen

Enkel richtlijnen die levels of evidence / recommendation geven moeten worden weerhouden.

Enkel richtlijnen vanaf 2008 komen in aanmerking.

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité obv relevantie voor de Belgische situatie.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

1.2. Zoekstrategie

1.2.1. Principes systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties, indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl, vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

Guidelines zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) en op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse.

1.2.2. Details zoekstrategie

Geen enkele systematische review kon een antwoord geven op al onze onderzoeksvragen. Daarom combineerden we informatie van FSRH richtlijnen, Cochrane systematische reviews en Clinical Evidence als basis. We doorzochten nadien Medline door middel van Pubmed voor RCT's die gepubliceerd werden na de zoekdatum van bovenstaande publicaties.

FSRH richtlijnen

De FSRH richtlijnen zijn gebaseerd op een systematische zoekstrategie. De auteurs werden gecontacteerd voor meer informatie over hun zoekcriteria. Informatie en evidentie-tabellen konden worden verkregen voor de richtlijn 'Combined Hormonal Contraception'. Deze richtlijn werd door ons gebruikt als brondocument.(FSRH 2012 Combined)

Cochrane systematische reviews

17 Cochrane systematische reviews voldeden aan onze zoekcriteria en includeerden RCT's die aan onze inclusiecriteria beantwoordden en een antwoord boden op 1 van onze zoekvragen.

(Arowojolu 2012) (Cheng 2012) (Edelman 2005) (French 2004) (Gallo 2011a) (Gallo 2011b) (Grimes 2010) (Hofmeyr 2010) (Lawrie 2011) (Lopez 2011) (Lopez 2010a) (Lopez 2008) (Lopez 2012) (Polis 2007) (Van Vliet 2011a) (Van Vliet 2011b) (Wong 2009)

13 Cochrane systematische reviews voldeden aan onze zoekcriteria maar geen van de geïncludeerde RCT's voldeed aan onze inclusiecriteria of beantwoordde 1 van onze zoekvragen.

(Abou-Setta 2006) (Brown 2012) (Davis 2007)(Farquhar 2009) (Halpern 2010) (Hickey 2012) (Hughes 2007) (Lethaby 2005) (Lopez 2010b) (Power 2007) (Tang 2012) (Van Vliet 2006a) (Van Vliet 2006b)

Clinical evidence

4 systematische reviews voldeden aan onze zoekcriteria en includeerden studies die voldeden aan onze inclusiecriteria.

(Pallavi 2011) (Duckitt 2012) (Kwan 2010) (Ferrero 2010)

3 systematische reviews voldeden aan onze zoekcriteria maar includeerden geen studies die voldeden aan onze inclusiecriteria

(Lethaby 2011) (Burbos 2011) (Goyal 2011)

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

In sommige gevallen, waar de systematische reviews / meta-analyses niet volstonden (bvb niet gezocht voor alle producten), werden er ook bijkomende RCT's gezocht, die verschenen voor de zoekdatum van de systematische review.

De volgende zoekstring werd gebruikt:

(((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR (contracep* AND (combined OR patch OR ring OR pill)) AND (continu* OR menstrual suppression)) OR (("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/08"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) OR (("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin*)) OR (contracep* AND (((immediate OR timing) AND (start* OR begin* OR initiat*)) OR "quick start" OR starting day OR extended-cycle))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2010/08"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (((("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR contracep*) AND (triphas* OR biphas* OR sequential OR multiphas* OR quadrophas* OR four phas*)) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011/04"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (("Contraceptives, Postcoital"[Mesh] OR "Contraception, Postcoital"[Mesh] OR (emergency AND contracep*) OR "morning after" OR ulipristal OR (levonorgestrel AND ((emergency OR postcoital))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011/06"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND only AND contracep*) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011/04"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (("Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh] OR LNG-IUS OR mirena[TIAB] OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device") AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/06"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep* OR etonogestrel) AND (implant* OR subderm*)) OR implanon[TIAB]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2007/03"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR DMPA OR (progestin OR progestogen)) AND (inject* OR intramusc*) AND contracep* AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2004"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])) OR (("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR DMPA OR (progestin OR progestogen)) AND subcut* AND contracep* AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("1950"[PDat] : "2013/01/07"[PDat])))

OR

(Dysmenorrhea AND (((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND only AND contracep*) OR ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill)))) AND ("2009/12/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))

OR

(("Leiomyoma"[Mesh] OR fibroid*[tiab]) AND (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring)) OR ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill)))) OR ((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND contracep*)) AND ("2009/05/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))

OR

(("Premenstrual Syndrome"[Mesh] "Premenstrual Syndrome"[tiab] OR "premenstrual tension" [tiab]) AND (((("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring)) OR ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill)))) OR ((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND contracep*)) AND ("2009/06/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))

OR

```

(("Endometriosis"[Mesh] OR "Endometriosis"[tiab]) AND ("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR (contracep* AND (oral OR combin* OR pill))) AND ("2009/11/01"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))
OR
(((“ovarian cysts”[Title/Abstract] OR "Ovarian Cysts"[Mesh]) AND functional) AND (((“Contraceptive Agents, Female”[Mesh] OR contracep*) AND (patch OR ring)) OR ((progestin* OR progestogen* OR progesteron*) AND contracep*) OR ("Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh] OR LNG-IUS OR mirena[TIAB] OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device")OR(("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR DMPA OR (progestin OR progestogen)) AND (inject* OR intramusc* OR subcut*) AND contracep* ) OR (((“Contraceptive Agents, Female”[Mesh] OR contracep* OR etonogestrel) AND (implant* OR subderm*)) OR implanon[TIAB])) AND ("1950"[PDat] : "2013/01/07"[PDat]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR medline[TIAB]))

```

1.3. Selectieprocedure

Volgende inclusiecriteria zijn toegepast bij de selectie van *meta-analyses en systematische reviews*:

- overeenstemming van de onderzoeksvraag in de publicatie met de vraagstelling van dit literatuuronderzoek
- systematische zoekstrategie
- systematische weergave van de resultaten
- inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
- vermelding van een klinisch relevante uitkomstmaat

Inclusiecriteria voor *gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)* worden hoger vermeld onder puntje 1, waar de relevante interventies, eindpunten en studiecriteria worden opgesomd.

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

Verschillende publicaties zijn geëxcludeerd omwille van praktische redenen:

- publicaties die niet in Belgische bibliotheken te verkrijgen waren
- publicaties in talen andere dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.

1.4. Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidence

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence. Het GRADE systeem^{3,4,5} beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency*		- 1	Important inconsistency
Directness**		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision***		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

* **Consistency** refers to the similarity of estimates of effect across studies. If there is important unexplained inconsistency in the results, our confidence in the estimate of effect for that outcome decreases. Differences in the direction of effect, the size of the differences in effect, and the significance of the differences guide the (inevitably somewhat arbitrary) decision about whether important inconsistency exists.

** **Directness**: there are two types of indirectness of evidence. The first occurs when considering, for example, use of one of two active drugs. Although randomised comparisons of the drugs may be unavailable, randomised trials may have compared one drug with placebo and the other with placebo. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of both drugs. Such evidence is of lower quality than would be provided by head to head comparisons of the drugs. The second type of indirectness of evidence includes differences between the population, intervention, comparator to the intervention, and outcome of interest, and those included in the relevant studies.

*****Imprecision**: When studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals, a guideline panel will judge the quality of the evidence to be lower.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” en de items die specifiek bedoeld zijn voor observationele studies uit het GRADE systeem (zie bovenstaande tabel) niet beoordeeld. Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

Study design	+ 4	RCT
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency	- 1	Important inconsistency
Directness	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data
SUM	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design

In dit literatuuronderzoek zijn per definitie alle studies RCT's (inclusiecriteria). “Study design” wordt daarom niet apart als beoordelingscriterium gerapporteerd in het synthese rapport.

Study quality

Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van RCT's is de de Jadad score gebruikt, aangevuld met het nakijken of een “intention-to-treat” (ITT) analyse (alle gerandomiseerde patiënten in efficacy analyse) werd toegepast. Indien een meta-analyse of systematische review gebruikt werd, werd zoveel mogelijk de kwaliteit van de opgenomen studies beoordeeld. De kwaliteit van de meta-analyse / systematische review speelt dus geen rol in de GRADE beoordeling, wel de kwaliteit van de RCT's die opgenomen werden in de meta-analyse / systematische review.

Jadad score:

1	Was the study described as randomized (this includes the use of words such as randomly, random and randomization)?	Yes	1
		No	0
1a	If the method of generating the randomization sequence was described, was it adequate (table of random numbers, computer-generated, coin tossing, etc.) or inadequate (alternating, date of birth, hospital number, etc.)?	Not described / NA	0
		Adequate	1
		Inadequate	-1
2	Was the study described as double-blind?	Yes	1
		No	0
2a	If the method of blinding was described, was it adequate (identical	Not described / NA	0

	placebo, active placebo, etc.) or inadequate (comparison of tablet vs injection with no double dummy)?.	Adequate	1
		Inadequate	-1
3	Was there a description of withdrawals and drop-outs	Yes	1
		No	0

(Tabel overgenomen van Duke University, Center for Clinical Health Policy Research. Drug Treatments for the Prevention of Migraine. AHCPR February 1999.)

Toepassing in GRADE

Minstens werd volgend principe toegepast: er werd 1 punt voor quality afgetrokken als er een probleem was met puntje 3 van de Jadad score (“was there a description of withdrawals and drop-outs”). Vermits “gerandomiseerd” een inclusiecriteria was, werden hier geen punten afgetrokken, ook al werd de methode (puntje 1a en 2a van Jadad score) niet adequaat beschreven. Behalve de Jadad score werd ook bekeken of er een ITT analyse werd toegepast. Indien dit niet het geval is, werd hier ook een punt voor afgetrokken. Voor ITT werden enkel punten afgetrokken als de follow-up minder dan 80% bedraagt. Indien het follow-up percentage niet bekend was, werd er geen extra punt afgetrokken voor ITT.

Andere factoren die kunnen meespelen bij de beoordeling: matige drop-out in studies met lage eventrates, problemen met studie-opzet, selective outcome reporting...

Consistency

- Goede “consistency” betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de “consistency” niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als “NA” (not applicable).
- Deze “consistency” is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:
 - o statistische significantie
 - o de richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd: als bijvoorbeeld een statistisch significant effect in 3 studies bevestigd wordt in 2 andere studies door een niet statistisch significant resultaat in dezelfde richting, worden deze resultaten “consistent” genoemd.
 - o klinische relevantie: als bijvoorbeeld 3 studies een niet statistisch significant resultaat vinden, en een 4de studie vindt wel een statistisch significant resultaat, dat echter weinig klinisch relevant is, worden deze resultaten “consistent” genoemd.
 - o Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

Directness

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision

Als opgenomen systematische reviews of meta-analyses studies opnemen met minder dan 40 patiënten per studie-arm (voor een cross-over studie: minder dan 40 patiënten voor de hele studie), wordt er 1 punt afgetrokken voor “imprecision”.

Voor meta-analyses en wanneer er slechts 1 studie is: een punt wordt afgetrokken indien onvoldoende power (weliswaar ook afhankelijk van steekproefgrootte).

Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

1.5. Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies zijn besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

Referenties

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: www.minerva-ebm.be
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

2. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

Studie design

Vele studies zijn open label. Soms komt dit doordat blinding moeilijk is, of onmogelijk bij bepaalde vormen van anticonceptie. Voor vele studies was blinderen echter zeker mogelijk, maar toch gebeurde dit niet. We hebben deze studies niet geëxcludeerd, simpelweg omdat er anders te weinig studies zouden overblijven om te bespreken. Een open-label design vermindert de betrouwbaarheid van de studieresultaten (1), vooral dan wanneer de eindpunten 'subjectief' zijn.

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

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

Populaties

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

Vergelijkingen

Ondanks de ogenschijnlijke overvloed aan studies die verschillende combinatiepillen vergelijken, ontbreekt het ons aan bewijs om sterke conclusies te trekken voor de meeste van onze onderzoeksvragen. Dit is te wijten aan de slechte kwaliteit van studies, maar ook aan het feit dat er veel combinatiepillen (met verschillende samenstelling) op de Belgische markt zijn.

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

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

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

Eindpunten

Zwangerschap

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

De meeste studies die zwangerschap rapporteren, gebruiken de Pearl index. Methodologisch gezien zou het gebruik van cumulatieve incidentie door middel van 'life tables' meer informatie geven. De

meeste fouten met het gebruik van anticonceptie gebeuren immers in het begin van de behandeling: zwangerschapscijfers in het eerste jaar (of de eerste maanden) zullen waarschijnlijk hoger zijn dan in de volgende jaren.

In de literatuur wordt er vaak een onderscheid gemaakt tussen 'treatment failure' (een zwangerschap ontstaat ondanks het correct gebruik van de anticonceptie) en 'user failure' (een zwangerschap ontstaat door incorrect gebruik van de anticonceptie). Het is natuurlijk niet altijd eenvoudig om een onderscheid te maken tussen deze twee en de interpretatie is vatbaar voor bias. Studies rapporteren niet altijd de vermeende oorzaak van de zwangerschappen die voorkwamen. Sommige studies excluseren 'user failure' bij het rapporteren van de zwangerschappen. Gezien veel studies in dit literatuuroverzicht gerapporteerd worden in systematic reviews of meta-analyses, hebben we niet altijd informatie over de oorzaak van de zwangerschappen in deze studies. Studie-omstandigheden en patiënten in studies verschillen van de dagdagelijkse realiteit. We veronderstellen dat follow-up in studies beter is en dat patiënten in studies over het algemeen therapietrouwer zijn. We dienen ons dus te realiseren dat zwangerschapscijfers in studies geen reflectie zijn van de zwangerschapscijfers in de dagdagelijkse realiteit.

Andere eindpunten

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

Observationele studies – zeldzame maar ernstige ongewenste effecten

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

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

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

Referenties

(1) Chevalier P. Open-label versus dubbelblinde studies: is er een verschil in de resultaten? *Minerva*. 2012; 11(2); p25-25

3. Guidelines

3.1. Criteria for guideline selection

In order to be included, the guideline had to be of recent date (not older than 5 years) and had to report levels of evidence and/or grades of recommendation.

The following guidelines fulfilled these criteria:

3.2. Selected guidelines

Comprehensive guidelines

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

Method- specific guidelines

FSRH 2012 Combined	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Combined hormonal contraception. Clinical effectiveness unit guidance. October 2011 (Updated august 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf
ACOG2011	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. Obstet gynecol 2011; 118: 184-96
FSRH 2009 POP	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf .
FSRH 2009 POInj	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated june 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf
FSRH 2009 POI	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf

Missed hormonal contraceptives – specific guidelines

FSRH 2011	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf
SOGC 2008	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf

Problem-specific guidelines

ACOG 2010 Noncontraceptive	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. <i>Obstet gynecol</i> 2010; 115: 206-18
FSRH 2012 Drug interactions	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011 (Updated January 2012). http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf
FSRH 2010 Start	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf
FSRH 2010 40+	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf
FSRH 2010 Young	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf
RCOG 2010	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf
SOGC 2010	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. <i>J. Obstet Gynaecol Can.</i> 2010; 32:1192-204.

Emergency contraception – specific guidelines

ACOG 2010 Emergency	The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 112. Emergency contraception. <i>Obstet gynecol</i> 2010; 115: 1100-09
FSRH 2012 Emergency	Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception11.pdf
SOGC2012	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf

3.3. – 3.7. Summary of guidelines

Zie

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

-> Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie

-> Literatuurstudie volledig

3.8. Conclusions from guidelines

3.8.1. Conclusions – Practical considerations

First choice among combined hormonal contraceptives?

Only one guideline makes an actual recommendation as to a first choice of combined hormonal contraceptive (Domus Medica 2012). They advise a combined pill with $\leq 35\mu\text{g}$ ethinylestradiol plus second generation progestogen ($30\mu\text{g}$ ethinylestradiol + levonorgestrel most suitable).

Quick starting contraception

Two guidelines give recommendations on quick starting contraception. One guideline on emergency contraception advises to have a pregnancy test in ≥ 3 weeks after the start of contraception immediately after emergency contraception (FSRH 2012 Emergency). Another specific guideline on quick starting contraception (FSRH 2010 Start) agrees upon this. It also states that health professionals can start contraception immediately instead of waiting until the next period if the health professional is reasonably sure that a woman is not pregnant or at risk of pregnancy from recent unprotected sexual intercourse. If the preferred method of contraception is not available, combined hormonal contraception, progesterone-only pill or injectable can be used as a bridging method. When starting intrauterine methods health professionals should take particular care to exclude pregnancy. If starting hormonal contraception immediately after progesterone-only emergency contraception, condoms or avoidance of sex should be advised for 7 days (2 days for POPs, 9 days for Qlaira). If starting contraception immediately after ulipristal, condoms or avoidance of sex are recommended for 14 days (9 days if starting POP, 16 days for Qlaira).

Missed pill recommendations

There is no consensus between several “Missed pill guidelines”.

The SOGC 2008 guideline recommends that back-up contraception should be used after one missed pill in the first week of hormones until 7 consecutive days of correct hormone use are established. In the case of missed combined hormonal contraceptives in the second or third week of hormones, the hormone-free interval should be eliminated for that cycle. When three or more consecutive doses of combined hormonal contraceptives are missed in the second or third week, back-up contraception should be used until 7 consecutive days of correct hormone use are established. For practical reasons, the scheduled hormone-free interval should be eliminated in these cases. The FSRH 2011 guideline on missed pills and the Domus Medica 2012 guideline on hormonal contraception give similar recommendations on missed pills. If you miss one pill, you will still have contraceptive cover. However, if you miss two or more pills, you should use an extra method of contraception for the next 7 days; you may need emergency contraception or need to start the next pack of pills without a break.

The FSRH 2011 missed pill recommendations consider a pill has been missed when it is more than 24 hours since the time you should have taken it. Domus Medica considers a pill missed if taken more than 12 hours late.

The FSRH 2009 guideline on progestogen-only pills (FSRH 2009 POP) consider a missed pill if a traditional POP is more than 3 hours late or a desogestrel-only pill is more than 12 hours late. Then condoms (or abstinence from sex) should be used for 48 hours after the pill is taken.

If a woman vomits within 2 hours of pill taking, another pill should be taken as soon as possible.

Age: when to start or stop hormonal contraception?

In the guidelines addressing this subject, it is agreed that age alone should not limit contraceptive choices. Domus Medica 2012 (Hormonal contraception) advises to use condoms before menarche, combined contraceptive pills can be prescribed from menarche onwards. Contraception can be prescribed as long as women are sexually active but individual risk factors and wishes should be taken into account. Women older than 55 years are generally not fertile anymore. FSRH 2010- Contraceptive choices for young people (FSRH 2010 Young) states that even intrauterine contraceptive methods can be used in young people. Young people should be encouraged to return to a health professional at any time if they develop problems with contraception e.g. side effects or other concerns.

The FSRH 2010 guidelines on Contraception for women over 40y old (FSRH 2010 40+), give several recommendations on different types of contraception. Women using non-hormonal methods can be advised to stop contraception after 1 year of amenorrhea if aged over 50 years, or 2 years if the woman is aged under 50 years. In women using contraceptive hormones, FSH levels may be used to help diagnose the menopause but should be restricted to women over the age of 50 years and to those using progestogen-only methods. Women who have a copper intrauterine device inserted at or over the age of 40 years, can retain the device until menopause or until contraception is no longer required. In the case of the levonorgestrel-intrauterine system, inserted at the age of 45 years or over, it can be used for 7 years (off license) or until menopause.

Drug interactions

Six guidelines mention drug interactions with hormonal contraception. Generally they correspond on recommendations although there are some inconsistencies in which dose of COCs should be used when taking enzyme-inducing drugs. Domus Medica 2012 recommends using a COC containing at least 30 µg ethinylestradiol along with additional contraception, while the specific Drug interactions guideline of FSRH (FSRH 2010 Drugs) advises to increase the dose of COC to at least 50 µg ethinylestradiol (maximum 70 µg) and use an extended or tricycling regimen with a pill-free interval of 4 days.

The efficacy of progestogen-only contraceptives is not reduced with concurrent use of medication (including antibiotics and liver enzyme-inducing drugs).

Women on lamotrigine therapy should be advised that due to the risk of reduced seizure control whilst on COCs, and the potential for toxicity in the hormone-free week, the risks of using combined hormonal contraception may outweigh the benefits.

Ulipristal is not advised in women using enzyme-inducing drugs or drugs that increase the gastric pH, or who have taken them within the last 28 days. (They should be advised to take 3 mg levonorgestrel or even better: use a copper-IUD as emergency contraception.) Ulipristal also has the potential to reduce the efficacy of hormonal contraception. Additional precautions are advised for 14 days after taking ulipristal (9 days if using POPs, 16 days for the estradiol valerate/dienogest pill).

3.8.2. Conclusions - Non-contraceptive benefits

- **Dysmenorrhea and menorrhagia:** six guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2011, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 Young and FSRH 2010 40+) are inconclusive about which contraception to use in case of painful or heavy menstrual bleeding. Combined hormonal or progestogen-only contraception may improve these conditions.
- **Functional ovarian cysts:** there is inconsistency in the recommendations on which contraception to use when women have ovarian cysts. Two guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive) claim that combined oral contraception should not be used to treat existing functional ovarian cysts; two other guidelines (FSRH 2012 combined, FSRH 2010 40+) suggest a reduction in the incidence of ovarian cysts in women using combined oral contraceptives. Yet two other guidelines (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj) regard ovarian cysts not as a restriction for the use of progestogen-only contraception.
- **Premenstrual syndrome:** only one guideline (ACOG 2010 Noncontraceptive) mentions this condition and reports that combined oral contraceptives have been shown to reduce premenstrual dysphoric disorder symptoms.
- **Fibromyomatosis:** three guidelines declare that combined oral contraceptives or progestogen-only contraception do not increase the risk of development of uterine fibroids and that there is no restriction in the use of hormonal contraception in case of such fibroids. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2010 Noncontraceptive)
- **Endometriosis:** five guidelines mention endometriosis but there is a lack of data on which to draw firm conclusions. Progestogen-only contraceptives or low-dose COCs can improve the pain associated with endometriosis. (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+, FSRH 2012 combined)
- **Mastodynia:** there is no information on breast pain in the guidelines.
- **Acne:** four guidelines recommend the use of combined oral contraception for acne. (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Noncontraceptive, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 Young) Two guidelines mention acne as a common side effect of progestogen-only contraception. With this kind of contraception, acne may improve, occur or worsen. (ACOG 2011, FSRH 2009 POI)
- **Cycle control:** one guideline (FSRH 2012 Combined) says that COCs usually reduce menstrual bleeding. Four guidelines inform progestogen-only users that the bleeding pattern may alter: they can experience infrequent, frequent or prolonged bleeding. Spotting is common during progestogen-only injectable use but most women become amenorrheic within the first year of use.(FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, FSRH 2009 POI, FSRH 2010 40+)

3.8.3. Conclusions - Special situations

- **Post-partum:** three guidelines mention post-partum situation (Domus Medica 2012, FSRH 2009 POInj, RCOG 2010) and they all agree on the recommendation that in the first 21 days after child birth no contraception is needed. After that time, combined oral contraception or any other form of contraception should be initiated in non-breastfeeding women. In breastfeeding women, COCs are not recommended in the first six weeks after child birth. POPs however, have no negative influence on milk production and can be used safely.

- **Post-abortion:** three guidelines mention situation after miscarriage or abortion (FSRH 2009 POP, FSRH 2009 POInj, ACOG 2011) and they agree to start contraception immediately, or at least within 5 days post-abortion.

- **Diabetes:** only one guideline (Domus Medica 2012) mentions women with diabetes; diabetics with nephropathy, retinopathy, neuropathy or other vascular complications is an absolute contra indication for combined contraceptive pills.

- **Migraine:** five guidelines agree that migraine with aura is a condition for which the use of combined hormonal contraception presents an unacceptable health risk. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2009 POP, FSRH 200p POI, FSRH 2010 40+) Progesterone-only contraception can be safely used by migraine patients with aura.

- **Smoking:** three guidelines recommend (strongly) against taking combined hormonal contraception in women aged ≥ 35 years who are smoking (or have stopped smoking less than one year ago). In smokers younger than 35 years POPs, IUD, implant or sterilisation can be used as contraception. (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined, FSRH 2010 40+)

- **Surgery:** two guidelines (Domus Medica 2012, RCOG 2010) give recommendations for patients who need surgery. For major surgery combined hormonal contraception should be discontinued at least 4 weeks before surgery where immobilization is expected but not in the case of minor surgery.

- **Coagulopathy/VTE:** two guidelines (Domus Medica 2012, RCOG 2010) state that coagulation disorders and current or past arterial or venous thromboembolism are absolute contra indications for COCs. Progesterone-only contraception is safe to use in such conditions.

- **Cardiovascular diseases:**

Two guidelines (Domus Medica 2012, FSRH 2012 Combined) regard arterial hypertension $\geq 90/160$ mmHg as an absolute contraindication for COCs. Progestogen-only contraception does not appear to increase the risk of stroke or myocardial infarct (FSRH 2010 40+) yet Domus Medica does not recommend progesterone injections in women with a history of stroke or ischemic heart disease. All guidelines advise against the use of combined hormonal contraception in women with cardiovascular disease, stroke or migraine with aura.

3.8.4. Conclusions - Emergency contraception

Three guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency and SOGC 2012) recommend levonorgestrel 1.5 mg as first choice emergency contraception (within 3 days postcoitus). Alternatives are the copper-bearing intrauterine device and ulipristal acetate (within 5 days postcoitus).

The time frame differs in a few guidelines: SOGC 2012 Emergency contraception says that a copper-IUD can be effective emergency contraception if used within 7 days after unprotected sexual intercourse, whereas the other guidelines (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency, FSRH 2012 Emergency) state that it can be inserted up to 5 days postcoitus.

The FSRH 2012 guideline on Emergency contraception advises women continuing to use a hormonal method of contraception following administration of levonorgestrel, to use additional contraceptive precautions for 7 days (2 days for POP, 9 days for Qlaira). In the case of ulipristal, the additional contraceptives should be taken for 14 days (9 days for POP, 16 days for Qlaira).

4. Samenvatting van de resultaten: Hormonale anticonceptie: werkzaamheid en veiligheid

4.1. Oestroprestagene associaties

4.1.1. Orale oestroprogestagenen: vergelijking van verschillende types progestageen

<p>Monophasic gestodene 75mcg / EE 30mcg vs monophasic levonorgestrel 150mcg /EE 30mcg (N=2; Loudon 1990, Rabe 1989)</p> <p>Monophasic desogestrel 150µg/EE20µg vs. monophasic levonorgestrel /EE 100µg/EE 20µg (N=1; Winkler 2004)</p> <p>Triphasic Gestodene 50/70/100mcg+EE 30/40/30mcg vs triphasic Norethindrone 500/750/1000 mcg+ EE 35/35/35 mcg. (N=1; Weber-Diehl 1993)</p> <p>Monophasic gestodene 75 mcg+EE20 mcg versus monophasic desogestrel 150 mcg+EE20 mcg (N=7; Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L. America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999)</p> <p>Monophasic gestodene 75 mcg+ EE 30 mcg versus monophasic norgestimate 250 mcg+ EE 35 mcg. (N=1; Affinito 1993)</p> <p>Monophasic Drospirenone 3mg/EE 30µg versus monophasic levonorgestrel 150µg/EE 30µg (N=3 ; Kelly 2010 ; Suthipongse 2004 Sangthawan 2005)</p> <p>Monophasic Drospirenone 3mg/EE 20µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150µg/EE 20µg (21 active /7 placebos) (N=6; Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010) (All studies from Lawrie 2011)</p>													
N/n	Duration	Comparison	Results										
N= 21 n= 13296	6 -26 cycles	Monophasic gestodene 75mcg / EE 30mcg vs monophasic levonorgestrel 150mcg /EE 30mcg (N=2; Loudon 1990, Rabe 1989)	Pregnancy (N=2)	RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS									
			Discontinuation (N=2)	RR= 0.66 (95% CI 0.41, 1.05) NS p=0.078									
			Absence of withdrawal bleed (N=2)	RR= 0.78 (95% CI 0.38, 1.59) NS p=0.49									
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK	
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK							
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
				Intermenstrual bleeding (Loudon, 1990)	70/229 (GSD) vs 98/227 (LNG) RR= 0.71 (95% CI 0.55, 0.91) SS in favour of gestodene p=0.0059								
				Spotting (Loudon, 1990)	47/229 (GSD) vs 42/227 (LNG) RR= 1.11 (95% CI 0.76, 1.61) NS p=0.59								
				Breakthrough bleeding (Loudon, 1990)	12/229 (GSD) vs 18/227 (LNG) RR= 0.66 (95% CI 0.33, 1.34) NS p=0.25								
					<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA (N=1)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA (N=1)	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
OK	NA (N=1)	OK	OK										
	Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												
	Monophasic desogestrel 150µg/EE20µg vs. monophasic levonorgestrel /EE 100µg/EE 20µg (N=1; Winkler 2004)	Pregnancy	1/500 (DSG) vs 1/498 (LNG) RR=1.00 (95% CI 0.06, 15.88) NS p=1.0										
Total Discontinuation		96/500 (DSG) vs 114/498 (LNG) RR=0.84 (95% CI 0.66, 1.07) NS p=0.15											
Discontinuation due to side effects (including cycle disturbance)		10/500 (DSG) vs 25/498 (LNG) RR=0.40 (95% CI 0.19, 0.82) SS in favour of DSG p=0.013											
		<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
Quality	Consistency	Directness	Imprecision										
	6 cycles												
	Population	Healthy women Age: 15-50											

				-1 (FU<80%, open label)	NA	OK	OK	
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
	Triphasic Gestodene 50/70/100mcg +EE 30/40/30mcg vs triphasic Norethindrone 500/750/1000 mcg+ EE 35/35/35 mcg. (N=1; Weber-Diehl 1993) 12 cycles	Pregnancy	0/114 (GSD) vs 0/115 (NE) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS					
		Discontinuation	16/114 (GSD) vs 27/115 (NE) RR=0.60 (95% CI 0.34, 1.05) NS p= 0.072					
		Spotting	18/114 (GSD) vs 31/115 (NE) RR=0.59 (95% CI 0.35, 0.99) SS; less spotting with GSD p= 0.044					
		Breakthrough bleeding	22/114 (GSD) vs 34/115 (NE) RR=0.65 (95% CI 0.41, 1.04) NS p= 0.075					
			<u>Quality</u> -1 (no ITT, FU<80%, open)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> -1 (population not described)	<u>Imprecision</u> OK		
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
	Monophasic gestodene 75 mcg+EE20 mcg versus monophasic desogestrel 150 mcg+EE20 mcg (N=7;Endrikat 1999, GSD Group 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L. America 1994, Serfaty 1998, Zichella 1999) 6 -12 cycles	Pregnancy (N=7)	RR=1.85 (95% CI 0.64, 5.32) NS p=0.26					
		Discontinuation (N=7)	RR=1.11 (95% CI 1.00, 1.24) NS p=0.052					
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK		
			RR=1.81 (95% CI 1.01, 3.23) SS; less discontinuation with DSG p=0.045					
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK		
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
		Discontinuation due to side effects (other than cycle disturbance) (N=5; Endrikat 1999, Halbe 1998, Koetsawang 1995, L. America 1994, Zichella 1999)	RR=0.93 (95% CI 0.48, 1.81) NS p=0.83					
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK		
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
	Monophasic gestodene 75 mcg+ EE 30 mcg versus monophasic	Pregnancy	0/91 (GSD) vs 0/83 (NGM) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS					
		Discontinuation	6/91 (GSD) vs 9/83 (NGM) RR=0.61 (95% CI 0.23, 1.64) NS p=0.32					

	norgestimate 250 mcg+ EE 35 mcg. (N=1; Affinito 1993) 6 cycles	Discontinuation due to cycle disturbances	0/91 (GSD) vs 0/83 (NGM) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS								
		Discontinuation due to side effects (other than cycle disturbances)	3/91 (GSD) vs 2/83 (NGM) RR=1.37 (95% CI 0.23, 7.99) NS p=0.73								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad, ITT?)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, ITT?)	NA	OK	OK
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
	-1 (low Jadad, ITT?)	NA	OK	OK							
	Monophasic Drospirenone 3mg/EE 30µg versus monophasic levonorgestrel 150µg/EE 30µg (N=3 ; Kelly 2010 ; Suthipongse 2004 Sangthawan 2005) 6-7 cycles	Pregnancy (N=1 ; Suthipongse2004)	0/58 (DRSP) vs 0/57 (LNG) RR=0.00 (95% CI 0.0, 0.0) NS								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad, ITT?)</td> <td>NA (N=1)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, ITT?)	NA (N=1)	OK	OK
		Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
		-1 (low Jadad, ITT?)	NA (N=1)	OK	OK						
		Discontinuation (N=2 ; Kelly 2010 ; Suthipongse 2004)	RR=0.81 (95% CI 0.62, 1.06) NS p=0.12								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK
		Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
		-1	OK	OK	OK						
	Discontinuation due to side effects (including cycle disturbance) (N=1 ; Kelly 2010)	14/282(DRSP) vs 13/142 (LNG) RR=0.54 (95% CI 0.26, 1.12) NS p=0.099									
	Intermenstrual bleeding (N=1 ; Kelly 2010)	33/282(DRSP) vs 19/142 (LNG) RR=0.87 (95% CI 0.52, 1.48) NS p=0.62									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (FU<80%)</td> <td>NA (N=1)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (FU<80%)	NA (N=1)	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (FU<80%)	NA (N=1)	OK	OK								
Monophasic Drospirenone 3mg/EE 20µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150µg/EE 20µg (21 active /7 placebos) (N=6; Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000, Kriplani 2010) 6cycles -26 months	Pregnancy (N=6)	RR=0.95 (95% CI 0.39, 2.33) NS p=0.91									
	Discontinuation (N=6)	RR=1.06 (95% CI 0.93, 1.20) NS p=0.40									
	nausea/vomiting (N=6)	122/3173(DRSP) vs 40/1528(DSG) RR=1.46 (95% CI 0.96, 2.21) NS p=0.074									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low jadad)	OK	OK	OK	
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
-1 (low jadad)	OK	OK	OK								
Discontinuation due to side effects (including cycle disturbance) (N=5; Anttila 2009, Gruber 2006, Guang-Sheng 2010, Huber 2000; Kriplani 2010)	RR=1.24(95% CI 0.87, 1.76) NS p=0.23										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low)	OK	OK	-1		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low)	OK	OK	-1								

				jadad)			
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Discontinuation due to cycle disturbances (N=3 ; Anttila 2009, Foidart 2000, Gruber 2006)	RR=1.05 (95% CI 0.52, 2.14) NS p=0.89			
				<u>Quality</u> -1 (low jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			intermenstrual bleeding (N=2; Gruber 2006, Huber 2000)	RR=0.97 (95% CI 0.83, 1.14) NS p=0.71			
				<u>Quality</u> -1 (low jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			breast tenderness (N=5; Anttila 2009, Foidart 2000, Guang-Sheng 2010, Huber 2000; Kriplani 2010)	RR=1.39 (95% CI 1.04, 1.86) SS ; less breast tenderness with DSG p=0.028			
				<u>Quality</u> -1 (low jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			

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

Wij hebben uitsluitend de studies (N=21; n=13296) geselecteerd met de combinatiepillen die in België verkrijgbaar zijn. Er werden dus zeven vergelijkingen uitgekozen.

Over 't geheel genomen was de kwaliteit van de studies zwak en de meeste studies waren gesponsord door de farmaceutische industrie (17/21).

Wij vermelden hieronder de belangrijkste gegevens voor elke vergelijking :

Monophasic gestodene 75mcg / EE 30mcg vs monophasic levonorgestrel 150mcg /EE 30mcg

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

GRADE: moderate to high quality of evidence

Monophasic desogestrel 150µg/EE20µg vs. monophasic levonorgestrel /EE 100µg/EE 20µg

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

GRADE: moderate quality of evidence

Triphasic Gestodene 50/70/100mcg+EE 30/40/30mcg vs triphasic Norethindrone 500/750/1000 mcg+ EE 35/35/35 mcg.

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

GRADE: low quality of evidence

Monophasic gestodene 75 mcg+EE20 mcg versus monophasic desogestrel 150 mcg+EE20 mcg

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

GRADE: moderate quality of evidence

Monophasic gestodene 75 mcg+ EE 30 mcg versus monophasic norgestimate 250mcg+ EE 35 mcg.

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

GRADE: moderate quality of evidence

Monophasic Drospirenone 3mg/EE 30µg versus monophasic levonorgestrel 150µg/EE 30µg

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

GRADE: moderate quality of evidence

Monophasic Drospirenone 3mg/EE 20µg (24 active tablets and 4 placebos) versus monophasic desogestrel 150µg/EE 20µg (21 active / 7 placebos)

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

GRADE: very low to moderate quality of evidence

Kortom, er werden weinig verschillen waargenomen tussen de verschillende progestagenen.

Al deze resultaten dienen te worden bevestigd door dubbelblinde studies van betere kwaliteit.

4.1.2. Orale oestroprogestagenen met ethinylestradiol 20µg versus >20µg

Ethinyl estradiol 20µg and desogestrel 150µg versus ethinyl estradiol 30µg and desogestrel 150µg. (Basdevant 1993, Akerlund 1993 from Gallo 2011a)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n= 1058	6-12 cycles	-women 18-40y -exclusion of CV disease and risk factors -Basdevant: Healthy women with regular menses, non- obese.	Pregnancy N=1 (Akerlund 1993)	2/485 vs 3/497 OR: 0.69 (0.12-3.97) NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 no ITT and low FU	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall N=1 (Akerlund 1993)	174/500 vs 154/500: OR: 1.20 (0.92-1.56) NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation due to irregular bleeding N=1 (Akerlund 1993)	27/500 vs 10/500 OR=2.59 (95% CI 1.35, 5.00) SS in favor of EE30DSG p = 0.0044			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
Dysmenorrhea N=1 (Akerlund 1993)	17/485 vs 12/497 OR=1.46 (95% CI 0.70, 3.06) NS						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Increased weight N=1 (Akerlund 1993)	15/485 (EE20DSG) vs 6/497 (EE30DSG) OR=2.46 (95% CI 1.04, 5.84) SS in favor of EE30DSG p = 0.041						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

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

Er kan geen verschil aangetoond worden in aantal ongewenste zwangerschappen.

GRADE: moderate quality of evidence

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen. Wel zijn er meer vrouwen (OR 2.59) in de groep met 20µg EE die stoppen omwille van onregelmatige bloedingen.

GRADE: moderate quality of evidence

Er kon geen verschil aangetoond worden op het eindpunt dysmenorroe.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

N/n	Duration	Population	Results								
N=3, n= 3925	6-13 cycles	-healthy women 18-42y -1 study: >30y -regular menses -exclusion of CV disease and risk factors	Pregnancy 3/1014 vs 3/1013 OR=1.00 (95% CI 0.20, 4.96) NS p = 1.0 N=2 (Bruni 2000, Teichmann 1995)								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Discontinuation overall N=3 235/1515 vs 229/1518 OR=1.03 (95% CI 0.85, 1.26) NS p = 0.76								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Irregular bleeding N=1 (Kirkman 1994) At cycle 3: 104/456 vs 46/454 OR=2.51 (95% CI 1.77, 3.56) SS in favor of EE30GSD p <0.00001 At cycle 6: 69/411 vs 43/412 OR=1.72 (95% CI 1.15, 2.55) SS in favor of EE30GSD p=0.0079								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Metrorrhagia N=1 (Bruni 2000) 46/805 vs 28/806 OR=1.67 (95% CI 1.05, 2.66) SS in favor of EE30GSD p =0.032								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Dysmenorrhea N=1 (Bruni 2000) 17/805 vs 18/806 OR=0.94 (95% CI 0.48, 1.85) NS p =0.87								
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 for no blinding	NA	OK	OK					
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Weight gain in kg N=1 (Kirkman 1994) 0.4±2 vs 0.6±0.2 Mean difference= -0.20 (95% CI -0.40, 0.00) SS in favor of EE20DSG p = 0.045											
<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for no blinding</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for no blinding	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1 for no blinding	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

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

Er kan geen verschil aangetoond worden in aantal ongewenste zwangerschappen.

GRADE: moderate quality of evidence

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen.

GRADE: moderate quality of evidence

In de groep met 20µg EE en desogestrel 150µg zijn er meer vrouwen met onregelmatige bloedingen en met metrorragie.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

Ethinyl estradiol 20 µg and desogestrel 150 µg versus ethinyl estradiol 30-40-30 µg and gestodene 50-70-100 µg. (Bruni 2000 from Gallo 2011a).						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n=2419	13 cycles	-healthy women <42y -regular menses -exclusion of CV disease and risk factors	Pregnancy	2/805 vs 2/808 OR=1.00(95% CI 0.14, 7.14) NS p =1.0		
			<u>Quality</u>	-2 for no blinding, no ITT and low FU		
			<u>Consistency</u>	NA		
			<u>Directness</u>	OK		
			<u>Imprecision</u>	OK		
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			Discontinuation overall	132/805 vs 125/808 OR=1.07(95% CI 0.82, 1.40) NS p =0.61		
			<u>Quality</u>	-2		
			<u>Consistency</u>	NA		
			<u>Directness</u>	OK		
			<u>Imprecision</u>	OK		
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			Metrorrhagia	46/805 vs 20/808 OR=2.28(95% CI 1.39, 3.73) SS in favor of EE30-40-30/GSD50-70-100 p =0.0010		
			<u>Quality</u>	-2		
			<u>Consistency</u>	NA		
<u>Directness</u>	OK					
<u>Imprecision</u>	OK					
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						
Dysmenorrhea	17/805 vs 14/808 OR=1.22 (95% CI 0.60, 2.49) NS p =0.58					
<u>Quality</u>	-2					
<u>Consistency</u>	NA					
<u>Directness</u>	OK					
<u>Imprecision</u>	OK					
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						
Menstrual disorder	10/805 vs 7/808 OR=1.43(95% CI 0.55, 3.73) NS p =0.46					
<u>Quality</u>	-2					
<u>Consistency</u>	NA					
<u>Directness</u>	OK					
<u>Imprecision</u>	OK					
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						

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

Er kan geen verschil aangetoond worden in het aantal ongewenste zwangerschappen.

GRADE: low quality of evidence

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen.

GRADE: low quality of evidence

In de groep met 20µg EE en desogestrel 150µg zijn er meer vrouwen met metrorragie.

GRADE: Low quality of evidence

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

N/n	Duration	Population	Results				
N=4, n= 903	6-13 cycles	-healthy women 18-39y -regular menses -exclusion of CV disease and risk factors	Pregnancy N=2 (Endrikat 1997, Taneepanichskul 2002)	1/504 vs 2/295 OR=0.23(95% CI 0.02, 2.55) NS p =0.23			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 incomplete reporting, no ITT and low FU	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall N=2 (Endrikat 1997, Taneepanichskul 2002)	110/504 vs 59/295 OR=1.14(95% CI 0.80, 1.63) NS p =0.46			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation due to metrorrhagia N=1 (Winkler 1996)	0/20 vs 1/20 OR=0.14(95% CI 0.0, 6.82) NS p=0.32			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 incomplete reporting, no ITT and low FU	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>				
Breakthrough bleeding N=1 (Taneepanichskul 2002)	At cycle 3: 1/59vs 0/55 OR=6.90(95% CI 0.14, 348.82) NS p=0.33 At cycle 6: 0/59 vs 1/55 OR=0.13(95% CI 0.00, 6.36) NS p=0.30						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-2	NA	OK	-1			
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>							
Weight gain in kg N=1 (Taneepanichskul 2002)	50.6 ±6.5 vs 52.1±8.2 Mean difference= -1.5(95% CI -4.23, 1.23) NS p = 0.28						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-2	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

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

Er kan geen verschil aangetoond worden in aantal ongewenste zwangerschappen.

GRADE: *low quality of evidence*

Globaal is er geen verschil in aantal vrouwen die de anticonceptie stoppen.

GRADE: *low quality of evidence*

Er kan evenmin een verschil in gewicht of een verschil in doorbraakbloedingen aangetoond worden.

GRADE: *low quality of evidence*

4.1.3. Orale oestrogenen: trifasische versus monofasische

Triphasic levonorgestrel 50-75-125µg/ethinylestradiol 30-40-30µg vs Monophasic levonorgestrel 150µg/ethinylestradiol 30µg (Chen 1987, Zador 1979, Carlborg 1983, Dunson 1993, Engebretsen 1987, Ramos 1989, Saxena 1992, Kashanian 2010 from Van Vliet 2011) vs Monophasic desogestrel 150µg/ethinylestradiol 30µg (Lachnit-Fixson 1984, Dieben 1984, Ismail 1991 from Van Vliet 2011) vs Monophasic norethindrone° 1000µg/ethinylestradiol 35µg (Reiter 1990 from Van Vliet 2011a)												
N/n	Duration	Comparison	Results									
N= 12 n= 7719	6-12 cycles Population Healthy women Age: 18-35y	Triphasic LNG 50-75-125µg /EE 30-40-30µg vs Monophasic LNG 150µg /EE 30µg	Pregnancy per woman within 12 cycles (N=5: Carlborg, 1983; Dunson, 1993; Engebretsen, 1987; Ramos, 1989; Saxena, 1992)	OR= 1.35 (95% CI 0.25, 7.22) NS p = 0.72								
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK						
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
			Proportion of cycles with spotting within 12 cycles (N=1; Carlborg, 1983)	192/3197(Tri) vs 318/3275 (Mono) OR= 0.59 (95% CI 0.49, 0.72) SS in favour of triphasic p <0.00001								
			Proportion of women with spotting at cycle 12 (N=1; Ramos, 1989)	1/440(Tri) vs 1/456(Mono) OR= 1.04 (95% CI 0.06, 16.62) NS p = 0.98								
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			OK	-1	OK	OK						
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
			Proportion of cycles with breakthrough bleeding within 12 cycles (N=1; Carlborg, 1983)	86/3197(Tri) vs 147/3275 (Mono) OR= 0.59 (95% CI 0.45, 0.77) SS in favour of triphasic p =0.00012								
Proportion of women with intermenstrual bleeding within 12 cycles (N=1; Dunson ,1993)	38/495(Tri) vs 44/484(Mono) OR= 0.83 (95% CI 0.53, 1.31) NS p = 0.43											
<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	-1	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
OK	-1	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												
Proportion of cycles with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Carlborg, 1983)	20/3197(Tri) vs 74/3275 (Mono) OR= 0.27 (95% CI 0.17, 0.45) SS; less amenorrhea with triphasic p <0.00001											
Proportion of women with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Dunson, 1993)	3/495(Tri) vs 2/484(Mono) OR= 1.47(95% CI 0.24, 8.83) NS p = 0.67											
<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	-1	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
OK	-1	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												
Total discontinuation within 12 cycles	OR= 1.13(95% CI 0.97, 1.31) NS p = 0.13											

		(N=4; Dunson, 1993; Engebretsen, 1987; Ramos, 1989; Saxena, 1992)	<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: moderate quality of evidence			
	Triphasic LNG 50-75-125 µg and EE 30-40-30 µg vs Monophasic DSG 150 µg and EE 30 µg	Pregnancy per woman within 12 cycles (N=2; Dieben, 1984; Ismail, 1991)	OR= 7.22(95% CI 0.88, 59.00) NS p = 0.065			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> -1(wide CI)
			Grade assessment: low quality of evidence			
		Proportion of cycles with spotting within 6 or 12 cycles (N=2; Dieben, 1984; Lachnit-Fixson 1984)	(Dieben 1984):within 12 cycles OR= 1.19(95% CI 0.99, 1.44) NS p = 0.11 (Lachnit-Fixson 1984): within 6 cycles OR= 0.34(95% CI 0.27, 0.44) SS in favor of triphasic p < 0.00001			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> -1	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: low quality of evidence			
		Proportion of cycles with breakthrough bleeding within 12 cycles (N=1; Dieben, 1984)	(Dieben 1984):within 12 cycles OR= 1.09(95% CI 0.88, 1.35) NS p = 0.44 (Lachnit-Fixson 1984): within 6 cycles OR= 0.41(95% CI 0.23, 0.71) SS in favor of triphasic p < 0.0016			
			<u>Quality</u> -1	<u>Consistency</u> -1	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: low quality of evidence			
		Proportion of cycles with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Dieben, 1984)	OR= 1.05(95% CI 0.86, 1.28) NS p = 0.63			
			<u>Quality</u> -2 (very low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: low quality of evidence			
		Total discontinuation within 12 cycles (N=1; Ismail, 1991)	OR= 1.44 (95% CI 0.81, 2.57) NS p = 0.22			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: moderate quality of evidence			
	Triphasic LNG 50-75-125 µg / EE 30-40-30 µg vs Monophasic NET 1000 µg / EE 35 µg	Proportion of women with intermenstrual bleeding within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 0.59 (95% CI 0.29, 1.18) NS p = 0.13			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad, no ITT)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: moderate quality of evidence			
		Proportion of women with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 0.03 (95% CI 0.00, 0.43) SS ; less amenorrhea with triphasic p = 0.011			
			<u>Quality</u> -1 (low Jadad, no ITT)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: moderate quality of evidence			

Triphasic norethindrone° 500-750-1000µg/ethinylestradiol 35µg vs Monophasic norethindrone° 1000µg/ethinylestradiol 35µg (Reiter 1990 from Van Vliet 2011a)				
N/n	Duration	Comparison	Results	
N=1, n=477	12 cycles	Triphasic NET 500-750-1000 µg / EE 35 µg versus Monophasic NET 1000 µg / EE 35 µg	Proportion of women with intermenstrual bleeding within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 1.06 (95% CI 0.55, 2.02) NS p = 0.87
			Proportion of women with amenorrhea within 12 cycles (N=1; Reiter, 1990)	OR= 0.25 (95% CI 0.08, 0.76) SS; less amenorrhea with triphasic p = 0.015
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>
			-1 (low Jadad, no ITT)	NA
			<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	OK
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>
			-1 (low Jadad, no ITT)	NA
			<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	OK
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				

Triphasic gestodene 50-70-100µg/ ethinylestradiol 30-40-30µg vs Monophasic desogestrel 150µg/ ethinylestradiol 30µg (Andrade 1993, Agoestina 1987 from Van Vliet 2011a) vs Monophasic desogestrel 150µg/ ethinylestradiol 20µg (Bruni 2000 from Van Vliet 2011a) vs Monophasic gestodene 75µg/ ethinylestradiol 30µg (Bruni 2000 from Van Vliet 2011a)												
N/n	Duration	Comparison	Results									
N= 3 n= 3069	6-13 cycles	Triphasic GTD 50-70-100 µg and EE 30-40-30 µg versus Monophasic DSG 150 µg and EE 30 µg	Pregnancy per woman within 12 cycles (N=1 :Agoestina, 1987)	OR= 1.00 (95% CI 0.06, 16.26) NS p = 1.0								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)								
		Population			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							
	Healthy women Age: 18-41y			Proportion of cycles with spotting and breakthrough bleeding within 6 cycles (N=1:Andrade, 1993)	OR= 0.49 (95% CI 0.33, 0.73) SS in favour of triphasic p = 0.00038							
					<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
				-1 (low Jadad)	OK	OK	OK					
								Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
				Proportion of women with spotting at cycle 12 (N=1 :Agoestina, 1987)	OR= 1.50 (95% CI 0.40, 5.56) NS p = 0.54							
					<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
				-1 (low Jadad)	OK	OK	OK					
							Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
Proportion of women with breakthrough bleeding at cycle 12 (N=1 :Agoestina, 1987)				OR= 0.97 (95% CI 0.27, 3.51) NS p = 0.96								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)									
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>								
Proportion of cycles with amenorrhea within 12 cycles (N=1:Andrade, 1993)	OR= 0.82 (95% CI 0.48, 1.43) NS p = 0.49											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (low Jadad)	OK	OK	OK									
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
Total discontinuation within 12 cycles (N=1 :Agoestina, 1987)	OR= 0.82 (95% CI 0.35, 1.96) NS p = 0.66											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)									
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>								
Triphasic GTD 50-70-100 µg and EE 30-40-30 µg versus Monophasic DSG 150 µg and EE 20 µg			Pregnancy per woman within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)	OR= 1.00 (95% CI 0.14, 7.09) NS p = 1.0								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	NA	OK	OK
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (low Jadad)	NA	OK	OK									
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
Total discontinuation within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)				OR= 1.09 (95% CI 0.88, 1.36) NS p = 0.43								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	NA	OK	OK
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (low Jadad)	NA	OK	OK									
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								

	Triphasic GTD 50-70-100 µg and EE 30-40-30 µg versus Monophasic GTD 75 µg and EE 30 µg	Pregnancy per woman within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)	OR= 0.66 (95% CI 0.11, 3.99) NS p = 0.65			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (low Jadad)	NA	OK	OK
		Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
		Total discontinuation within 13 cycles (N=1; Bruni, 2000)	OR= 0.93 (95% CI 0.75, 1.16) NS p = 0.53			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-1 (low Jadad)	NA		OK	OK		
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

° norethindrone = norethisterone

- In een Cochrane Review (Van Vliet 2011a) met 23 studies bij meer dan twintigduizend vrouwen werden verschillende trifasische anticonceptiepillen vergeleken met monofasische anticonceptiepillen. Wij selecteerden enkel de studies met pillen verkrijgbaar op de Belgische markt en groepeerden ze per soort trifasische pil. Er waren veel eindpunten en de resultaten van de verschillende studies waren niet steeds consistent, mede door de heterogeniteit van de studies. Definities van bloedingspatroon (spotting-doorbraakbloeding) waren vaak afwezig of verschillend van studie tot studie.

Bovendien werd in deze veelal oude studies vaak niet het intention-to-treat principe toegepast, terwijl de follow-up soms laag was. Wij rapporteren de belangrijkste gegevens hieronder.

** Trifasisch Levonorgestrel + ethinylestradiol versus monofasische combinatiepillen*

- Er werd geen significant verschil gevonden qua contraceptieve werkzaamheid versus de monofasische preparaten.

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

** Trifasisch Norethisteron + ethinylestradiol versus monofasische combinatiepillen*

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

**Trifasisch Gestodeen + ethinylestradiol versus monofasische combinatiepillen*

- Er werd geen significant verschil gevonden qua contraceptieve werkzaamheid.

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

Besluit:

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

4.1.4. Orale oestrogenen: quadrifasische versus monofasische

Quadrifasic dienogest/estradiol valerate vs Monophasic levonorgestrel 100µg/ethinylestradiol 20µg* (Ahrendt 2009 from Van Vliet 2011b)											
N/n	Duration	Population	Results								
N= 1 n= 846	7 cycles	Healthy women Age: 18-50y	Pregnancy	0/399 vs 1/399 RR=0.33 (0.01 – 8.16), NS							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (no a priori hypothesis)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1 (underpowered)</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK	-1 (underpowered)					
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>								
			Spotting/ bleeding days (mean n°) (PE)	(Days 1-90) 17.3 (10.4) vs 21.5 (8.6) Mean Diff= -4.20 (-5.52, -2.88), SS less with quadrifasic (Days 91-180) 13.4 (9.3) vs 15.9 (7.1) Mean diff= -2.50 (-3.65, -1.35), SS less with quadrifasic							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (no a priori hypothesis)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 (no a priori hypothesis)	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Withdrawal bleeding (proportion of women with withdrawal bleeding)	SS at all 7 cycles Less women with withdrawal bleeding with quadrifasic RR=0.79-0.90							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2(no power calculation, post hoc)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2(no power calculation, post hoc)	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
-2(no power calculation, post hoc)	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Spotting/ bleeding (proportion of women with spotting/bleeding)	NS at all cycles, except for cycle 4: RR=1.45 SS in favor of quadrifasic COCs										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2	NA	OK	OK		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-2	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Discontinuation due to AEs	RR=1.0 (0.47 – 2.13), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Breast pain	RR=3.25 (1.07 – 9.88) SS in favor of monophasic COC										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Acne	RR=0.56 (0.19 – 1.64), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Migraine	RR=0.4 (0.08 – 2.05), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Increase in body weight	RR=0.5 (0.09 – 2.71), NS										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	-1		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1	NA	OK	-1								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											

* *Quadriphasic dienogest/estradiol valerate*

(E2V 3 mg on days 1 and 2, DNG 2 mg and E2V 2 mg on days 3 to 7, DNG 3 mg and E2V 2 mg on days 8 to 24, E2V 1 mg on days 25 and 26 and placebo on days 27 and 28)

versus

Monophasic levonorgestrel/ethinylestradiol (LNG 100 µg and 20 µg EE on days 1 to 21 and placebo on days 22 to 28)

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

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

GRADE: low quality of evidence

4.1.5. Oestroprogestagene associaties: contraceptieve pleister versus pil

Skin patch norelgestromin 150µg + EE 20µg vs COC levonorgestrel 50-75-125µg + EE 30-40-30µg (Audet 2001, Klufft 2008 from Lopez 2010)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=2, n=1099	6-13 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per cycle	5/5240 vs 7/4167 OR=0.57 (0.18 - 1.77), NS Kaplan-Meier cumulative pregnancy rates: 6-cycle rate: 0.6 (0 – 1.2) vs 1.2 (0.2 – 2.1) 13-cycle rate: 1.3 v(0 – 2.7) vs 1.8 (0.2 – 3.4)		
			N=1 (Audet 2001)			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (drop out)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Discontinuation overall	OR=1.59 (1.26 – 2.00), SS in favour of COC		
			N=2			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (drop out)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
Discontinuation adverse events	OR=2.28 (1.61 – 3.25), SS in favour of COC					
N=2						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1 (drop out)	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
Compliance per cycle	OR=2.05 (1.83 – 2.29), SS in favour of patch					
N=1 (Audet 2001)						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1 (drop out)	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
Breakthrough bleeding or spotting	Cycle 6: OR=1.36 (0.93 – 1.98), NS Cycle 13: OR=0.76 (0.49 – 1.18), NS					
N=1 (Audet 2001)						
Breast discomfort	OR=3.09 (2.26 – 4.22), SS in favour of COC					
N=1 (Audet 2001)						
Dysmenorrhea	OR= 1.43 (1.03 – 1.99), SS in favour of COC					
N=1 (Audet 2001)						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
	-1 (drop out)	NA	OK	OK		
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

Compliance (regimen adherence) - Proportion of women or cycles with self-reported correct use of assigned device

Skin patch norelgestromin 150µg + EE 20µg vs COC desogestrel 150µg + EE 20µg (Urdl 2005, Klufft 2008 from Lopez 2010)

N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 1588	6-13 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per woman N=1 (Urdl 2005) OR=1.49 (0.30 – 7.53) Kaplan- Meier cumulative pregnancy rates : 6-cycle rate 0.5 (0 – 1) vs 0.3 (0 – 0.8) 13-cycle rate 0.5 (0 – 1) vs 0.3 (0 – 0.8)									
			<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK	
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			OK	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>									
			Discontinuation overall	OR= 1.56 (1.18 – 2.06), SS in favour of COC								
			N=2	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			OK	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>									
			Discontinuation adverse events	OR= 2.11 (1.44 – 3.11), SS in favour of COC								
			N=2	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			OK	NA	OK	OK						
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												
Compliance per cycle	OR=2.05 (1.83 – 2.29), SS in favour of patch											
N=1 (Urdl 2005)	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
OK	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												
Breakthrough bleeding or spotting	Cycle 3: OR= 0.92 (0.69 – 1.24), NS Cycle 13: OR= 0.65 (0.46 – 0.92), NS N=1 (Urdl 2005)											
Breast discomfort	OR= 2.98 (2.29 – 3.90), SS in favour of COC											
N=1 (Urdl 2005)	OR= 1.15 (0.72 – 1.83), NS											
Dysmenorrhea	OR= 1.15 (0.72 – 1.83), NS											
N=1 (Urdl 2005)	OR=1.88 (1.12 – 3.16), SS in favour of COC											
Vomiting	OR=1.88 (1.12 – 3.16), SS in favour of COC											
N=1 (Urdl 2005)	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
OK	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												

Compliance (regimen adherence) - Proportion of women or cycles with self-reported correct use of assigned device

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

Twee studies vergeleken de pleister met de trifasische pil met levonorgestrel. Er was veel drop-out in een van de grotere studies (Audet 2001): een derde van de pleistergebruiksters versus een kwart van de pilgebruiksters. 2 studies vergeleken de pleister met de de monofasische pil met desogestrel 150µg + EE20µg.

- De contraceptieve werkzaamheid was gelijkaardig in beide groepen.

GRADE: moderate to high quality of evidence

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

GRADE: moderate to high quality of evidence

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

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

GRADE: moderate to high quality of evidence

4.1.6. Oestroprogestagene associaties: vaginale ring versus pil

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC levonorgestrel 150µg + EE 30µg (Duijkers 2004a, Oddsson 2005 from Lopez 2010a)											
N/n	Duration	Population	Results								
N= 2 n= 1115	6-13 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per cycle N=2	OR=1.03 (0.30 – 3.55), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (large drop-out)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (large drop-out)	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (large drop-out)	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Discontinuation overall (6 or 13 cycles) N=2	OR= 1.06 (0.81 - 1.38), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Discontinuation adverse events N=2	OR= 1.33 (0.89 – 2.00), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
Compliance per cycle N=1 (Oddsson 2005)	OR= 1.07 (0.96 – 1.20), NS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Breakthrough bleeding N=1 (Oddsson 2005)	Cycle 6: OR= 0.22 (0.05 - 0.88), SS Cycle 13: OR=0.15 (0.01 – 2.45), NS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Breast pain N=1 (Oddsson 2005)	OR=2.25 (0.99 – 5.14), NS										
Dysmenorrhea N=1 (Oddsson 2005)	OR= 1.86 (0.77 – 4.52), NS										
Vaginitis N=2	OR= 2.84 (1.34 – 6.01), SS										
Genital pruritus N=1 (Oddsson 2005)	OR= 4.58 (1.14 – 18.41), SS										
Leukorrhea N=2	(Duijkers 2004a, Oddsson 2005) OR= 6.42 (2.71 – 15.22), SS										
Weight increase N=2	(Duijkers 2004a, Oddsson 2005) OR=0.93 (0.41 – 2.13), NS										
Acne N=1 (Oddsson 2005)	OR= 0.23 (0.08 – 0.63), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC levonorgestrel 100µg + EE 20µg (Sabatini 2006, Veres 2004, Elkind-Hirsch 2007 from Lopez 2010a)											
N/n	Duration	Population	Results								
N= 3 n= 427	6-12 cycles	- Healthy women - Age: 18-45y	Pregnancy per woman	OR=0.14 (0.00 – 7.00), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low Jadad)	OK	OK	OK					
			N=2 (Sabatini 2006, Veres 2004)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall	OR=0.66 (0.39 – 1.11), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	OK	OK	OK					
			N=3				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation adverse events	OR=0.48 (0.20 – 1.11), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
-1	OK	OK	OK								
N=2 (Sabatini 2006, Veres 2004)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Noncompliance per woman	OR=3.99 (1.87 – 8.52), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	-1 (small study)		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	-1 (small study)								
N=1 (Veres 2004)				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							
Early or late withdrawal bleeding	Cycle 6: OR=0.23 (0.07 – 0.70), SS Cycle 12: OR=0.21 (0.05 – 0.86), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
N=1 (Sabatini 2006)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Irregular bleeding	Cycle 6: OR=0.36 (0.15 – 0.87), SS Cycle 12: OR=0.34 (0.12-0.94), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
N=1 (Sabatini 2006)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Breakthrough bleeding	Cycle 5: 0.07 (0.00 – 1.42), NS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)								
N=1 (Elkind-Hirsch 2007)				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							
Vaginal dryness	Cycle 6: OR= 0.12 (0.03 – 0.47), SS Cycle 12: OR=0.13 (0.03 – 0.65), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	OK								
N=1 (Sabatini 2006)				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Vaginal yeast infection / discomfort	Cycle 5: OR=6.02 (0.30 – 122.32), SS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	-1		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	OK	-1								
N=1 (Elkind-Hirsch 2007)				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC gestodene 60µg + EE 15µg (Sabatini 2006 from Lopez 2010a)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 1 n=186	12 cycles	women with regular menstrual cycles, sexually active	Pregnancy per woman	OR=0.0 (0.0-0.0), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study)
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation overall	OR=0.32 (0.16 – 0.66), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	OK	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Discontinuation adverse events	OR=0.32 (0.15 – 0.70), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	OK	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Early or late withdrawal bleeding	Cycle 6: OR=0.18 (0.07 – 0.46), SS			
				Cycle 12: OR=0.19 (0.05 – 0.73), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	OK	OK	-1	
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Irregular bleeding	Cycle 6: OR=0.26 (0.11 – 0.57), SS			
				Cycle 12: OR=0.33 (0.12 – 0.91), SS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	OK	OK	-1	
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Vaginal dryness	Cycle 6: OR=0.11 (0.04 – 0.32), SS			
				Cycle 12: OR=0.12 (0.03 – 0.50), SS			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>			
-1	OK	OK	-1				
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

Vaginal ring etonogestrel 120µg + EE 15µg vs COC drospirenone 3mg + EE 30µg (Ahrendt 2006 from Lopez 2010a) and Mohamed 2011							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 2 n= 1617	13 cycles	Healthy sexually active women At least 17y	Pregnancy per woman (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR= 0.30 (0.05 – 1.76), NS Mohamed 2011: ring 0% vs COC 0.7%, NT			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation: overall (Ahrendt 2006)	OR=1.19 (0.90 – 1.58), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Discontinuation: adverse events (Ahrendt 2006)	OR=1.26 (0.85 – 1.88), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Breakthrough bleeding or spotting days (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: Cycle 6: Mean diff = 2.00 (1.57 – 2.43), SS Cycle 13: Mean diff = -0.10 (-0.34 – 0.14), NS Mohamed 2011: Cycle 12: Ring 11.3% vs COC 14.7%, SS in favour of ring			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>			
-1 (low FU, no ITT)	-1	OK		OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							
Withdrawal bleeding days (Ahrendt 2006)	Cycle 6: Mean diff= -0.30 (-0.50 - -0.10), SS Cycle 13: Mean diff= -0.20 (-0.40 – 0.00), NS						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Vaginitis (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR=2.19 (1.09 – 4.38), SS Mohamed 2011: ring 4.6% vs COC 1.2%, SS						
Leukorrhea (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR=2.82 (1.19 – 6.70), SS Mohamed 2011: ring 4.2% vs COC 0.8%, SS						
Breast pain (Ahrendt 2006, Mohamed 2011)	Ahrendt 2006: OR=0.67 (0.35 – 1.26), NS Mohamed 2011: ring 3.3% vs COC 2.4%, NS						
Weight gain (Mohamed 2011)	Ring 1.7% vs COC 4.5%, SS						
Acne (Mohamed 2011)	Ring 0.4% vs COC 4.9%, SS						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (low FU, no ITT)	OK	<u>s</u> OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

- Zes RCT's uit de meta-analyse van Lopez 2010 en één aparte RCT van Mohamed 2011 vergeleken hormonale contraceptie in de vorm van een vaginale ring met diverse combinatiepillen (levonorgestrel 100-150µg – EE 20-30µg, gestodeen 60µg – EE 15µg, drospirenon 3µg – EE30µg). Sommige studies incluseren minder dan 100 deelnemers in totaal. Er was eveneens vaak een grote drop-out, ongeveer een derde in elke behandelingsgroep.

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

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

GRADE: low to moderate quality of evidence

- Gebruiksters van de vaginale ring hadden significant meer vaginitis en leukorree in vergelijking met de gebruiksters van de combinatiepil, doch zij hadden minder last van vaginale droogte. Ringgebruiksters rapporteerden in twee studies minder acne en in één studie minder gewichtstoename ten opzichte van de pilgebruiksters. De cycluscontrole bij behandeling met de vaginale ring is vaak significant beter dan bij de combinatiepil.

GRADE: low to moderate quality of evidence

4.1.7. Orale oestroprogestagenen met nomegestrol acetaat versus drospirenon

Nomegestrol acetate + 17β-estradiol vs Drospirenone + ethinyl estradiol (a. Westhoff 2012, b. Mansour 2011)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=2, n=4433	1 woman-year (13 cycles)	- Age: 18-50y (>80% 18-35y) women at risk for pregnancy, in need of contraception - BMI 17-35	Pregnancy (PE) in 18-35y old Reported in 2/2 studies a. Pearl Index 18-35y (PE): Nomac 1.27 vs Drsp 1.89 Difference between groups NS b. Pearl Index 18-35y (PE): Nomac 0.38 vs Drsp 0.81 Difference between groups NS <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	OK	OK	OK					
			Scheduled bleeding (mean number of days) Reported in 1/2 studies a. Nomac 5.9 -> 4.1 vs Drsp 9.8 -> 11.6 SS difference between groups (p<0.001) <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (OL, early drop-out high)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK					
			Spotting (mean number of days) Reported in 1/2 studies a. Nomac 8.9 -> 5.4 vs Drsp 7.9 -> 7.7 SS difference between groups (p<0.05) <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (OL, early drop-out high)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1 (OL, early drop-out high)	NA	OK	OK								
Vaginal bleeding/spotting (mean number of days) Reported in 1/2 studies b. Nomac 14.9 -> 10.6 vs Drsp 18.5 -> 19.2 TNR "Scheduled withdrawal bleedings were shorter and lighter among users of nomegestrol acetate and 17β-estradiol and were sometimes absent altogether. Intracyclic bleeding/spotting was infrequent in both groups, and decreased over time." Grade assessment: <i>NA</i>											
Acne Reported in 2/2 studies a. Nomac 16.4% vs Drsp 8.7% b. Nomac 11.1% vs Drsp 5.1% NT Grade assessment: <i>NA</i>											
Weight gain Reported in 2/2 studies a. Nomac 9.5% vs Drsp 5.2% NT b. Nomac 63.4kg -> 64.4kg vs Drsp 63.7kg -> 64.0kg SS difference between groups (p=0.001) <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (OL, NT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (OL, NT)	OK	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-1 (OL, NT)	OK	OK	OK								

- Twee gerandomiseerde studies vergeleken nomegestrol acetate + 17 β -estradiol met drospirenon + ethinyl estradiol bij meer dan vier duizend vruchtbare vrouwen.
Er was geen significant verschil in Pearl index tussen beide combinatiepillen, de contraceptieve werkzaamheid was gelijkaardig.

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: NA

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.1.8. Oestroprogestagene associaties: continu versus cyclisch gebruik

Combined hormonal contraception* cyclical use (28d) vs extended cycle (70d vs 91d vs 120d vs 364d) (From Edelman 2005: a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, c. Miller 2005), (d. Klipping 2012a and 2010b)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 4 n=2571	1 year	Age: 18-40y Healthy females At risk for pregnancy No COC contra- indications	Pregnancy N=4 (a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, c. Miller 2005, d. Klipping 2012)	(a) 4/456 (continuous 91d) vs 3/226 (cyclic 28d) -> NS (b) 0/198 (continuous 70d) vs 0/96 (cyclic 28d) -> NT (c) 1/105 (91-day cycle 364d) vs 0/108 (cyclic 28d) -> NS (d) Pearl-index : 0.64 (flexible regimen 24-120d), NR for other regimens -> NT			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 (low Jadad, low FU)	OK	OK	OK
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Total bleeding days (bleeding + spotting) during 1y N=3 (a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, d. Klipping 2012)	(a) 48d (continuous 91d) vs 51d (cyclic 28d) -> NS (c) 82d (continuous 91d) vs 65d (cyclic 28d) -> NS 89d (continuous 364d) vs 65d (cyclic 28d) -> NS (d) 41d (flexible 24-120d) vs 66d (cyclic 28d) -> SS (p<0.0001) 61d (fixed 120d) vs 66d (cyclic 28d) -> NT			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low Jadad)	OK	OK	OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Intracyclic bleeding/spotting (max. length of episodes) N=1 (Klipping 2012)	4.1d (flexible 24-120d continuous) vs 16.5d (fixed 120d continuous) vs 5.8d (cyclic 28d)			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low Jadad)	OK	OK	OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
Discontinuation due to bleeding N=3 (a. Anderson 2003, b. Cachrimanidou 1993, c. Miller 2005)	(a) 35/456 (continuous 91d) vs 4/226 (cyclic 28d) OR= 2.99 (95%CI 1.50,5.93) SS in favor of cyclic regimen p=0.0018						
	(b) 26/198(continuous 70d) vs 2/96 (cyclic 28d) OR= 3.59 (95%CI 1.57,8.22) SS in favor of cyclic regimen p=0.0025						
	(c) 13/105 (continuous 91d) vs 0/108 (cyclic 28d) OR= 8.59 (95%CI 2.80, 26.30) SS in favor of cyclic p=0.00017						
	20/109 (continuous 364d) vs 0/108 (cyclic 28d) OR= 8.87 (95%CI 3.54, 22.21) SS in favor of cyclic p=0.00001						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (low FU)			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

*Combined hormonal contraception:

- (a) 30 µg ethinyl estradiol and 150 µg levonorgestrel, 28-day versus 91-day cycles
- (b) 30 µg ethinyl estradiol and 150 µg desogestrel, 28-day versus 70-day cycles
- (c) 15 µg ethinyl estradiol and 120 µg etonogestrel, 28-day versus 91-day versus 364-day cycle (contraceptive ring)
- (d) 3 mg drospirenone + 20 µg ethinyl estradiol 28-day (24d active +4d hormone-free) versus fixed extended 120-day versus flexible extended 24-120-day where women could choose the length of continuous intake, they were advised to have a 4-day tablet-free interval if bleeding and/or spotting occurred for three consecutive days

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.1.9. Oestroprogestagene associaties: effect op gewicht

Orale oestroprogestagenen vs. placebo

Levonorgestrel 100 µg + Ethinyl estradiol 20 µg vs. placebo (Coney 2001) (from Gallo 2011b)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 721	6 cycles	- Healthy women - Age: ≥14y - regular menses and moderate facial acne	Mean weight change in kg at cycle 6	Mean diff= 0.30 (95% CI -0.23, 0.83), NS			
				<u>Quality</u> - 1 (low FU, no ITT)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			

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

Contraceptieve pleister vs. placebo

Skin patch norelgestromin 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Sibai 2001) (from Gallo 2011b)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 136	9 cycles	- not described	Gained >5% baseline weight at cycle 9	OR=0.95 (95% CI 0.30, 2.98), NS		
				<u>Quality</u> -2 (low JADAD, number randomised, FU, ITT, not reported)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> -1 (study population not reported)
			Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>			
			Lost >5% baseline weight at cycle 9	OR=0.27 (95% CI 0.04, 1.82), NS		
<u>Quality</u> -2	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> -1		<u>Imprecision</u> OK		
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

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

Orale oestropogestagenen vs orale oestropogestagenen

<p>Desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Serfaty 1998, Endrikat 1999)</p> <p>Desogestrel 150 µg and Ethinyl Estradiol 30 µg vs. levonorgestrel 50-75-125 µg + Ethinyl Estradiol 30-40-30 µg (Lachnit-Fixxon 1984)</p> <p>Prolonged regimen desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. standard regimen desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Cachrimanidou 1993)</p> <p>Drospirenone 3 mg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Gruber 2006)</p> <p>Gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Endrikat 1997)</p> <p>Gestodene 75 µg and Ethinyl Estradiol 30 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg (Coenen 1996, Kirkman 1994)</p> <p>Gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Brill 1991, Halbe 1998, Koetsawang 1995, Coenen 1996)</p> <p>Gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. norgestimate 250 µg + Ethinyl Estradiol 35 µg (Brill 1991)</p> <p>Levonorgestrel 100 µg + Ethinyl Estradiol 20 µg vs. levonorgestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Endrikat 2001)</p> <p>Levonorgestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg vs. gestodene 75 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Loudon 1990)</p> <p>Levonorgestrel 50-75-125 µg + Ethinyl Estradiol 30-40-30 µg vs. levonorgestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Kashanian 2010)</p> <p>Norgestimate 250 µg + Ethinyl Estradiol 35 µg vs. desogestrel 150 µg + Ethinyl Estradiol 30 µg (Brill 1991)</p> <p>(all from Gallo 2011b)</p>																			
N/n	Duration	Population	Results																
N=14, n= 9.179	12 cycles	- Healthy women - Age: 16 - 45 y - regular menses - 4 studies include only patients with normal weight	Gained ≥ 2 kg																
			<p><u>At cycle 6:</u> DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20: (Serfati) OR=0.84 (95% CI 0.58, 1.22), NS GSD75+EE30 vs. DSG150+EE30: (Brill, Halbe, Koetsawang) OR=1.18 (95% CI 0.87, 1.60), NS GSD75+EE30 vs. NGM250+EE35: (Brill) OR=1.54 (95% CI 0.92, 2.60), NS LNG100+EE20 vs. LNG150+EE30: (Endrikat 2001) OR=1.26 (95% CI 0.74, 2.15), NS NGM250+EE35 vs DSG150+EE30: (Brill) OR=1.15 (95% CI 0.65, 2.06), NS</p> <p><u>At cycle 12:</u> DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20: (Endrikat 1999) OR=1.13 (95% CI 0.85, 1.49), NS GSD75+EE20 vs GSD75+EE30: (Endrikat 1999) OR= 1.06 (95% CI 0.63, 1.81), NS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p> <p><u>At cycle 6:</u> (Lachnit) DSG150+EE30 vs. LNG50-75-125+EE30-40-30: OR=3.29 (95% CI 1.84, 5.88), SS in favor of levonorgestrel</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision													
			-1	OK	OK	OK													
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision													
			-1	NA	OK	OK													
			Lost ≥ 2 kg	<p>DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20 <u>At cycle 6 (Serfati): OR=1.65 (95% CI 1.13, 2.41), SS</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>high quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	OK	OK	OK							
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision													
			OK	OK	OK	OK													

			<p>DSG150+EE20 vs. GSD75+EE20 At cycle 12 (Endrikat 1999): OR=0.95 (95% CI 0.68, 1.33), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2 (low JADAD, low FU, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p> <p>GSD75+EE20 vs. GSD75+EE30 At cycle 12 (Endrikat 1997): OR=1.13 (95% CI 0.63, 2.03), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p> <p>LNG100+EE20 vs. LNG150+EE30 At cycle 13 (Endrikat 2001) OR=1.31 (95% CI 0.70, 2.44), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>high quality of evidence</i></p>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	OK	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2	OK	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	OK	OK								
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	OK	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-2	OK	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
OK	OK	OK	OK																																
		Mean weight change	<p>Prolonged regimen DSG150 + EE30 vs. standard regimen DSG150 + EE20 At cycle 12 (Cachrimanidou 1993): Mean difference in weight change= 0.57 kg (95% CI -0.42, 1.56), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2 (low JADAD, low FU, no ITT)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p> <p>DRSP 3 mg + EE20 vs. DSG150 + EE20 At cycle 7 (Gruber 2006): Mean difference in weight change= -0.67 kg (95% CI -1.16, -0.18), SS in favor of drospirenone</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>high quality of evidence</i></p> <p>GSD75 + EE30 vs. DSG150 + EE20 At cycle 6 (Coenen 1996, Kirkman 1994): mean difference in body mass % change= 0.70 (95% CI -1.32, 2.72), NS (Kirkman 1994): mean difference in weight change= 0.20kg (95% CI 0.00, 0.40), NS</p> <p>GSD75 + EE30 vs. DSG150 + EE30 At cycle 6 (Coenen 1996): Mean difference in body mass % change= 0.8 (-1.18, 2.78), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 (1 study serious limitations, 1 study OK)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p> <p>LNG150 + EE30 vs. GSD75 + EE30 At cycle 6 (Loudon 1990): Mean difference in weight change= 0.70 kg (95% CI 0.14, 1.26), NS</p> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	NA	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 (1 study serious limitations, 1 study OK)	OK	OK	OK	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>				
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-2 (low JADAD, low FU, no ITT)	NA	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
OK	NA	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																
-1 (1 study serious limitations, 1 study OK)	OK	OK	OK																																
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>																																

				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
				LNG50-75-125 + EE30-40-30 vs. LNG150 + EE30 <i>At cycle 6 (Kashanian 2010):</i> Mean difference in weight change= -0.02 kg (95% CI -0.06, 0.03), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			

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

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

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

Vaginale ring vs. orale oestroprogestagenen

Vaginal ring etonogestrel 120µg + Ethinyl Estradiol 15µg vs. levonorgestrel 150µg + Ethinyl Estradiol 30µg (Oddsson 2005) Vaginal ring etonogestrel 120µg + Ethinyl Estradiol 15µg vs. drospirenone 3mg + Ethinyl Estradiol 30µg (Milsom 2006)												
(from Gallo 2011b)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 2.047	13 cycles	- Healthy women - Age: ≥ 18y	Gain ≥ 7% of body weight at cycle 13	Reported in 1/2 studies (Oddsson 2005) OR=0.84 (95% CI 0.55, 1.28) NS								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low FU and modified ITT)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU and modified ITT)	NA	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low FU and modified ITT)	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
			Lost ≥ 7% of body weight at cycle 13	Reported in 1/2 studies (Oddsson 2005) OR=1.39 (95% CI 0.83, 2.32) NS								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	NA	OK	OK						
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												
Mean weight change in kg at cycle 13 or last assessment	Reported in 1/2 studies (Milsom 2006) Mean diff=0.40 (95% CI 0.03, 0.77) SS in favor of COC											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												

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

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

GRADE: *moderate quality of evidence*

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

GRADE: *moderate quality of evidence*

4.1.10. Orale oestroprogestagenen met drospirenon: effect op bloeddruk

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

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

Een combinatiepil met 3mg drospirenon /30µg ethinylestradiol werd vergeleken met
- een combinatiepil met norgestrelacetaat 2.5mg en 17β-estradiol 1.5mg (Westhof 2012, Mansour 2011)

- een combinatiepil met desogestrel 150µg / ethinylestradiol 30µg (Foidart 2000)

- de vaginale ring (Mohamed 2011, Ahrendt 2006)

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

4.2. Orale progestagenen voor anticonceptie

4.2.1. Desogestrel-75µg versus levonorgestrel-30µg

Desogestrel 75µg/d vs Levonorgestrel 30µg/d (Grimes 2010)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 1, n= 1320	13 cycles	- Healthy sexually active women - Age: 18-45y	Pregnancy	RR=0.27 (95%CI: 0.06-1.19), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	-1 (underpowered)
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Discontinuation: AEs	RR=1.22 (95%CI: 0.81-1.84), NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			Discontinuation: irregular bleeding	RR=1.32 (95%CI: 0.99-1.78) p=0.062, NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			Discontinuation: total	RR=1.21 (95%CI: 0.99, 1.47) p=0.057, NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			

- Een dubbelblinde RCT bij meer dan 1000 gezonde seksueel actieve vrouwen vergeleek twee soorten POP's (progestogen-only pills), namelijk desogestrel 75 µg versus levonorgestrel 30 µg.

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: high quality of evidence

4.2.2. Orale progestagenen versus orale oestroprogestagenen

Levonorgestrel 150µg + ethinylestradiol 30µg versus levonorgestrel 30µg (Sheth 1982)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1 n= 265	2 years	- Healthy women - mean age 25.5	- discontinuation for accidental pregnancy (cumulative life- table discontinuation rates)	at 360 days EE30/LNG150: 2.7% LNG30: 9.5% no specific p-value reported at 676 days EE30/LNG150: 4.5% LNG30: 9.5% p=0.089 for this comparison; NS <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 high drop out, no ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>-1 unclear (no CI)</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 high drop out, no ITT	NA	OK	-1 unclear (no CI)
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1 high drop out, no ITT	NA	OK	-1 unclear (no CI)						
- discontinuation for bleeding disturbances (cumulative life- table discontinuation rates)	at 360 days EE30/LNG150: 9.7% LNG30: 26.0 no specific p-value reported (p= 0.052 for all 4 comparisons); NS <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2</td> <td></td> <td></td> <td>-1</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2			-1			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-2			-1									
- discontinuation for all causes (cumulative life- table discontinuation rates)	at 360 days EE30/LNG150: 52.6% LNG30: 60.9% no specific p-value reported (p=0.805 for all 4 comparisons) at 676 days EE30/LNG150: 70.5% LNG30: 74.2% no specific p-value reported (p=0.768 for all 4 comparisons)											

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

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

GRADE: *low quality of evidence*

Er was minder uitval omwille van bloedingsstoornissen met de combinatiepil levonorgestrel 150µg + ethinylestradiol 30µg dan met de minipil levonorgestrel 30µg. Er werd echter geen p-waarde gerapporteerd voor deze specifieke vergelijking. De p-waarde voor het verschil tussen de 4 studie-armen was 0.052.

GRADE: *very low quality of evidence*

De uitval was zeer hoog in alle groepen.

4.3. Progestageen – injectie voor anticonceptie

4.3.1. Koperspiraaltje versus depot medroxyprogesteron acetaat (of oestroprogestagene associatie)

Cu-intrauterine device vs depot medroxyprogesterone acetate (Feldblum 2005 and Stringer 2007 from Hofmeyr 2010)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 967	12-24m	a. Healthy sexually active women b. HIV+ postnatal women	Pregnancy N=2	OR=0.45 (95% CI 0.24, 0.84) p = 0.012, SS in favour of Cu-intrauterine device								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low FU)</td> <td>OK</td> <td>-1 (mixed control in 1 trial)</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU)	OK	-1 (mixed control in 1 trial)	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low FU)	OK	-1 (mixed control in 1 trial)	OK						
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>									
			Discontinuation N=2	(Feldblum 2005): OR=0.14 (95% CI 0.06, 0.34) p = 0.000014, SS in favour of Cu-intrauterine device (Stringer 2007): OR=7.55 (95% CI 5.00, 11.38) p <0.00001, SS in favour of mixed hormonal contraception								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>-1</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	-1	-1	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	-1	-1	OK						
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>												
PID (pelvic inflammatory disease) N=2	OR=3.90 (95% CI 0.44, 34.91) NS, p = 0.22											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	-1	OK			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	OK	-1	OK									
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>												

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: very low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

4.3.2. Depot medroxyprogesteron acetaat: Subcutane versus intramusculaire inspuiting

DMPA subcutaneous vs DMPA intramuscular (Kaunitz 2009)				
N/n	Duration	Population	Results	
N=1, n= 535	2y	- Healthy sexually active women - Age: 18-35y (mean: 26y) - requesting long-term hormonal contraception	Pregnancy (2y cumulative rate, life table method) (PE)	DMPA-SC 0% vs DMPA-IM 0.8% (0.00-2.37) NT Grade assessment: <i>NA (not applicable)</i>
			2y Pearl index	DMPA-SC 0 vs DMPA-IM 0.35 (0.00-0.83) NT Grade assessment: <i>NA</i>
			Weight increase (mean, at 2y)	DMPA-SC: 3.4kg DMPA-IM: 3.5kg NT Grade assessment: <i>NA</i>

In een enkelblinde RCT bij 535 vrouwen tussen 18 en 35 jaar werden de deelnemers gerandomiseerd tussen subcutane ofwel intramusculaire toediening van depot medroxyprogesteronacetaat. Deze studie kende een hoge drop-out in beide groepen, waardoor de follow-up na 2 jaren slechts 42% betrof. In de intramusculaire groep werd één vrouw zwanger, in de subcutane niemand. Het verschil werd niet statistisch getest.

GRADE: *NA (not applicable)*

In beide DMPA-groepen vermeerderde het gemiddelde lichaamsgewicht met ongeveer 3.5kg, dit verschil werd evenmin statistisch getoetst.

GRADE: *NA*

4.4. Levonorgestrel intra-uterien systeem

4.4.1. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus koperspiraaltje (Cu >250mm2)

LNG-IUS vs Cu-IUD>250mm2 (Sivin 1994 and Baveja 1989 from French 2010).									
N/n	Duration	Population	Results						
N=2, n= 3155	3-7y	-women from family planning clinics -18-40y	Pregnancy N=2	At 1y (N=2): life table diff: -0.16 (-0.65 – 0.34) NS rate ratio: 1.01 (0.71 – 5.82) NS					
				At 3y (Baveja): rate ratio: 0.11 (0.01 – 2.12) NS					
				At 5y (Sivin): rate ratio: 0.66 (0.25 – 1.75) N s					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						-1 for incomplete reporting FU	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
					Amenorrhoea N=1 (Sivin 1994)	At 3 months: OR 2.35 (1.37 – 4.04) SS in favour of LNG IUS			
				At 3 years: OR 11.08 (6.61 – 18.57) SS in favour of LNG IUS					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
		Discontinuation due to AE N=1 (Sivin 1994)	At 5 years: rate ratio 0.71 (0.56 – 0.89) SS in favour of LNG IUS						
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
			-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
		PID N=1 (Sivin 1994)	At 1 year: rate ratio: 1.23 (0.50-3.03) NS						
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
			-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

Vrouwen met een hormoonspiraal hebben meer kans op amenorroe. De risk ratio neemt bovendien toe na verloop van tijd: na 3 maanden 2.35, na 3 jaar 11.08.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: Moderate quality of evidence

4.4.2. Levonorgestrel intra-uterine systeem versus koperspiraaltje (Cu ≤250mm2)

LNG-IUS vs Cu-IU<250mm2 (Andersson 1994, Luukkainen 1986 and Baveja 1989 from French 2010).											
N/n	Duration	Population	Results								
N=3, n= 5013	2-5y	-women from family planning clinics -18-40y	Pregnancy N=3	At 1y: life table diff (Baveja 1989): -0.90 (-2.01 – 0.21) NS rate ratio (Luukkainen 1986, Baveja 1989): 0.12 (0.03 – 0.49) SS in favour of LNG IUS							
				At 3y (Baveja 1989): life table diff: -0.56 (-1.30 -0.18) NS At 5y (Andersson 1994, Baveja 1989): rate ratio: 0.08 (0.04 – 0.18) SS in favour of LNG-IUS							
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 for incomplete reporting</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for incomplete reporting	OK	OK	OK
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 for incomplete reporting	OK	OK	OK								
			Discontinuation due to AE N=3	At 1 year (Andersson 1994): rate ratio: 1 (0.59 – 1.68) NS At 3 years (Baveja 1989): rate ratio: 1.14 (0.24 – 5.38) NS At 5 years (Luukkainen 1986) rate ratio: 0.78 (0.25-2.44) NS							
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 for incomplete reporting</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for incomplete reporting	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
-1 for incomplete reporting	OK	OK	OK								
PID N=1 (Luukkainen 1986)	At 2 years (1/3): rate ratio: 0.4 (0.01-1.13) NS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 for incomplete reporting</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK	
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK								

- Deze drie studies geïnccludeerd in een Cochrane review vergeleken een hormoonspiraal (LNG –IUS) met een koperspiraal (<250mm2). In twee studies (a en b) werd het Nova-T IUD als koperspiraal gebruikt, in een andere studie (c) werden 3 verschillende koperspiralen gebruikt: CuT 380Ag, CuT 220C of CuT 200B. De studies bevatten in totaal meer dan 5000 patiënten doch zijn van lage kwaliteit.

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

GRADE: *moderate quality of evidence*

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

GRADE: *moderate quality of evidence*

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

GRADE: low quality of evidence

4.4.3. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus orale oestroprogestagenen

LNG-IUS vs combined oral contraceptives (Suhonen 2004 from French 2010).						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 193	1y	-women from family planning clinics -18-25u -nulliparous	Pregnancy N=1	No pregnancies were observed. NT		
			Grade assessment: <i>NA</i>			
			Discontinuation (patient choice)	At 1 year: rate ratio: 1.40 (0.48-4.02) NS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Absence of menstrual bleeding	At 1 year: OR: 8 (3.24-19.75) SS in favour of LNG-IUS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
Breast tenderness	At 1 year: OR: 2.48 (1.32-4.68) SS more in LNG-IUS-group					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1 for incomplete reporting	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

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

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

GRADE: not applicable

Er bleek geen significant verschil in het aantal patiënten die de anticonceptie stakten.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

4.5. Progestageen implantaat

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusie criteria.

4.6. Onmiddellijke start van hormonale anticonceptie versus start bij volgende menstruatie

4.6.1. Onmiddellijke versus conventionele start van orale oestroprogestagenen

Immediate start COCs vs Conventional start COCs (Westhoff 2007 from Lopez 2008)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 1720	6m	<ul style="list-style-type: none"> - Healthy women requesting COCs - Age <25y - not pregnant - sexually active 	Pregnancy per woman	OR= 0.89 (95%CI 0.63, 1.26) NS p=0.52			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 (OL, no ITT, inadequate power)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Pregnancy per young woman (<18 years old)	OR= 0.58 (95%CI 0.31, 1.06) NS p=0.076			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 (low Jadad)	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Serious AEs	OR= 1.38 (95%CI 0.64, 3.00) NS p=0.41			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>			
-1 (low Jadad)	NA	OK		-1			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

4.6.2. Onmiddellijke versus conventionele start van depot medroxyprogesteron acetaat IM

Immediate start DMPA vs Bridge method before start DMPA (Rickert 2007 from Lopez 2008)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 333	6m	- Healthy women interested in using DMPA - Age 14-26y - not pregnant or breastfeeding - sexually active	Pregnancy per woman	3/101 (immediate DMPA) vs 25/232 (bridge) OR= 0.36 (95%CI 0.16, 0.84), p=0.018 SS in favour of immediate DMPA			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-2 (low FU, inadequate power)	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Discontinuation	OR= 0.64 (95%CI 0.37, 1.11) NS p=0.11			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			High satisfaction with method	OR= 1.99 (95%CI 1.05, 3.77), p=0.034 SS in favour of immediate DMPA			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-1	NA	OK		OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							
AEs			0 vs 0				

- Een Cochrane review includeerde een RCT met jonge vrouwen die het onmiddellijk opstarten van depot medroxyprogesteron acetaat (DMPA) vergeleek met de overbruggingsmethode waarbij een vrouw een andere vorm van anticonceptie krijgt toegediend vóór de eerste DMPA-injectie op de eerste dag van de volgende maandstonden.

In de groep vrouwen die onmiddellijk startten met DMPA-behandeling kwamen significant minder zwangerschappen voor dan in de groep die moesten wachten op hun eerste injectie (OR=0.36).

GRADE: low quality of evidence

- Het aantal vrouwen dat stopte met hun behandeling was niet significant verschillend tussen beide behandelingsmethodes.

GRADE: low quality of evidence

- Significant meer vrouwen waren heel tevreden met hun behandelingsmethode in de groep die onmiddellijk startte met DMPA-injecties ten opzichte van de groep die eerst een andere methode kreeg toegediend in afwachting van hun eerste DMPA-injectie (OR bijna 2.0).

GRADE: low quality of evidence

- In geen enkele behandelingsgroep werden ongewenste effecten gerapporteerd.

5. Samenvatting van de resultaten: Hormonale anticonceptie – specifieke indicaties

5.1. Dysmenorroe

5.1.1. Dysmenorroe. Orale oestroprogestagenen versus placebo

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

5.1.2. Dysmenorroe. Orale oestroprogestagenen versus orale oestroprogestagenen

Gestodene 75µg + Ethinyl estradiol 20 µg vs Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 20µg (Endrikat 1999 and Serfaty 1998 from Wong 2009)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=2, n= 626	6-12 cycles	- Women with regular cycles and dysmenorrhea - Age: 18-45y (mean: 25.5y)	Pain improvement	219/324 vs 196/302 OR=1.11 (CI: 0.79-1.57), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad, OL, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study, lot of loss to FU)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, OL, no ITT)	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low Jadad, OL, no ITT)	OK	OK	-1 (small study, lot of loss to FU)					
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Discontinuation	45/324 vs 37/302 OR=1.15 (CI: 0.72-1.83), NS										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small study, lot of loss to FU)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study, lot of loss to FU)		
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small study, lot of loss to FU)								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

Ethinyl estradiol 0.02mg and 0.15mg desogestrel vs Ethinyl estradiol 0.02mg and 0.01mg levonorgestrel (Winkler 2004 from Wong 2009)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1, n= 349 out of 1027	6m	-Women requiring contraception, subgroup of women with dysmenorrhea - Age: 18-45y (mean: 28y)	Pain improvement	149/178 vs 158/171 OR=0.44 (CI: 0.23-0.84), SS in favour of desogestrel							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2 (low Jadad, subgroup)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2 (low Jadad, subgroup)	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			-2 (low Jadad, subgroup)	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>								
Discontinuati on	13/178 vs 3/171 OR=4.41 (CI: 1.23-15.77), SS in favour of desogestrel										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-2 (low Jadad, subgroup)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-2 (low Jadad, subgroup)	OK	OK	OK		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
-2 (low Jadad, subgroup)	OK	OK	OK								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											

In 1 open label RCT werd een combinatiepil met desogestrel vergeleken met een combinatiepil met levonorgestrel. Een subgroep van 349 vrouwen had dysmenorroe. Er was een grote drop-out in de studie, waarbij de drop-out in de subgroep niet werd gerapporteerd. Dit beperkt de betrouwbaarheid van de resultaten.

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

GRADE: *low quality of evidence*

5.2. Menorrhagie

5.2.1. Menorrhagie. Orale oestroprogestagenen versus geen behandeling

Estradiol valerate/dienogest vs placebo (Fraser 2011, Jensen 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 421 (a: 231 b: 190)	7 cycles	- Women with idiopathic heavy menstrual bleeding, prolonged menstrual bleeding or any combination - Age: ≥18y (mean: 38y)	Proportion of women with complete response to treatment (%) N=2	<p>(Fraser 2011): E2V/DNG 29.5% vs Placebo 1.2% SS, p<0.0001</p> <p>(Jensen 2011): E2V/DNG 29.2% vs Placebo 2.9% CI NR p<0.001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (composite EP)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (composite EP)	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 (composite EP)	OK	OK	OK						
			Reduction in volume of mean blood loss N=2	<p>(Fraser 2011): ITT: graphical presentation only, NT complete responder analysis (n=168): E2V/DNG -458.4ml vs Placebo -93.2 ml Mean adj diff= 373 ml (490 ml – 255 ml) CI NR, p<0.0001</p> <p>(Jensen 2011): only women with data available (n=125): E2V/DNG -353ml vs Placebo -130ml Mean adj diff= -252ml (-339ml to -165ml), SS, p<0.001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (unclear reporting)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (unclear reporting)	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 (unclear reporting)	OK	OK	OK						
			Reduction in number of bleeding days N=2	<p>(Fraser 2011): only women with available data (n=170): E2V/DNG -3.7d vs Placebo -2.1d, CI NR, p=0.0186</p> <p>(Jensen 2011): only women with data available(n=128): E2V/DNG -2.8d vs Placebo -2.2d, p=0.024</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	OK	OK	OK)
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1	OK	OK	OK)									
Reduction in number of spotting days N=2	<p>(Fraser 2011): only in women with available data (n=170): E2V/DNG +2.1 vs Placebo -0.2, NT</p> <p>(Jensen 2011): only women with data available(n=128): E2V/DNG +1.7d vs Placebo -0.2d, NT</p> <p>Grade assessment: <i>NA</i></p>											
Metrorrhagia, self-reported N=1 (Jensen 2011)	COC 5.0% vs pla 0%, NT											
Discontinuation due to AE N=2	(Fraser 2011): COC 9.7% vs pla 6.2%, NT (Jensen 2011): COC 9.2% vs pla 6.1%, NT											

*Complete response to treatment was defined as a composite of the following components: no bleeding episodes lasting more than 7 days; no more than four bleeding episodes overall; no bleeding episodes with a blood loss volume of 80 ml or more; no more than one bleeding episode increase from baseline; no more than 24 days of bleeding overall; and no increase from baseline in the total number of bleeding days.

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

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

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

- De safety eindpunten werden niet statistisch getest.

GRADE: NA

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

5.2.2. Menorrhagie. Levonorgestrel intra-uterien systeem versus orale oestroprogestagenen

Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs ethinyl estradiol 30µg + levonorgestrel 150µg (Shabaan 2011)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 112	12m	- Women with heavy menstrual bleeding (self-reported) - Age: 20-50y	Women with treatment failure (%)	LNG-IUS: 11% COC: 32% HR=0.30 (0.14 – 0.73), SS, p=0.007		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (low Jadad)	NA	OK	-1 (small study)
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Reduction in menstrual blood loss by alkaline hematin at 12m	LNG-IUS: 87.4% COC: 35.0% p= 0.013		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Reduction in pictorial blood assessment chart (PBLAC) score	At 6m: LNG-IUS 89.5% vs COC 41.6% p<0.001 At 12m: LNG-IUS 89.5% vs COC 41.6% p<0.001		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-2 (low Jadad, subjective endpoint + OL)	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>			
			Total bleeding days per year	LNG-IUS: 34.5d COC: 65.1d p<0.001, SS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Total spotting days per year	LNG-IUS: 20.7d COC: 18.0d p=0.273, NS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			

Treatment failure was defined as the initiation of an alternative medical treatment or the need for surgery

- In een relatief kleine studie werden vrouwen met zelfgerapporteerde menorrhagie gerandomiseerd in twee groepen -ze kregen het hormoonspiraal of een levonorgestrel-bevattende combinatiepil- en werden gedurende een jaar gevolgd. Falen van behandeling (gedefinieerd als overschakelen op een andere medische behandeling of chirurgie) werd significant minder vaak gezien bij het levonorgestrel-spiraaltje (HR=0.30; 95% BI 0.14 – 0.73).

GRADE: *low quality of evidence*

- Vrouwen met menorrhagie ondervonden een grotere reductie in de PBLAC score (evaluatiemethode voor menstrueel bloedverlies) met een hormoonspiraaltje dan vrouwen die de pil namen. Ook bij gebruik van de standaardmethode voor het meten van bloedverlies (alkaline hematine test) werd een significant verschil tussen beide behandelingen gevonden in het voordeel van het hormoonspiraaltje. (p=0.013).

GRADE: *very low to low quality of evidence*

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

GRADE: low quality of evidence

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

5.3. Acne

5.3.1. Acne. Oestroprogestagene associaties versus placebo

Levonorgestrel 100µg + Ethinyl estradiol 20µg (Leyden 2002, Thiboutot 2001) Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 20µg (Bayer 2011, Koltun 2008, Maloney 2008) Chlormadinone 2mg/d + Ethinyl estradiol 30µg vs placebo (Plewig 2009) (all from Arowojolu 2012)												
N/n	Duration	Population	Results									
N= 6 n= 2176	6 cycles	- healthy women - age: 14-45y - regular menstrual cycles - moderate acne vulgaris - normal Pap smear	Total lesion count (mean change, %)	Reported in 5/6 studies Mean difference=-9.98 (95% CI -16.51, -3.45) SS in favor of treatment (LNG) p= 0.0027 (N=2) Mean difference= 29.08 (95% CI 3.13, 55.03) SS in favor of treatment (DRSP) p= 0.028 (N=3)								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	OK	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			OK	OK	OK	OK						
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>									
			Responders (≥50% improvement acne lesions)	Reported in 1/6 studies 161/251 (CMA) vs 55/126 (PLA) OR = 2.31 (95% CI 1.50, 3.55) SS in favor of treatment (CMA) p = 0.00015								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	NA	OK	OK
				Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low Jadad)	NA	OK	OK						
Grade assessment: NA												
Discontinuation due to AE	Reported in 6/6 studies OR= 0.88 NS difference (LNG vs PLA) OR= 0.71 NS difference (DRSP vs PLA) OR=3.49 SS in favor of placebo (CMA vs PLA)											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	-1	OK	OK			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
OK	-1	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												

- Uit een Cochrane Review uit 2012 identificeerden we zes placebogecontroleerde onderzoeken met combinatiepillen die acne-uitkomsten rapporteren. Omwille van de verschillende samenstelling van de onderzochte pillen werd geen meta-analyse uitgevoerd. De onderzochte pillen beschikbaar op de Belgische markt waren levonorgestrel 100µg + ethinyl estradiol 20 µg, drospirenon 3mg + ethinyl estradiol 20 µg en chlormadinon + ethinyl estradiol 30 µg.

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

GRADE: high quality of evidence

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

GRADE: moderate quality of evidence

5.3.2. Acne. Oestroprogestagene associaties versus oestroprogestagene associaties

Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 30µg vs Cyproterone 2mg + Ethinyl estradiol 35µg (Van Vloten 2002) Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 30µg vs Levonorgestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg (Kelly 2010) Desogestrel 25-125µg + Ethinyl estradiol 20-30µg vs Cyproterone 2mg (CPA) + Ethinyl estradiol 35µg (Dieben 1994, Vartiainen 2001) Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Gestodene 75µg + Ethinyl estradiol 30µg (Halbe 1998, Koetsawang 1995, Mango 1996) Levonorgestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Chlormadinone 2mg/d + Ethinyl estradiol 30µg (Worret 2001) Levonorgestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Cyproterone 2mg + Ethinyl estradiol 35µg (Carlborg 1986) Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 30µg vs Levonorgestrel 100µg + Ethinyl estradiol 20µg (Winkler 2004) Nomegestrol acetate 2.5mg + E2 1.5 mg vs Drospirenone 3mg/d + Ethinyl estradiol 30µg (Mansour 2011) (all from Arowojolu 2012)												
N/n	Duration	Results										
N= 10 n= 5823	6-13 cycles	DRSP 3mg + EE 30	Mean percentage change in total acne count at cycle 9	Mean difference= -2.50 (95% CI -26.96, 21.96) NS p = 0.84								
	Population	vs CPA 2mg + EE 35 N=1 (Van Vloten 2002)										
	- healthy women											
	- age: 14-45y											
	- regular menstrual cycles											
	- mostly women with (moderate) acne vulgaris											
	- normal Pap smear											
		DRSP 3mg + EE30	Discontinuation due to acne deterioration	4/282 (DRSP) vs 11/142 (LNG) OR=0.16 (95% CI 0.05, 0.47) SS in favor of DRSP p = 0.00088								
		vs LNG 150µg + EE 30 N=1 (Kelly 2010)										
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small trial)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small trial)
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
	-1 (low Jadad)	OK	OK	-1 (small trial)								
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>									
	DSG 25-125 µg / EE 40-30	Women with moderate acne at cycle 6	N=1 (b) OR=1.19 (95% CI 0.61, 2.34) NS p = 0.61									
	vs CPA 2 mg / EE 35 N=2 a. Dieben 1994 b. Vartiainen 2001	Women with severe acne at cycle 6	N=1 (b) OR=2.00 (95% CI 0.39, 10.21) NS p = 0.41									
		Discontinuation (non-acne adverse event)	N=1 (b) OR=1.60 (95% CI 0.45, 5.73) NS p = 0.47									
		Discontinuation (worsening of acne)	N=1 (b) OR=1.05 (95% CI 0.06, 16.90) NS p = 0.97									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1(wide CI)</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, no ITT)	OK	OK	-1(wide CI)	
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (low Jadad, no ITT)	OK	OK	-1(wide CI)									
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
	DSG 150µg + EE 30	Women without acne at cycle 6	(N=2: a, b) OR=1.17 (95% CI 0.82, 1.66) NS p = 0.38									
	vs GSD 75µg + EE 30 µg N=3 a. Halbe 1998 b. Koetsawang 1995 c. Mango 1996 (too small)	Women with moderate or severe acne at cycle 6	(N=2: a,b) OR=1.78 (95% CI 0.73, 4.32) NS p = 0.20									
		Discontinuation (side effects)	(N=2: a, b) OR=0.61 (95% CI 0.40, 0.93) SS in favor of DSG p = 0.022									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (no ITT)	OK	OK	OK	
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 (no ITT)	OK	OK	OK									
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									

	LNG 150 µg / EE 30 vs CMA 2 mg / EE 30 µg N=1 (Worret 2001)	≥50% reduction pustules and papules cycle 12	OR=0.58 (95% CI 0.33, 1.02) NS p = 0.057												
		self assessed acne improvement at cycle 12	OR=0.16 (95% CI 0.04, 0.57) SS in favor of CMA p = 0.0049												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low Jadad, (single)blinding unclear)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: moderate quality of evidence</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad, (single)blinding unclear)	OK	OK	OK	Grade assessment: moderate quality of evidence			
	Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
	-1 (low Jadad, (single)blinding unclear)	OK	OK	OK											
	Grade assessment: moderate quality of evidence														
	LNG 150 µg / EE 30 µg vs CPA 2 mg / EE 35 µg N=1 (Carlborg 1986)	Mean change in total acne lesions (cycle 6)	Mean difference= 2.50 (95% CI -8.81, 13.81) NS p = 0.66												
		Women with dermatologist "good" acne assessment (cycle 6)	OR=0.29 (95% CI 0.12, 0.68) SS in favor of CPA p = 0.0049												
		Women with "good" acne self-assessment (cycle 6)	OR=0.23 (95% CI 0.09, 0.54) SS in favor of CPA p = 0.00087												
		Discontinuation due to side effects	OR=1.35 (95% CI 0.40, 4.60) NS p = 0.63												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low FU, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1 (small trial)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: low quality of evidence</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	-1 (small trial)	Grade assessment: low quality of evidence			
		Quality	Consistency	Directness	Imprecision										
-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	-1 (small trial)												
Grade assessment: low quality of evidence															
	OR=1.55 (95% CI 1.03 to 2.32) SS in favor of DSG p = 0.036														
DSG 150 µg / EE 20 µg vs LNG 100 µg / EE 20 µg N=1 (Winkler 2004)	Improvement comedones week 25	OR =1.00 (95% CI 0.67, 1.50) NS p=0.99 / OR =1.47 (95% CI 0.91, 2.38) NS p = 0.12													
	Improvement in papules / pustules week 25	OR= 0.96 (95% CI 0.58, 1.60) NS p = 0.88													
	Adverse events related to treatment														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 (low FU, no ITT)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grade assessment: moderate quality of evidence</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK	Grade assessment: moderate quality of evidence				
Quality	Consistency	Directness	Imprecision												
-1 (low FU, no ITT)	OK	OK	OK												
Grade assessment: moderate quality of evidence															
NOMAC 2.5 mg / E2 1.5 mg versus DRSP 3 mg / EE 30 µg N=1 (Mansour 2011)	Clinician assessment of worsening acne after cycle 13 (participants with acne at baseline)	37/512 (NOMAC) vs 3/171 (DRSP) OR= 2.69 (95% CI 1.29-5.63) SS in favour of DRSP (more worsening with NOMAC)													
	Clinician assessment of improved acne after cycle 13 (participants with acne at baseline)	248/512 (NOMAC) vs 105/171 (DRSP) OR= 0.60 (95% CI 0.42-0.84) SS in favour of DRSP													

			Discontinuation due to acne	53/1591 (NOMAC) vs 1/535 (DRSP) OR= 3.56 (95% CI 1.91-6.63) SS in favour of DRSP			
				<u>Quality</u> -1 (OL, early dropout high)	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

- We selecteerden 11 studies uit een Cochrane Review uit 2012 die verschillende combinatiepillen onderling vergeleken op het vlak van acne-uitkomsten, alhoewel er geen standaardmethode bestaat om de ernst van acne in te schatten. Omwille van de verschillende samenstelling van de onderzochte pillen werd geen meta-analyse uitgevoerd. De onderzochte pillen beschikbaar op de Belgische markt waren drospirenon 3 mg + ethinyl estradiol 30 µg, chloormadinon 2 mg + ethinyl estradiol 30µg, levonorgestrel 100 of 150 µg + ethinyl estradiol 20 of 30 µg, desogestrel 25-125 µg + ethinyl estradiol 30-40 µg, cyproteron 2 mg + ethinyl estradiol 35 µg en gestodeen 75 µg + ethinyl estradiol 30 µg, nomegestrol acetaat 2.5mg + 17β-estradiol 1.5mg.

We bespreken de resultaten per vergelijking.

- DRSP 3 mg + EE 30 µg versus CPA 2 mg + EE 35 µg: geen significant verschil in acne letsels
GRADE: low quality of evidence

- DRSP 3mg + EE 30 µg versus LNG 150 µg + EE 30 µg: significant verschil in het stoppen met de pil door verslechtering van de acne, in het voordeel van drospirenon. De populatie betrof vrouwen met of zonder acne.
GRADE: low quality of evidence

- DSG 25-125 µg + EE 30-40 µg versus CPA 2 mg + EE 35 µg: geen significant verschil in acne evolutie.
GRADE: low quality of evidence

- DSG 150 µg + EE 30 µg versus GSD 75 µg + EE 30 µg: geen significant verschil in acne letsels, wel in het stoppen van de behandeling omwille van ongewenste effecten en dit in het voordeel van desogestrel.
GRADE: moderate quality of evidence

- LNG 150 µg + EE 30 µg versus CMA 2 mg + EE 30 µg: geen significant verschil in het aantal papels en pustels, wel een significant verschil in de zelfrapportage over verbetering van de acne in het voordeel van chloormadinon.
GRADE: moderate quality of evidence

- LNG 150 µg + EE 30 µg versus CPA 2 mg + EE 35 µg: geen significant verschil in acne letsels of stopzetten van de behandeling ten gevolge van ongewenste effecten, wel een significant verschil in de beoordeling van zowel de dermatologen als de patiënten zelf, in het voordeel van cyproteron.
GRADE: low quality of evidence

- DSG 150 µg + EE 20 µg versus LNG 100 µg + EE 20 µg: geen significant verschil in het aantal papels en pustels, wel in het aantal comedonen in het voordeel van desogestrel, geen verschil in ongewenste effecten.
GRADE: moderate quality of evidence

- NOMAC 2.5 mg / E2 1.5 mg versus DRSP 3 mg / EE 30 µg: significant meer verergeren van acne met NOMAC en meer verbeteren van acne met DRSP, beoordeeld door clinicus na 13 cycli. Er was ook significant meer stoppen van NOMAC omwille van acne, in vergelijking met DRSP.
GRADE: moderate quality of evidence

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

COC's met chloormadinon of cyproteron acetaat lijken acne meer te verbeteren dan levonorgestrel-bevattende pillen, doch niet op alle eindpunten: enkel op basis van zelfrapportage van de patiënt en beoordeling van de clinicus. Het niveau van bewijskracht is laag.
De combinatiepil met drospirenon lijkt werkzamer dan nomegestrol acetaat en 17 β -estradiol, en dit op alle eindpunten.

5.4. Functionele ovariële cysten

5.4.1. Functionele ovariële cysten. Oestroprogestagene associaties versus afwachtend beleid

Desogestrel 150µg + Ethinyl estradiol 20µg vs expectant management (Bayar 2005 from Grimes 2011)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 141	24m	- Pre-menopausal Turkish women - Age <50y - low serum CA-125 antigen - Ovarian cyst detected by transvaginal US in first 5d of cycle	Resolution of cyst by 6m	51/67 vs. 62/74 OR=0.62 (0.27 – 1.42), NS			
				<u>Quality</u> -1 (low Jadad)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> -1 (specific population)	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

5.5. Premenstrueel syndroom

5.5.1. Premenstrueel syndroom. Oestroprogestagene associaties versus oestroprogestagene associaties

Drospirenone 3mg/Ethinylestradiol 30µg vs Desogestrel 150µg/Ethinylestradiol 30µg (Foidart 2000 from Lopez 2012)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1 N=900	26 cycles	Healthy women Age: 18-35y	Premenstrual symptoms	OR=0.87 (0.63-1.22), NS							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>-1 (healthy women)</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	NA	-1 (healthy women)
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 (low Jadad)	NA	-1 (healthy women)	OK					
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Adverse events	Nausea: OR=1.33 (0.69-2.58), NS Headache: OR=0.78 (0.52-1.17), NS Breast pain: OR=1.34 (0.87-2.05), NS Breakthrough bleeding: OR=1.14 (0.69-1.91), NS Total AEs related to drug: OR=1.02 (0.78-1.33), NS										
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 (low Jadad)</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 (low Jadad)	NA	OK	OK
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1 (low Jadad)	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

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

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

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

GRADE: *low to moderate quality of evidence*

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

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

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

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

5.6. Endometriose

5.6.1. Endometriose. Postoperatief continue orale oestroprogestagenen versus placebo

Postoperative continuous combined oral contraceptive (COC) vs placebo (Sesti 2007)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=1, n= 145 in two treatment arms	12m (=6m treatment + 6m follow-up)	- Nulliparous women who underwent conservative pelvic surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV - Age: ≤40y (mean 30y)	Dysmenorrhea (VAS 0-10)	Baseline: COC 8.2 vs pla 7.9 At 12m: COC 5.5 vs pla 6.4 P<0.001, SS in favour of COC			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				OK	NA	OK	-1 (small study)
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
				Non-menstrual pelvic pain (VAS 0-10)	Baseline: COC 8.5 vs pla 8.0 At 12m: COC 5.0 vs pla 8.5 P<0.001, SS in favour of COC		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>
			OK		NA	OK	-1
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Deep dyspareunia (VAS 0-10)		Baseline: COC 6.8 vs pla 6.8 At 12m: COC 4.5 vs pla 4.8 P<0.001, SS in favour of COC		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>
				OK	NA	OK	-1
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
Quality of life	Graphical representation of results "Increase of scores for all domains of SF-36 questionnaire in all women at 12 months' follow-up." NT						
	Grade assessment: <i>NA (not applicable)</i>						
Safety	No details reported: Spotting, bloating, weight gain, headache,... "Side effects were well tolerated."						

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

De continue toediening van een oestroprogestageen scoorde voor de eindpunten dysmenorree, niet-menstruele pijn in het kleine bekken en diepe dyspareunie significant beter dan placebo.

GRADE: moderate quality of evidence

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

GRADE: NA (not applicable)

- De ongewenste effecten werden niet in detail gerapporteerd.

5.6.2. Endometrioma. Postoperatief cyclische orale oestroprogestagenen versus continue orale oestroprogestagenen versus placebo of geen behandeling

Postoperative Cyclic COC vs Continuous COC vs placebo/no therapy (Sesti 2009, Seracchioli 2010a and 2010b*)														
N/n	Duration	Population	Results											
Recurrence N=2, n= 368 Pain N=1 n= 311	Sesti 2009 treatment 6m, FU 18m Seracchioli 2010a/b 24m	- Women of reproductive age who had surgery for endometrioma - Age: ≤40y (mean 30y)	Recurrence of endometrioma (PE) N=2 (Sesti 2009, Seracchioli 2010a)	<i>(Sesti 2009):</i> 6m continuous COC 15.0% vs pla 16.6%, p=0.803, NS <i>(Seracchioli 2010a):</i> 24 m cyclic COC 15% vs continuous COC 8% vs no COC 29%, p=0.003 (SS difference for continuous and cyclic vs pla)										
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-2 (low Jadad, poor statistical analysis)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-2 (low Jadad, poor statistical analysis)	OK	OK	OK	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>		
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
			-2 (low Jadad, poor statistical analysis)	OK	OK	OK								
			Recurrence- free survival N=1 (Seracchioli 2010a)	Graphical presentation: significant difference between non-users versus cyclic (p=0.012) and continuous users (p=0.006)	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-2	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
			-2	NA	OK	OK								
Dysmenorrhea (VAS 0-10) N=1 (Seracchioli 2010b)	Graphical presentation: scores significantly lower in continuous users than cyclic and non-users (p<0.0005)	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-2	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
-2	NA	OK	OK											
Dyspareunia (VAS 0-10) N=1 (Seracchioli 2010b)	Graphical presentation: NS at 6, 12 and 24m at 18m after surgery, continuous users showed lower VAS score than non-users (p=0.01)	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-2	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
-2	NA	OK	OK											
Chronic pelvic pain (VAS 0-10) N=1 (Seracchioli 2010b)	Graphical presentation: NS (test not reported)	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-2</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-2	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision											
-2	NA	OK	OK											
Study withdrawal due to AEs N=3	<i>(Sesti 2009):</i> 0.02% continuous COC vs 0% placebo <i>(Seracchioli 2010a/b):</i> cyclic COC 5.9% vs cont. COC 5.1% vs no therapy 0% NT	Grade assessment: <i>NA</i>												

* It is unclear whether the populations of Seracchioli 2010a and 2010b are different or if there is an overlap

- Enkele RCT's volgden vrouwen na heerkunde voor endometrioma.

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

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

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

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: low quality of evidence

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

GRADE: NA

5.7. Perimenopauze

Er werden geen studies gevonden.

5.8. Uteriene fibromen

Geen enkele studie voldeed aan onze inclusiecriteria.

6. Samenvatting van de resultaten: Noodanticonceptie

6.1. Noodanticonceptie. Levonorgestrel versus ulipristal

Ulipristal 50 mg unmicronised or 30mg micronized vs levonorgestrel 2x0.75mg or 1x1.5 mg within 72 or 120 hours (Creinin 2006 and Glasier 2010) from Arowojolu 2012					
N/n	Population	Results			
N=2 n=3893	≥16 years of age requesting EC within 3 or 5 days after unprotected intercourse -regular menstrual cycles - not using any hormonal contraception	Observed number of pregnancies (treatment within 0-72 h)	22/1619 (UPA) vs 35/1626 (LNG) RR=0.63 [95% CI 0.37, 1.07] NS p=0.089		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>
			-1 (unclear exclusions, different treatment regimens)	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>		
		Menses early	199/1788 (UPA) vs 462/1805(LNG) RR=0.43 [95% CI 0.37, 0.50] SS (less frequent with UPA) p<0.00001		
		Menses delayed	371/1788 (UPA) vs 227/1805(LNG) RR=1.65 [95% CI 1.42, 1.92] SS (more frequent with UPA) p<0.00001		
		Spotting/bleeding after treatment (Creinin 2006 only)	5/775 (UPA) vs 7/774(LNG) RR=0.71 [0.23, 2.24] NS p=0.56		
		Abdominal pain (Glasier 2010 only)	56/1104 (UPA) vs 75/1117(LNG) RR=0.76 [95% CI 0.54, 1.06] NS p=0.10		
		Nausea	170/1879 (UPA) vs 150/1891(LNG) RR=1.14 [0.93, 1.41] NS p=0.20		
		Vomiting (Creinin 2006 only)	2/775 (UPA) vs 2/774(LNG) RR=1.00 [95% CI 0.14, 7.07] NS p= 1.0		
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
	-1	OK	OK	OK	
	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				

- Een Cochrane analyse vond 2 RCT's die ulipristal vergeleek met levonorgestrel als noodanticonceptie. Ondanks de verschillende behandelingschema's en tijdsduur na onbeschermd seksueel contact werd een meta-analyse uitgevoerd. De ene studie vergeleek UPA 50 mg (ongemiconiseerd) met LNG 2x0.75 mg (12 u interval) toegediend binnen de 72 u na onbeschermd contact. De andere studie vergeleek UPA 30mg (gemiconiseerd) met LNG 1x 1.5mg binnen de 120 u na onbeschermd seksueel contact. Beide studies waren non-inferioriteitsstudies die voor de periode <72 u geen significant verschil aantoonde tussen UPA en LNG.

De meta-analyse toont geen statistisch significant verschil tussen UPA en LNG, wanneer deze toegediend worden binnen de 72 uur na onbeschermd seksueel contact.

GRADE: moderate quality of evidence

Met LNG ziet men significant vaker dat de menses vroeger dan verwacht optreden dan met UPA. Met UPA ziet men significant vaker dat de menses later dan verwacht optreden.

Er wordt geen significant verschil vastgesteld op vlak van spotting of bloedverlies, buikpijn, nausea of braken.

GRADE: moderate quality of evidence

De auteur van 1 van de studies (Glasier 2010) voerde eveneens een meta-analyse uit van deze beide studies. Deze auteur rapporteert wel een statistisch significant verschil tussen UPA en LNG, wanneer toegediend binnen de 72 uur. (OR= 0.58(95%CI 0.33-0.99); p =0.046). Het is niet duidelijk of het verschil van enkele patiënten in de berekening, dan wel een andere berekeningswijze hiervoor de verklaring zijn.

6.2. Noodanticonceptie: “Advance provision” versus “standard care”

Advance vs standard provision emergency contraception (Belzer 2005, Ekstrand 2008, Gold 2004, Hazari 2000, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006, Schwartz 2008, Schreiber 2009) from Polis 2007							
N/n	Duration	Population	Results				
N=11, n= 7695	3-12 cycles	- Healthy women - Age: 14-45y (mostly teens) - Exclusion: tubal ligation, using IUD, implant or injectable contraception, trying to get or being pregnant	Pregnancy rate (at 6 month follow-up)	OR= 0.92 (0.70 to 1.20), NS			
			N=8 (Belzer 2005, Ekstrand 2008, Gold 2004, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (no ITT)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Pregnancy rate (at 12 month follow-up)	OR=0.98 (0.76 to 1.25), NS			
			N=5 (Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raymond 2006, Schreiber 2009)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 (low FU)	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Use of emergency contraception (once or more during trial)	OR=2.47 (1.80 to 3.40) SS favours advance provision			
			N=10 (Ekstrand 2008, Gold 2004, Hazari 2000, Hu 2005, Jackson 2003, Lo 2004, Raine 2005, Raymond 2006, Schreiber 2009, Schwartz 2008)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Multiple uses of emergency contraception during trial	OR= 4.13 (1.77 to 9.63) SS favours advance provision						
N=3 (Hu 2005, Raine 2005, Raymond 2006)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Mean time interval between unprotected intercourse and use of emergency contraception	Mean diff= -12.98 (-16.66 to -9.31), SS favours advance provision						
N=2 (Ekstrand 2008, Lo 2004)	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1 (low Jadad)	OK	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							

- Een meta-analyse van elf RCT's bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (voornamelijk tieners) vergeleek het op voorhand ter beschikking stellen van noodanticonceptie voor het geval er onbeschermd seksuele contacten gebeuren, met het afleveren van noodanticonceptie na onbeschermd coïtus zoals de gewone procedure. Het vooraf afleveren van noodanticonceptie verminderde niet significant het aantal zwangerschappen, ondanks het feit dat de noodanticonceptie hierdoor wel meer en sneller gebruikt werd.

GRADE: low to moderate quality of evidence

7. Observationele studies. Hormonale anticonceptie: ernstige maar zeldzame ongewenste effecten

7.1. Algemeen kankerrisico

Pilgebruik gaat gepaard met een gedaald risico op ovariumkanker, endometriumkanker en colorectale kanker (zie verder). Het risico op cervixkanker is echter verhoogd (zie verder) en ook het risico op borstkanker zou licht kunnen toenemen (zie verder). Het netto-effect op de incidentie van alle kankers lijkt echter positief.

Een zeer grote langlopende Britse cohortstudie met meer dan 45000 deelnemers en meer dan 1000000 geobserveerde vrouwenjaren (Hannaforde 2007) geeft ons hierover meer informatie. Tussen 1968 en 1996 werden deze vrouwen intensief geobserveerd door hun huisarts; een groot deel van de vrouwen werd daarna nog verder, minder intensief, gevolgd in de databases van de National Health Services tot 2004. De auteurs rapporteren zowel de gegevens van het "huisartsen-cohort" (minder langdurige follow up, maar gedetailleerdere info) als die van het hele cohort (langere follow up, maar minder gedetailleerde informatie). In het gehele cohort was de algemene kankerincidentie significant lager onder vrouwen die ooit de pil gebruikten, vergeleken met vrouwen die nooit de pil namen (RR: 0,88; 95%BI: 0,83-0,94); in het huisartsen-cohort was het verschil niet significant. Gemiddeld namen de vrouwen in deze studie de pil gedurende 44 maanden. Het risico op kanker was wel verhoogd bij langdurig gebruik (RR voor gebruik gedurende 8 jaar of meer (vs geen gebruik): 1,22; 95%BI: 1,07-1,39). 75% van de gebruikte pillen in de studie bevatten 50 µg oestrogeen; 3% waren progesteron-only pillen. Aangezien één vrouw vaak gedurende haar leven verschillende pillen met een verschillende oestrogeendosis innam, was subgroepanalyse volgens pilsamenstelling onmogelijk.

Overall Cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannaforde 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 45950 Full cohort: 1084066 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29),	- ever use hormonal contraception versus never use	Overall cancer incidence	Full cohort: RR: 0,86 95%CI: 0,77-0,96
	GP cohort 555666 person years	- married or in a stable relationship - follow-up 36y	≥ 8 y hormonal contraception vs never use		GP cohort: RR 0,97 95%CI: 0,88-1,06
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

All cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 46112 Full cohort: 1 197 181 person years GP cohort 579 752 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	- ever use hormonal contraception versus never use	All cancer mortality	Full cohort: RR: 0,85 95%CI: 0,78-0,93
			≥ 8 y hormonal contraception vs never use		GP cohort: RR 0,88 95%CI: 0,75-1,04 GP cohort: RR 0.96 95%CI : 0.77 to 1.20
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

Grade

<i>Overall cancer risk and cancer mortality decreased with use of hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-1	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.2. Verhoogd risico op borstkanker

7.2.1. Algemeen

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

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

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
WHO 1996					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N = 54 n = 153.536	Observational studies with women with breast cancer and information on contraceptive use (mostly published in the 80ies)	Current use hormonal contraception versus never use	Breast cancer risk	RR: 1,24 p < 0,00001
			Use of hormonal contraception stopped < 5 y versus never use	Breast cancer risk	RR: 1,16 p = 0,00001
			Use of hormonal contraception stopped < 10 y versus never use	Breast cancer risk	RR : 1,07 p = 0,009
			Use of hormonal contraception stopped > 10 y versus never use	Breast cancer risk	NS

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

vergelijken valt met het huidige gebruik (lagere dosissen oestrogenen, maar vroegere start, langduriger gebruik).

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Kahlenborn 2006					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N = 37 n = 43.041	observational studies on premenopausal* breast cancer with information on contraceptive use *premenopausal = < 50 years	Current use hormonal contraception versus never use	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,19 (95%CI:1,09-1,29)
			Nullipara	Premenopausal breast cancer risk	NS
			Nullipara with > 4 y of use	Premenopausal breast cancer risk	NS
			Para	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,29 (95%CI:1,20-1,40)
			In case of use before first pregnancy	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,44 (95%CI:1,28-1,62)
			In case of use after first pregnancy	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,15 (95%CI:1,06-1,26)
			In case of > 4 y of use before first pregnancy	Premenopausal breast cancer risk	RR: 1,52 (95%CI:1,26-1,82)

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

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results*	
cohort	n = 45.950 Full cohort: 1.084.066 person years GP cohort 555.666 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 36y	Ever use hormonal contraception versus never use	Breast cancer incidence	Full cohort: RR: 0,98 95%CI: 0,87-1,10 GP cohort: RR 1,02 95%CI: 0,88-1,20

*adjusted for age, parity, smoking, and social class

Breast cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results *	
cohort	n = 46112 Full cohort: 1. 197.181 person years GP cohort 579.752 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	Ever use hormonal contraception versus never use	Breast cancer mortality	Full cohort: RR: 0,90 95%CI: 0,74-1,08 GP cohort: RR 0,94 95%CI: 0,71-1,25
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

Breast cancer in women 40-49y: Use of hormonal contraception versus no use					
Nelson 2012					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N= 12	studies published in the past 16 y with women with breast cancer and information on contraceptive use	Ever use hormonal contraception versus never use	Breast cancer risk	RR: 1,08 95%CI 0,96-1,23
			Use of oral contraceptives <5y	Breast cancer risk	RR: 1,10 95%CI 0,93-1,29
			Use of oral contraceptives 5-9y	Breast cancer risk	RR: 1,15 95%CI 0,94-1,40
			Use of oral contraceptives ≥10y	Breast cancer risk	RR: 1,07 95%CI 0,95-1,19
BCSC 1997	n= 380.585 Mammography data 1994-2010	Women 40-49y who where eligible for screening mammography	Current use of oral contraceptives versus former or never use	Breast cancer risk	RR: 1,30 95%CI 1,13-1,49

Conclusie

De richtlijn van het FSRH stelt dat er mogelijks een licht verhoogd risico op borstkanker is tgv pilgebruik, maar dat dit verdwijnt 10 jaar na stoppen van het gebruik. Zij baseren zich echter op een meta-analyse van in de jaren '90 en vermelden de meta-analyse van Hannaforde (2007) niet, die geen verhoogd risico op borstkanker lijkt aan te tonen (FSRH 2010 40+). Een licht verhoogd risico op vroegtijdige borstkanker met de pil lijkt echter toch niet uit te sluiten op basis van alle bovenstaande gegevens.

Grade

Breast cancer risk increased with (current) use of hormonal contraception						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-1	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.2.2. Vrouwen met een positieve familiale anamnese van borstkanker

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

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

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use Narod 2002					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
Case-control	n = 2.622	- cases: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation and breast cancer - controls: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation without breast cancer	Use of oral contraceptives	Breast cancer risk	BRCA1: OR 1,20 95%CI: 1,02-1,40 BRCA2: OR: 0,94 95%CI:0,72-1,24
			Use of oral contraceptives < 5y	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: subgroup too small for further analysis
			Use of oral contraceptives ≥ 5y	Breast cancer risk	BRCA1: OR 1,33 95%CI: 1,11-1,60 BRCA2: subgroup too small for further analysis
			Use of oral contraceptives before the age of 30y	Breast cancer risk	BRCA1: OR 1,29 95%CI: 1,09-1,52 BRCA2: subgroup too small for further analysis

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Haile 2006					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
Case-control	N= 804	-cases: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation and breast cancer	Use of oral contraceptives for ≥1y	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: NS
			Use of oral contraceptives for >5y	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: OR: 2,06 95%CI: 1,08-3,94
		-controls: patients with BRCA1 or BRCA2 mutation without breast cancer	≥4 y of contraceptive use before first pregnancy	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: OR: 3,46 95%CI: 2,10-5,70
			≥4 y of contraceptive use before age of 30	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: OR: 2,20 95%CI: 1,26-3,85

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

Breast cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Iodice 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	N = 5 n = 5.809	Case-control and cohort trials	use of hormonal contraception versus never use	Breast cancer risk	BRCA1: NS BRCA2: NS

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

Grade

<i>Breast cancer risk increased with BRCA-mutation and use of combined oral contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-1	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.2.3. Progestageen alleen

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

Breast cancer: Use of progestin-only pill versus no use					
WHO 1996					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	0,8% of study population (N = 54 n = 153.536)	Observational studies with women with breast cancer and information on contraceptive use (mostly published in the 80ies)	Use of progestin-only pill in the past 5y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 1,17 p= 0,06
			Use of progestin-only pill > 10y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 0,99 NS

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

Breast cancer: Use of progestin-only injection versus no use					
WHO 1996					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA	1,5% of study population (N = 54 n = 153.536)	Observational studies with women with breast cancer and information on contraceptive use (mostly published in the 80ies)	Use of progestin-only injection in the past 5y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 1,17 NS
			Use of progestin-only pill > 10y versus never use hormonal contraception	Breast cancer risk	RR: 0,94 NS

Grade

Breast cancer risk not increased with progestogen-only pill

Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
- 1	-	-	-	-	-	-

Grade assessment: *very low quality of evidence*

Breast cancer risk not increased with progestogen-only injectable

Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
- 1	-	-	-	-	-	-

Grade assessment: *very low quality of evidence*

7.3. Verhoogd risico op cervixkanker

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

Cervical cancer: Use of hormonal contraception versus no use ICESCC 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA	n = 52.082	Observational studies with an outcome of cervical cancer (invasive or in situ) with information on use of hormonal contraceptives	hormonal contraception (current and previous) for > 5y versus never use	Cervical cancer risk	RR: 1,90 95%CI:1,69-2,13

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

Cervical cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort: 555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 36y	ever use hormonal contraception versus never use	Invasive cervical cancer incidence	- complete cohort: RR: 1,33 95%CI: 0,92-1,94 - primary care cohort: RR 1,49 95%CI: 0,97-2,28
			hormonal contraception > 8y vs never use		- primary care cohort : RR=2,73 (95% BI 1,61-4,61)
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Cervical cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 39y	ever use hormonal contraception versus never use	Invasive cervical cancer mortality	- complete cohort: RR: 1,34 95%CI: 0,74-2,44 - primary care cohort: RR 0,52 95%CI: 0,67-3,48
			hormonal contraception > 8y vs never use		- primary care cohort RR=2,97 (95% BI 1,12-7,92)
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Grade

<i>Cervical cancer risk and mortality risk increased with long term use of combined hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	- 1	-	-	+1	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.4. Vermindering van het risico op endometriumkanker

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

Uterine body cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort: 555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 36y	ever use hormonal contraception versus never use	Uterine body cancer incidence	- complete cohort: RR: 0,58 95%CI: 0,42-0,79 - primary care cohort: RR 0,47 95%CI: 0,27-0,81
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Uterine body cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results *
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship - follow-up 39y	ever use hormonal contraception versus never use	Uterine body cancer mortality	- complete cohort: RR: 0,43 95%CI: 0,21-0,88 - primary care cohort: RR 0,12 95%CI: 0,01-1,03
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

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

Grade

<i>Uterine body cancer and mortality risk decreased with use of combined hormonal contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	- 1	-	+1	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.5. Ovariumcarcinoom: vermindering van het risico

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

Ovarian cancer: Use of hormonal contraception versus no use CGESOC 2008					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA	N = 45 n = 110.560	Observational studies of at least 100 women with ovarian cancer (40 cases in case of cohort study)	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer incidence	RR: 0,73 95%CI: 0,70-0,76
			hormonal contraception for ≥ 15 y versus never use	Ovarian cancer incidence	RR: 0,42 95%CI: 0,36-0,49

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

Ovarian cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
MA	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort:555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relation ship	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer incidence	- complete cohort: RR: 0,54 95%CI: 0,40-0,71 - primary care cohort: RR 0,51 95%CI: 0,33-0,78
			hormonal contraception for ≥ 15 y versus never use	Ovarian cancer incidence	Primary care cohort: RR 0,38 95%CI: 0,16-0,88

*adjusted for age, parity, smoking, and social class

Ovarian cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use Hannaforde 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer mortality	- complete cohort: RR: 0,53 95%CI: 0,38-0,72 - primary care cohort: RR 0,43 95%CI: 0,23-0,81
			hormonal contraception for ≥ 8y versus never use	Ovarian cancer mortality	- primary care cohort: RR 0,43 95%CI: 0,12-0,98
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

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

Ovarian cancer: Use of hormonal contraception versus no use Tsilidis 2011					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
Retro-spective cohort	n = 327.396 (±2900.000 person years)	- Women (mean age 50 y) without cancer at baseline - 23 centers in 10 European countries - FU: mean 9 y	ever use hormonal contraception versus never use	Ovarian cancer incidence	HR: 0,84 95%CI: 0,73-1,00
			hormonal contraception for ≥ 10 y versus never use or ≤1 y of use	Ovarian cancer incidence	RR: 0,55 95%CI: 0,41-0,75

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

Grade

<i>Ovarian cancer and mortality risk decreased with use of combined hormonal contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	- 1	-	+1	+1	-
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

7.6. Verminderd risico op colorectaal carcinoom

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

Colorectal cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Fernandez 2001					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA (case control & cohort)	n = 327.396 (±2900.000 person years)	Observational studies on colorectal cancer that included quantitative information on contraceptive use	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,82 95%CI: 0,74-0,92
			Use <10 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,46 95%CI: 0,30-0,71
			Use ≥10 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,77 95%CI: 0,67-0,89

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

Colorectal cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Bosetti 2009					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results
MA (case control & cohort)	N=18	Observational studies on colorectal cancer that included quantitative information on contraceptive use	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer incidence	RR: 0,82 95%CI: 0,69-0,97
			Use <5 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR : 0,84 95%CI :0,75-0,94
			Use ≥5 y vs never use	Colorectal cancer incidence	RR : 0,83 95%CI :0,74-0,94

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

Colorectal Cancer: Use of hormonal contraception versus no use Hannafoord 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 45.950 -complete cohort: 1.084.066 person years -primary care cohort: 555.666 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer incidence	- complete cohort: RR: 0,72 95%CI: 0,58-0,90 - primary care cohort: RR 0,85 95%CI: 0,59-1,20
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Colorectal Cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use Hannafoord 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
Cohort	- n = 46.112 -complete cohort: 1.197.181 person years -primary care cohort: 579.752 person years	- Women 18-60y, mean 29y - married or with stable relationship	ever use hormonal contraception versus never use	Colorectal cancer mortality	- complete cohort: RR: 0,62 95%CI: 0,46-0,83 - primary care cohort: RR 0,70 95%CI: 0,41-1,20
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Grade

<i>Colorectal cancer and mortality risk decreased with use of combined hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	- 1	-	-	+1	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.7. Benigne en maligne leveraandoeningen

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

Hepatocellular adenoma: Ever oral contraceptive use versus no use Cibula 2010			
Design	Study	Comparison	Results
SR of observational studies	Case-control USA (Edmondson 1976)	Ever use of OC vs control	RR= 1.3 for 1–3 years of OC use RR= 5.0 for 5–7 years RR=7.5 for 8–11years and RR= 25 for >11 years
	Case-control USA (Rooks 1979)	Ever use of OC vs control	RR= 9 for 13–36 months, RR=116 for 37–60 months, RR= 123 for 61–84 months and RR= 503 for ≥85months
	Case-control multicenter (Heinemann 1998)	Ever use of OC vs control	RR =1.25 (95% CI: 0.37–4.22) There was no relation between duration and age at first or last OC use and the prevalence of HA. The data mainly reflected recent low-dose OC.

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

We beschikken over onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen.

Focal nodular hyperplasia: Ever oral contraceptive use versus no use Cibula 2010			
Design	Study	Comparison	Results
SR of observational studies	“comparative study’, n=216 (Mathieu 1998)	OC vs other OC	“OC use did not influence the size of FNH”
	Case-control multicenter (Heinemann 1998)	Ever use of OC vs control	1.96 (95% CI: 0.85–4.57). “The RR increased with longer duration and more recent usage”
	Case-control (Scalori 2002)	Ever use of OC vs control	RR= 2.8 (95% CI:0.8–9.4) for ever OC use RR=4.5 (95% CI: 1.2–16.9) for OC use lasting ≥3 years. “The trend in risk with duration was significant “

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

Hepatocellular carcinoma: Ever use of oral contraceptive versus no use Cibula 2010			
Design	Study	Comparison	Results
SR of observational studies	MA of case-control studies N=12 739 cases 5223 controls (Maheshwari 2007)	OC use versus no use	RR= 1.57 (95% CI: 0.96–2.54) “some evidence of duration-risk association in six studies” Exclusion of a recent multinational European study increased the pooled RR to 1.70 (95% to 1.12–2.59) and decreased heterogeneity.

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

Cancer of gallbladder or liver. Use of hormonal contraception versus no use Hannaford 2007						
Design	N/n	Population	Risk factor	Results*		
cohort	n = 45950 Full cohort: 1084066 person years GP cohort 555666 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 36y	- ever use hormonal contraception versus never use	Cancer incidence gallbladder or liver	Full cohort: 0.55 95%CI: 0.26 to 1.17 GP cohort RR=1.11 95%CI:0.37 to 3.30	
			≥ 8 y hormonal contraception vs never use			GP cohort RR= 1.52 95%CI: 0.38 to 6.07
			Time since last OC use			NS

*adjusted for age, parity, smoking, and social class

Grade

<i>Benign liver tumours increase with use of combined hormonal contraception?</i>						
<i>Hepatocellular carcinoma risk increase with use of combined hormonal contraception?</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
- 1	- 1	- 1	-1	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence (insufficient evidence)</i>						

7.8. Toegenomen risico van veneuze trombo-embolie

7.8.1. Combinatiepreparaten

Meta-analyse

Een meta-analyse van observationele studies (cohort en case-control) geeft het risico van veneuze trombo-embolie bij gebruik van orale combinatiepreparaten. Het risico van VTE is gestegen met gebruik van orale combinatiepreparaten. Het risico is hoger in het eerste jaar van gebruik. Het risico blijft aanwezig wanneer men enkel de combinatiepreparaten met ethinylestradiol <50µg beschouwt. Alle bestudeerde combinatiepillen (met levonorgestrel, desogestrel, gestodeen, drospirenon en cyproteron acetaat) zijn geassocieerd met een verhoogd risico.

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

Combined oral contraception vs no use of hormonal contraception Combined oral contraception vs other combined oral contraception (Manzoli 2012)				
Design	N	Risk factor	Results	OR (95%CI)
MA of cohort and case/control	32 9	Current use of OC vs no use	VTE	All studies: OR= 3.41 (2.98 – 3.92) Cohort design: OR= 2.91 (2.33 - 3.62)
	15 4	Current use of OC vs no use	idiopathic VTE	All studies: OR= 4.94 (4.23, 5.78) Cohort design: OR= 4.47 (2.84, 7.03)
	10 1	Current use of OC <1y vs no use	VTE	All studies: OR= 5.28 (4.27,6.55) Cohort design: OR= 4.17(3.73,4.66)
	10 1	Current use of OC ≥1y vs no use		All studies: OR= 3.52 (2.83, 4.37) Cohort design: OR= 2.87 (2.70, 3.06)
	9 2	Current use of OC (EE<50µg) vs no use		All studies: OR= 3.59(3.01,4.27) Cohort design: OR= 3.23 (3.04, 3.45)
	11 4	Current use of LNG/EE vs non OC use		All studies: OR= 2.88(2.26,3.66) Cohort design: OR= 2.04(1.79,2.31)
	7 1	Current use of DSG/EE vs non OC use		All studies: OR= 4.88 (3.02, 7.88) Cohort design: OR= 2.09(1.44,3.04)
	5 1	Current use of GSD/EE vs non OC use		All studies: OR= 4.41(2.59,7.51) Cohort design: OR= 2.25(1.40,3.61)
	12 4	Current use of DSG/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.71(1.46,2.01) Cohort design: OR= 1.71 (1.02,2.86)
	9 4	Current use of GSD/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.36 (1.04,1.77) Cohort design: OR= 1.41 (0.66,3.00)
	2 1	Current use of DRSP/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.65(1.29,2.10) Cohort design: OR= 1.64(1.27,2.10)
	3 1	Current use of CPA/EE vs LNG/EE		All studies: OR= 1.90(1.55,2.33) Cohort design: OR= 1.88(1.47,2.41)

Latere studies: Lidegaard 2011

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

In 2011 werd de studie van Lidegaard geüpdatet en het design ervan licht aangepast om tegemoet te komen aan kritieken op de eerste publicatie: door de studieperiode te laten lopen van 2001 tot 2009, maar met volledige informatie over het pilgebruik sinds 1995, werden er meer vrouwen

geïnccludeerd die de nieuwere anticonceptiemiddelen reeds langer gebruikten en werd het risico op “left censoring bias” tegengegaan. De resultaten van deze nieuwe publicatie zijn volledig in lijn met deze van de eerste publicatie uit 2009.

In 2011 beschikten de auteurs over meer dan 8000000 persoonsjaren en waren de cijfers van de trombose-incidentie 8,2/10000 persoonsjaren bij pilgebruiksters vs 3,7/10000 persoonsjaren bij niet-gebruiksters, maar werden geen statistische analyses uitgevoerd voor de groep van alle contraceptiegebruikers samen.

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

Current use of combined hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2011)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results	
Cohort	8 010 290 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	- Current use of hormonal contraception vs no use	VTE- incidence	8.2 vs 3.7 per 10 000 women years
			- Current use of specific COC vs no use of hormonal contraception		see table below
			- Current use of specific COC vs use of LNG/EE30-40		see table below

Combined oral contraception vs no use of hormonal contraception Combined oral contraception vs other combined oral contraception (Lidegaard 2011)							
COC with	NET	LNG	NGM	DSG	GSD	DRSP	CPA
50 µg EE - vs no use *	5,66 (3,12-10,3)	3,54 (2,48-5,05)	-	-	-	-	-
- vs LNG**	-	-	-	-	-	-	-
30-40 µg EE - vs no use *	1,57 (0,84-2,92)	2,19 (1,74-2,75)	2,56 (2,18-3,01)	4,21 (3,63-4,87)	4,23 (3,87-4,63)	4,47 (3,81-5,11)	4,10 (3,37-4,99)
- vs LNG **	0,76 (0,36-1,60)	1 (referentie)	1,18 (0,86-1,62)	2,24 (1,65-3,02)	2,12 (1,61-2,78)	2,09 (1,55-2,82)	2,11 (1,51-2,95)
20 µg EE - vs no use *	-	-	-	3,26 (2,88-3,69)	3,50 (3,09-3,97)	4,84 (3,19-7,33)	-
- vs LNG **	-	-	-	1,60 (1,20-2,14)	1,70 (1,27-2,27)	2,22 (1,27-3,89)	-
* rate ratios (95%-Confidence interval): First year of use, corrected for age and education level ** rate ratios (95%-Confidence interval): use for entire study duration , corrected for age, education level and duration of use							

Latere studies: FDA 2011

Een tweede studie die niet in de meta-analyse voorkomt, is van de FDA uit 2011. Het Amerikaanse FDA voerde een retrospectieve observationele studie uit op basis van gegevens uit databanken van grote publieke en private gezondheidszorgprogramma's. De gegevens van meer dan 800000 vrouwen tussen 10-55 jaar werden verzameld voor de periode 2001-2007 en leverden in totaal 898250 persoonsjaren aan blootstelling aan oestroprogestatieve associaties voor anticonceptie. Vergeleken met levonorgestrel (in associatie met 30 µg ethinylestradiol) was het risico op veneuze thrombo-embolie significant hoger met pillen met drospirenon. Ook vergeleken met pillen met levonorgestrel, norethindrone of norgestimaat als progestageen, was het risico op veneuze thrombo-embolie significant hoger met pillen met drospirenon (RR = 1,74; 95%BI:1,42-2,14)(niet in de tabel). (FDA 2011)

Current use of hormonal contraception vs use of LNG150/EE30 (FDA 2011)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results Incidence rate ratio(95%CI)	
Retrospective review databases	898250 woman years	2001-2007 10-55y health databases	- Current use of COC with DRSP vs COC containing LNG150/EE30	VTE	RR= 1.49 (1.19-1.87)
			- Current use of combined contraceptive patch vs COC containing LNG150/EE30		RR=1.27 (0.93 – 1.72)
			- Current use of vaginal ring vs COC containing LNG/EE		RR=1.48 (0.96 - 2.27)
*Adjusted for age and site					

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

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

Latere studies: Lidegaard 2012a

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

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012)						
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*		
Cohort	298 566 vs 231 675 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy 9 429 128 women years	- Current use of COC with norgestimate vs COC containing LNG/EE30-40	VTE confirmed events	Adjusted RR= 1.09 (95% CI 0.86 to 1.38); NS	
	6178 women years		- Current use of combined contraceptive patch vs no use of hormonal contraception		9.7 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR = 7.9 (95% CI 3.5 to 17.7); SS	
	6178 vs 231 675 women years		- Current use of combined contraceptive patch vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR= 2.3 (95%CI 1.0 to 5.2);NS	
	50 334 women years		- Current use of vaginal ring vs no use of hormonal contraception		7.8 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR = 6.5 (95%CI 4.7 to 8.9); SS	
	50 334 vs 231 675 women years		- Current use of vaginal ring vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR= 1.9 (95%CI 1.3 to 2.7) SS	
*Adjusted for age, year, length of use and level of education.						

Grade

<i>VTE risk increases with use of combined hormonal contraception</i> <i>VTE risk is higher with gestodene, desogestrel, drospirenone and cyproterone –containing COC than for levonorgestrel-containing COC</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-	-	+1	-	-
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						

<i>VTE risk increases with higher content of ethinylestradiol</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	- 1	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.8.2. Progestagen-alleen

Current use of progestogen-only pill vs no use (Lidegaard 2011)						
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*		
Cohort	29 187 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	- Current use of progestogen-only desogestrel vs no use of hormonal contraception	VTE - incidence	Adjusted RR 0.64 (95% CI 0.29 to 1.42) NS	
*Adjusted for age, year, and level of education.						

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012)						
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*		
Cohort	29 497 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	- Current use of subcutaneous implants vs no use of hormonal contraception	VTE	1.7 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR=1.4 (95%CI 0.6 to 3.4); NS	
	29 497 vs 231 675 women years		- Current use of subcutaneous implants vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR=0.43 (95%CI 0.18 to 1.05); NS	
	239 841 women years		- Current use of LNG- IUD vs no use of hormonal contraception		1.4 vs 2.1 per 10 000 exposure years Adjusted RR= 0.6 (95%CI 0.4 to 0.8); NS	
	239 841 vs 231 675 women years		- Current use of LNG- IUD vs COC containing LNG/EE30-40		Adjusted RR =0.18 (95%CI 0.12 to 0.26) SS (lower with LNG-IUS)	
*Adjusted for age, year, length of use and level of education.						

De nationale cohortstudie van Lidegaard 2012 stelt op basis van een beperkt aantal vrouwenjaren geen verhoogd risico vast bij gebruik van een progestageen implantaat. Met het hormoonspiraaltje wordt eveneens geen verhoogd risico vastgesteld op VTE. In vergelijking met pilgebruiksters die de combinatiepil met levonorgestrel nemen, is het risico op VTE met het hormoonspiraaltje significant lager.

Er zijn geen cohortstudies die het risico van VTE beschrijven met de prikpil (depot medroxyprogesteronacetaat). Een recente meta-analyse poolde de resultaten van 2 kleinere case-control studies die het risico van VTE evalueerden bij gebruik van een injecteerbaar depot progestageen.

Een injecteerbaar depot progestageen bleek geassocieerd met een verhoogd risico van VTE, in vergelijking met geen gebruik (Adjusted RR= 2.67; 95%BI 1.29-5.53) (Mantha 2012). Meer en grotere studies zijn nodig om hierover een definitieve uitspraak te doen.

Grade

VTE risk not increased with use of progestogen-only contraceptive methods						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.9. Arteriële hypertensie

Bij vrouwen in de reproductieve periode zijn de absolute risico's op cardiovasculaire aandoeningen zeer klein (risico op hartinfarct bij normotensieve vrouwen tussen 30-34 jaar: 1,7/1000000; risico op CVA in deze populatie 34,1/1000000). Hypertensie is een risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen en doet dit beperkte risico substantieel toenemen (risico op AMI: 10,2/1000000; risico op CVA: 185,3/1000000) (Curtis 2006). Twee kleine observationele studies met zwakke methodologie suggereren dat pilgebruikers met hypertensie een hogere bloeddruk hebben dan niet-gebruikers met hypertensie (Curtis 2006)

7.10. Toegenomen risico van myocardinfarct

7.10.1. Oestroprogestagenen

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

Use of combined oral contraceptives versus no use					
Khader 2003					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
MA of observational studies (cohort and case-control)	N = 23 n = 60513	Observational studie with - Adequate data concerning fatal/non-fatal MI - Current/previous use of COC - At least 20 cases of MI	current use COC vs never use	Incidence myocardial infarction	OR: 2,48 (95%CI: 1,91-3,22)
			previous use COC vs never use		OR: 1,15 (95%CI: 0,98-1,35)
			Current use 1 ^e gen vs never use		OR: 2,21 (95%CI: 1,30-3,76)
			Current use 2 ^e gen vs never use		OR: 2,17 (95%CI: 1,76-2,69)
			Current use 3 ^e gen vs never use		OR: 1,27 (95%CI: 0,96-1,67)
			Current use ≥50 µg EE vs never use		OR: 3,62 (95%CI: 2,22-5,90)
			Current use 30-49µg EE vs never use		OR: 1,97 (95%CI: 1,43-2,71)
			Current use 20 µg EE vs never use		OR: 0,90 (95%CI: 0,21-4,08)
			Smoking and COC vs non-smoking and never COC		OR: 9,52 (95%CI: 5,41-16,72)
			Hypertension and COC vs no hypertension and no COC		OR: 9,30 (95%CI: 3,89-22,23)

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

Use of combined oral contraception versus no use					
Margolis 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Results	
cohort	n = 48321	Women (30-49 y) jaar, randomly selected from the population of a certain region	- current use COC vs never use	MI incidence	OR: 0,7 (95%CI: 0,4-1,4)
			- previous use COC vs never use		OR: 1,0 (95%CI: 0,7-1,4)
Average follow-up 11y					

Een Deense retrospectieve cohortstudie includeerde alle Deense vrouwen van 15-49 jaar die geen maligniteiten en cardiovasculaire ziekten hadden en niet zwanger waren en volgde deze op gedurende 15 jaar. Het risico op myocardinfarct en trombotisch CVA werd geëvalueerd bij gebruik van hormonale anticonceptie versus geen gebruik. Het risico van myocardinfarct in afwezigheid van gebruik van hormonale anticonceptie bedroeg 13.2 per 100 000 persoonsjaren.

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use						
(Lidegaard 2012b)						
Design	Women-years	Population	Risk factor		Results*	
			P + E (vs no use)		Adjusted RR (95%CI)	
Cohort	126,984	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy 14 251 063 women years	NET +	EE30-40µg	Myocardial infarction	2.3 (1.3 to 3.9)
	460,559		LNG +	EE30-40µg		2.0 (1.6 to 2.5)
	453,536		NGM +	EE30-40µg		1.3 (0.9 to 1.9)
	313,560		DSG +	EE 30-40µg		2.1 (1.5 to 2.8)
	695,603			EE 20µg		1.6 (1.1 to 2.1)
	1,318,962		GSD +	EE 30-40µg		1.9 (1.6 to 2.3)
	564,268			EE 20µg		1.2 (0.8 to 1.9)
	286,770		DRSP +	EE 30-40µg		1.7 (1.0 to 2.6)
	23,056			EE 20µg		0.0
	187,145		CPA	EE 30-40g		1.47 (0.83-2.61)
		COC with EE 50µg		3.73 (2.78 to 5.00)		
		EE 30-40µg		1.88 (1.66 to 2.13)		
		EE20µg		1.40 (1.07 to 1.81)		
				P<0.001 for trend		
	4,748	Patch			0.0	
	38,246	Vaginal ring			2.1 (0.7 to 6.5)	

*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors

Grade

<i>Myocardial infarction risk increased with use of combined hormonal contraception</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.10.2. Progestageen alleen

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

Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012b)					
Design	Women-years	Population	Risk factor	Results*	
				P only vs no use	Adjusted RR (95%CI)
Cohort	29,185	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	Oral desogestrel	Myocardial infarction	1.46 (0.55–3.90)
	24,954		Implant		2.14 (0.69–6.65)
	184,875		LNG-IUD		1.02 (0.71–1.46)
*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors					

Een meta-analyse van 6 observationele studies (Chaktoura 2012) vond geen verhoogde incidentie van myocardinfarct bij vrouwen die een preparaat enkel op basis van progestageen gebruikten. Deze bevindingen waren onafhankelijk van de wijze van toediening (implant, prikpil of oraal). De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat op basis van deze beperkte bevindingen geen definitieve uitspraak kan gedaan worden.

Grade

<i>Myocardial infarction risk not increased with use of progestogen only pill, implant or levonorgestrel-IUS</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	<u>Large effect?</u>	<u>Dose response?</u>	<u>Confounding?</u>
-	-	-	-1	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.11. Toegenomen risico van cerebrovasculair accident

7.11.1. Oestroprogestagenen

Een oudere grote meta-analyse van observationele studies (N = 16, n = 1101199) toont een verhoogd risico op CVA bij vrouwen die de pil gebruiken (OR: 1,92; 95%BI: 1,44-2,57). In de studies die specifiek het verband met ischemische CVA's onderzochten was deze statistisch significant (OR: 2,74; 95%BI: 2,24-3,35), in de studies die hemorragische CVA's bekeken was de associatie net niet significant (OR:1,30; 95%BI: 0,99-1,71). De auteurs twijfelen aan een duidelijke associatie tussen CVA en pilgebruik omdat meta-analyse van de 4 cohortestudies (n = 1086093) in het onderzoek geen verband tussen CVA en pilgebruik lijkt aan te tonen, terwijl meta-analyse van de 12 case-controlstudies (n = 15106) wel een duidelijk verband aantoont. We moeten er ons wel op bedacht zijn dat het overwicht van één grote cohortestudie (die significant minder hemorragische CVA's aantoonde onder pilgebruikers), die meer dan 80% van de patiënten in de meta-analyse leverde, een aantal uitkomsten (zoals de bevindingen uit de aparte analyse van de cohortestudies en ivm hemorragische CVA's) kan beïnvloed hebben. Huidige gebruikers lopen een duidelijk verhoogd risico, terwijl personen die ooit de pil gebruikten (geen duur of periode sinds laatste gebruik gespecificeerd) geen verhoogd risico op CVA vertoonden. Zowel gebruik van pillen met 50 µg EE of meer als het gebruik van "sub-50"-pillen ging gepaard met een hoger risico op CVA. Het risico met tweede en derde generatiepillen leek vergelijkbaar. Roken en hypertensie deden het risico op CVA verder toenemen, maar ook niet-rokers en normotensieve patiënten hadden een verhoogd CVA-risico. (Chan 2004)

Stroke: Use of combined oral contraceptives versus no use									
Chan 2004									
Design	N/n	Population	Risk factor	Results					
MA of observational studies	N = 16 n = 1101199	-observational studies reporting risk of stroke with data on use of contraceptives	- ever use COC vs never use	Stroke	OR: 1,92	(95%CI: 1,44-2,57)			
				Ischemic stroke	OR: 2,74	(95%CI: 2,24-3,35)			
				Hemorrhagic stroke	OR: 1,30	(95%CI: 0,99-1,71)			
						- current use COC vs never use	Stroke	OR: 1,99	(95%CI: 1,40-2,83)
						- previous use COC vs never use		OR: 1,21	(95%CI:0,86-1,71)
						- EE < 50 µg EE vs no use		OR: 1,79	(95%CI:1,39-2,30)
						- EE ≥ 50 µg EE vs no use		OR: 1,77	(95%CI: 1,37-2,30)
						- smoking and COC vs non-smoking and COC		OR: 3,50	(95%CI: 2,17-5,64)
						- non smoking and COC vs non smoking and no COC		OR: 1,86	(95%CI: 1,46-2,37)
						- hypertension and COC vs no hypertension and no COC		OR: 9,82	(95%CI: 6,97-13,84)
			- no hypertension and COC vs no hypertension and no COC		OR: 2,06	(95%CI:1,46-2,92)			

Een recente grote Deense retrospectieve cohortstudie includeerde alle Deense vrouwen van 15-49 jaar die geen maligniteiten en cardiovasculaire ziekten hadden en niet zwanger waren en volgde deze op gedurende 15 jaar. Het risico op myocardinfarct en trombotisch CVA werd geëvalueerd bij gebruik van hormonale anticonceptie versus geen gebruik. Het risico van trombotisch CVA in afwezigheid van gebruik van hormonale anticonceptie bedroeg 24.2 per 100 000 persoonsjaren. Alle orale combinatiepreparaten waren geassocieerd met een verhoogd risico van trombotisch CVA vergeleken met geen gebruik. Er was geen duidelijk verband tussen de dosis ethinylestradiol en de grootte van het risico. Men stelde geen significant verschil vast versus geen gebruik met de contraceptieve pleister en met combinatiepillen met cyproteron, en drospirenon+20µg ethinylestradiol. Het aantal observatiejaren is hierbij evenwel beperkt. (Lidegaard 2012b)

Stroke: Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012b)								
Design	Women-years	Population	Risk factor		Results*	Adjusted RR (95%CI)		
			P	E vs no use				
Cohort	126,984	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	NET	+	EE30-40µg	Thrombotic stroke	2.2 (1.5 to 3.2)	
	460,559		LNG	+	EE30-40µg		1.7 (1.4 to 2.0)	
	453,536		NGM	+	EE30-40µg		1.5 (1.2 to 1.9)	
	313,560		DSG	+	EE 30-40µg		2.2 (1.8 to 2.7)	
	695,603				EE 20µg		1.5 (1.3 to 1.9)	
	1,318,962		GSD	+	EE 30-40µg		1.8 (1.6 to 2.0)	
	564,268				EE 20µg		1.7 (1.4 to 2.1)	
	286,770		DRSP	+	EE 30-40µg		1.6 (1.2 to 2.2)	
	23,056				EE 20µg		0.9 (0.2 to 3.5)	
	187,145		CPA		EE 30-40µ		1.40 (0.97-2.03)	
			COC with EE 50µg EE 30-40µg EE20µg					1.97 (1.45 to 2.66) 1.75 (1.61 to 1.92) 1.60 (1.37 to 1.86) P=0.24 for trend
	4,748		Patch				3.2 (0.8 to 12.6)	
38,246	Vaginal ring				2.5 (1.4 to 4.4)			

*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors

Grade

<i>Thrombotic stroke risk increased with use of combined hormonal contraception</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-	-	-	-	-
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

7.11.2. Progestageen alleen

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

Stroke: Current use of non-oral hormonal contraception vs no use (Lidegaard 2012b)					
Design	N/n Duration	Population	Risk factor	Results*	
			P only vs no use	Adjusted RR (95%CI)	
Cohort	29,185 women years	- all Danish women - 15-49 y - no malignant disease, cardiovascular disease or pregnancy	Oral desogestrel	Thrombotic stroke	1.37 (0.71–2.63)
	24,954 Women years		Implant		0.88 (0.28–2.72)
	184,875 Women years		LNG-IUD		0.73 (0.54–0.98)

*Adjusted for age, level of education, calendar year and risk factors

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

Grade

<i>Thrombotic stroke risk not increased with use of progestogen-only pill, implant or levonorgestrel-IUS</i>						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	-	- 1	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

7.12. Cardiovasculaire mortaliteit

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

Cardiovascular mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2010					
Design	N/n	Populatie	Risicofactor	Results*	
cohort	n = 46112 Full cohort: 1 197 181 person years GP cohort 579 752 person years	- women (18- 60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	- ever use hormonal contraception versus never use	Cardiovascular mortality	Full cohort: RR: 0,86 95%CI: 0,77-0,96 GP cohort: RR 1,37 95%CI: 1,07-1,75
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

7.13. Algemene mortaliteit

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

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

All cause mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2010					
Design	N/n	Populatie	Risicofactor	Results*	
cohort	n = 46112 Full cohort: 1 197 181 person years GP cohort 579 752 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	- ever use hormonal contraception versus never use	All cause mortality	Full cohort: RR: 0,88 95%CI: 0,82-0,93 GP cohort: RR 0,98 95%CI: 0,88-1,10
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

Grade

All cause mortality decreased with use of combined hormonal contraception						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision	Large effect?	Dose response?	Confounding?
-	-	- 1	-	-	-	-
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						

8. Ongewenste effecten van hormonale anticonceptie

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

8.1. Ongewenste effecten van combinatiepreparaten (oestroprogestagenen, CHC)

8.1.1. Alle combinatiepreparaten

Vooraf aan het oestrogeen toegeschreven:

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

Andere ongewenste effecten van oestrogenen:

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

Vooraf aan het progestageen toegeschreven:

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

Andere

- **Cholestase en icterus**
(vooral bij vrouwen die vroeger reeds zwangerschapsicterus of -pruritus vertoond hebben)
- **Benigne levertumoren**
(zeldzaam maar soms gevaarlijk gezien hun sterke vascularisatie met risico van peritoneale bloeding)
- **Verminderde koolhydraattolerantie**, gewoonlijk zonder klinisch belang
- **Effect op de plasmalipiden**
(verschillend naargelang het gebruikte product, de dosis en de toedieningsweg; het klinische belang is onduidelijk)
- **Verstoring van bepaalde testen voor schildklier- en bijnierschorsfunctie**
- **Reversibele verhoging van de bloeddruk**
- **Amenorroe** gedurende meer dan 6 maanden na stoppen van de anticonceptiva (meer frequent wanneer er voorafgaandelijk onregelmatige cycli bestonden)
- Lichte verhoging van het **risico van cerebrovasculair accident en myocardinfarct**; deze risicoverhoging hangt af van de dosis (vooral van het oestrogeen), van de leeftijd (vooral boven de 35 jaar), van het bestaan van cardiovasculaire risicofactoren en van tabaksmisbruik; of het risico van myocardinfarct lager is met de derde generatie-anticonceptiva (met als progestageen desogestrel of gestodeen) is niet bewezen
- **Verhoogd risico van tromboflebitis (en longembool)**;

het risico neemt toe met de leeftijd, obesitas, aanwezigheid van diepe varices en persoonlijke of familiale antecedenten van trombo-embolie. Algemeen wordt aangenomen dat dit risico hoger is bij een hoog oestrogeengehalte. Met de derde generatie-anticonceptiva en de drospirenon-bevattende anticonceptiva is het risico van veneuze trombo-embolie hoger dan met de tweede generatie-anticonceptiva

- Vermoedelijk **lichte verhoging van het risico van borstcarcinoom** (vooral bij vrouwen jonger dan 35 jaar)
- **Vroegtijdig afsluiten van de groeischijven met groeistilstand bij het kind**

8.1.2. Drospirenon-bevattende combinatiepreparaten

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

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

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

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

Hyperkaliëmie door het antimineralecorticoïd effect wordt gemeld.

8.1.3. Combinatiepreparaten met estradiol

Nomegestrolacetaat + oestradiol (Zoely®)

De meest voorkomende ongewenste effecten (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn acne en veranderingen in de menstruatie (bv. het uitblijven van de menstruatie of onregelmatige menstruatie). Andere frequente ongewenste effecten zijn verminderd libido, depressie, stemmingsschommelingen, hoofdpijn, migraine, nausea, buikpijn, pijnlijke borsten en gewichtstoename. (bron: EMA, EPAR over Zoely)

Diënogest + estradiol, sequentieel preparaat (Qlaira®)

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

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

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

8.1.4. Transdermale oestroprogestagenen (Evra®)

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

8.1.5. Vaginale oestroprogestagenen (Nuvaring®)

Vaak (1-10%): Hoofdpijn, migraine, depressie, emotionele labiliteit, afgenomen libido. Pijn in de onderbuik, misselijkheid, gewichtstoename. Borstpijn, ring gerelateerde problemen (bv. expulsie, problemen bij de coïtus en voelen van een vreemd lichaam), dysmenorroe, leukorroe, ongemakkelijk gevoel in de vagina, vaginitis. Acne. Soms (0,1-1%): genitale pruritus, huiduitslag. Diarree, braken. Blaasontsteking, urineweginfecties. Cervicitis, borstfibroadenose. Opgezette buik, rugpijn, vermoeidheid.

8.1.6. Cyproteron + ethinylestradiol (Diane-35® etc.)

Voornaamste ongewenste effecten zijn adynamie, depressieve stemming, verminderd libido, hoofdpijn, warmte-opwellingen, levertoxiciteit en trombo-embolische accidenten. Vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik onregelmatig vaginaal bloedverlies (spotting en doorbraakbloedingen). Gevoelige of pijnlijke borsten, afscheiding uit de borsten. Migraine, misselijkheid en braken. Veranderingen in vaginale afscheiding. Huidaandoeningen zoals huiduitslag, erythema nodosum of multiforme en fotosensibiliteit. Incidenteel melasma, met name bij melasma gravidarum in de anamnese. Vochttretentie, veranderingen in lichaamsgewicht en overgevoeligheidsreacties. Verslechtering van de ziekte van Crohn en van de klinische manifestatie van Dubin-Johnson-syndroom en Rotor-syndroom is gemeld tijdens gebruik.

8.2. Ongewenste effecten van progestagenen voor anticonceptie

8.2.1. Minipil (POP)

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

8.2.2. Prikpil (Depo-Provera® i.m.; Sayana® s.c.)

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

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

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

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

8.2.3. implantaat (Implanon®)

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

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

8.2.4. Hormoonspiraaltje (Mirena®)

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

Zeer vaak (> 10%): uteriene/vaginale bloedingen ('spotting'), bij 20% oligomenorroe en amenorroe, goedaardige ovariumcysten. Vaak (1-10%): buikpijn, misselijkheid, gewichtstoename. Depressieve stemming, zenuwachtigheid, verminderd libido, hoofdpijn. Acne. Rugpijn, pijn in het bekken, dysmenorroe, vaginale secretie, vulvovaginitis, gevoelige en pijnlijke borsten, expulsie van het IUD. Soms (0,1-1%): stemmingswisselingen, migraine, opgeblazen gevoel. Alopecia, hirsutisme, pruritus, eczeem. Ontstekingen in het bekken, endometritis, cervicitis of pap smear normaal, klasse II. Oedeem. Zelden (0,01-0,1%): huiduitslag, urticaria, uteriene perforatie (m.n. bij de insertie) die kan leiden tot ontstekingsreacties. . Endometriumpoliepen van microscopische afmetingen en cervicale dysplasie zijn gemeld. Incidenteel kunnen tijdens het inbrengen of verwijderen van het IUD korte tijd bewustzijnsverlies of een verminderde polsfrequentie optreden, bij epilepsiepatiënten een insult.

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

8.3.1. Levonorgestrel (Norlevo®, Postinor®)

Zeer frequente ongewenste effecten (meer dan 10%) zijn duizeligheid, hoofdpijn, nausea, lage buikpijn, gespannen borsten, uitstel van menstruatie of overvloedige regels en vermoeidheid. Vaak voorkomende ongewenste effecten (tussen 1 en 10%) zijn diarree en braken. De ongewenste effecten verdwijnen gewoonlijk binnen 48 uur na inname. Tot 30% van de patiënten klaagt van spotting en onregelmatig bloedverlies, symptomen die kunnen duren tot de volgende menstruatie.

8.3.2. Ulipristal (Ellaone®)

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

Referenties

- (Abou-Setta 2006) Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005072. DOI: 10.1002/14651858.CD005072.pub2.
- (ACOG 2010 Emergency) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 112. Emergency contraception. *Obstet gynecol* 2010; 115: 1100-09
- (ACOG 2010 Noncontraceptive) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 110. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet gynecol* 2010; 115: 206-18
- (ACOG 2011) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 121. Long-acting Reversible contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet gynecol* 2011; 118: 184-96
- (Affinito 1993) Affinito P, Monterubbianesi M, Primizia M, et al. Efficacy, cycle control and side-effects of two monophasic combination oral contraceptives: gestodene/ethinyl estradiol and norgestimate/ethinylestradiol. *Gynecol Endocrinol* 1993;7:259-266.
- (Agoestina 1987) Agoestina T, Sulaeman M, Rarung M, Sabarudin U. Clinical evaluation of low dose pill triphasic (EE + estoden) versus monophasic (EE + desogestrel). Presented at the XIth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology; 1987 Dec 6-12; Hongkong.
- (Ahrendt 2006) Ahrendt H-J, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 3 µg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006;74:451-7 + Milsom I, Lete I, Bjertnaes A et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11.
- (Ahrendt 2009) 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.
- (Akerlund 1993) Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *BJOG* 1993;100:832-8.
- (Anderson 2003) Anderson FD, Hait H, the Seasonale-301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003;68:89-96
- (Andrade 1993) Andrade RP. Clinical comparison of a triphasic gestodene preparation and a monophasic desogestrel preparation. *Gynecol Endocrinol* 1993;7 Suppl:33-41.
- (Anttila 2009) Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg+ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. *Contraception* 2009;80:445-51.

(Arowojolu 2012) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.

(Audet 2001) Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347-54.

(Basdevant 1993) Basdevant A, Conard J, Pelissier C, et al. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception* 1993;48:193-204.

(Baveja 1989) Baveja R, Bichille LK, Coyaji KJ, et al. Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. Indian Council of Medical Research Task Force on IUD. *Contraception* 1989;39:37-52.

(Bayar 2005) Bayar Ü, Barut A, Ayo lu F. Diagnosis and management of simple ovarian cysts. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:187-8.

(Bayer 2011) Bayer Schering Pharma AG. GA YAZ ACNE in China Phase III. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818519> (accessed 25 Aug 2011).

(BCSC 1997) Ballard-Barbash R, Taplin SH, Yankaskas BC, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium: a national mammography screening and outcomes database. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1001-8.

(Belzer 2005) Belzer M, Sanchez K, Olson J, et al. Advance supply of emergency contraception: A randomized trial in adolescent mothers. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:347-54.

(Bosetti 2009) Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98.

(Brill 1991) Brill K, Muller C, Schnitker J, Albring M. The influence of different modern low-dose oral contraceptives on intermenstrual bleeding. *Adv Contracept* 1991;7:51-61.

(Brill 1996) Brill K, Then A, Beisiegel U, et al. Investigation of the influence of two lowdose monophasic oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, on lipid metabolism in an openrandomized trial. *Contraception* 1996;54:291-7.

(Brown 2012) Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.

(Bruni 2000) Bruni V, Croxatto H, De La Cruz J, et al. A comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic gestodene-, triphasic gestodene- and monophasic desogestrel-containing oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:90-8.

(Burbos 2011) Nikolaos Burbos and Edward P Morris. Menopausal symptoms. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Cachrimandou 1993) Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, et al. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception* 1993;48:2015.

- (Carlborg 1983) Carlborg L. Comparison of contraceptive acceptability of levonorgestrel and ethinyl oestradiol administered in one three-phasic (Trionetta) and one monophasic (Neovletta) version. *Contraception* 1983;27:439–52.
- (Carlborg 1986) Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;134:29-32.
- (CGESOC 2008) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
- (Chaktoura 2009) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:1059-62.
- (Chaktoura 2011) Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169-74.
- (Chan 2004) Chan WS, Ray J, Wai EK et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2004;164:741-7.
- (Chen 1987) Chen JK. A comparative clinical study of the effects of three types of low dose estrogen/progestogen oral contraceptives. *Reprod Contracept* 1987;7:11–6.
- (Cheng 2012) Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD001324. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub4.
- (Cibula 2010) Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50.
- (CKS POM) CKS (2007) Contraception – progestogen-only methods. *Clinical Knowledge Summaries*. http://www.cks.nhs.uk/contraception_progestogen_only_methods.
- (Coenen 1996) Coenen CM, Thomas CM, Borm GF, et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996;53:171-6.
- (Collaborative 1998) Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:169-78.
- (Coney 2001) Coney P, Washenik K, Langley RGB, et al. . Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302.
- (Coutinho 1995) Coutinho EM, O’Dwyer E, et al. Comparative study on intermittent versus continuous use of a contraceptive pill administered by vaginal route. *Contraception* 1995;51:355-8.
- (Creinin 2006) Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-97.
- (Curis 2006) Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-188.

(Davis 2007) Davis LJ, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub2.

(Dieben 1984) Cullberg G. A comparative multicentre study on a triphasic, and a fixed low-dose oral contraceptive combination. *Acta Obstet Gynecol Scand Supplement* 1983;116:97 + Cullberg G, Samsioe G, Andersen RF, et al. Two oral contraceptives, efficacy, serum proteins, and lipid metabolism. A comparative multicentre study on a triphasic and a fixed dose combination. *Contraception* 1982;26:229–43 + Mattsson LA, Cullberg G. Clinical and metabolic effects of Marvelon: Scandinavian experience. *Br J Fam Plann* 1984;10:43–8.

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

(Duckitt 2012) Kirsten Duckitt and Sally Collins. Menorrhagia. *BMJ Clin Evid* [online] 2012 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Duijkers 2004) Duijkers I, Killick S, Bigrigg A, Dieben TO. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:131-40.

(Dunson 1993) Dunson TR, McLaurin VL, Aguayo EL, et al. A multicenter comparative trial of triphasic and monophasic, low dose combined oral contraceptives. *Contraception* 1993;47:515–25.

(Edelman 2005) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub2.

(Edelman 2010) Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004695. DOI:10.1002/14651858.CD004695.pub2

(Edmondson 1976) Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470–2.

(Ekstrand 2008) Ekstrand M, Larsson M, Darj E, Tyden T. Advance provision of emergency contraceptive pills reduces treatment delay: a randomized controlled trial among Swedish teenage girls. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;8:354-9.

(Elkind-Hirsch 2007) Elkind-Hirsch KE, Darensbourg C, Ogden B, Ogden LF, Hindelang P. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. *Contraception* 2007;76:348-56.

(Endrikat 1997) Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception* 1997;55:131-7

(Endrikat 1999) Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, et al. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. *Contraception* 1999;60:269-74.

(Endrikat 2001) Endrikat J, Hite R, Bannemerschult R, Gerlinger C, Schmidt W. Multicenter, comparative study of cycle control, efficacy and tolerability of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinylestradiol/500 µg norethisterone. *Contraception* 2001;64:3-10.

(Engebretsen 1987) Engebretsen T, Thorsen E, Smith CC, et al. . Triphasic versus monophasic p-pill. A comparative multicenter study [Trefasisk versus monofasisk p-pille: en sammenlignende multisenterstudie]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1987;107:941-3.

(Farquhar 2009) Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000154. DOI: 10.1002/14651858.CD000154.pub2.

(FDA 2011) US Food and Drug Administration. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

(Feldblum 2005) Feldblum PJ, Caraway J, Bahamondes L, et al. Randomized assignment to copper IUD or depot medroxyprogesterone acetate: feasibility of enrollment, continuation and disease ascertainment. *Contraception* 2005;72:187-91.

(Fernandez 2001) Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722-7.

(Ferrero 2010) Simone Ferrero, Valentino Remorgida, and Pier Luigi Venturini . Endometriosis. *BMJ Clin Evid* [online] 2010 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Foidart 2000) Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124-34.

(Fraser 2011) Fraser IS, Römer T, Parke S, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod* 2011;26:2698-708.

(Freeman 2001) Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.

(French 2004) French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, Mansour DD, Robinson AA, Logan S, Helmerhorst FM, Guillebaud J, Cowan FM. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001776. DOI: 10.1002/14651858.CD001776.pub2.

(FSRH 2009 POI) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only implants. Clinical effectiveness unit guidance. April 2008 (updated January 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf>

(FSRH 2009 POInj) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only injectable contraception. Clinical effectiveness unit guidance. November 2008 (updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf>

(FSRH 2009 POP) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Progestogen-only pills. Clinical Effectiveness Unit Guidance. November 2008 (Updated June 2009). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf>.

(FSRH 2010 40+) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraception for women aged over 40 years. Clinical Effectiveness Unit Guidance. July 2010: <http://www.fsrh.org/pdfs/ContraceptionOver40July10.pdf>

(FSRH 2010 Start) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Quick starting Contraception. Clinical effectiveness unit guidance. September 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf>

(FSRH 2010 Young) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Contraceptive choices for young people. March 2010. <http://www.fsrh.org/pdfs/ceuGuidanceYoungPeople2010.pdf>

(FSRH 2011) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Missed pill recommendations. CEU statement. May 2011. <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUStatementMissedPills.pdf>

(FSRH 2012 Combined) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *Combined hormonal contraception*. 2011 (Updated august 2012). www.fsrh.org

(FSRH 2012 Drug interactions) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Drug interactions with hormonal contraception. January 2011 (Updated January 2012). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>

(FSRH 2012 Emergency) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Emergency contraception. Clinical effectiveness unit guidance. August 2011 (updated January 2012) <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceEmergencyContraception11.pdf>

(Gaffield 2009) Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009;80:372-80.

(Gallo 2011a) Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub4.

(Gallo 2011b) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub4.

(Glasier 2010) Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;37:555-62.

(Gold 2004) Gold MA, Woldford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:87-96.

(Goyal 2011) Amit Goyal. Breast pain. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Grimes 2010) Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007541. DOI: 10.1002/14651858.CD007541.pub2.

(Grimes 2011) Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, SchulzKF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub4.

(Gruber 2006) Gruber DM, Huber JC, Melis GB, et al. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20µg and desogestrel 150µg. *Treat Endocrinol* 2006;5:115–21.

(GSD Group 1999) Gestodene Study Group. Cycle control, safety and efficacy of a 24- day regimen of gestodene 60mcg/ethinylestradiol 15mcg and a 21-day regimen of desogestrel 150mcg/ethinylestradiol 20mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4(Suppl 2):17–25.

(Guang-Sheng 2010) Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C, et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women. *Clin Drug Invest* 2010;30:387-96.

(Haile 2006) Haile RW, Thomas DC, McGuire V. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-70.

(Halbe 1998) Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:113–20.

(Halpern 2010) Halpern V, Raymond EG, Lopez LM. Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007595. DOI: 10.1002/14651858.CD007595.pub2.

(Hannaford 2007) 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 2010) Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.

(Hazari 2000) Hazari K. Use of emergency contraception by women as a back-up method. *Health Popul* 2000;23: 115-122.

(Heinemann 1998) Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, et al. Modern oral contraceptive use and benign liver tumours: the German Benign Liver Tumor Case–control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:194–200.

(Hickey 2012) Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD001895. DOI: 10.1002/14651858.CD001895.pub3.

(Hofmeyr 2010) Hofmeyr GJ, Singata M, Lawrie TA. Copper containing intra-uterine devices versus depot progestogens for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007043. DOI: 10.1002/14651858.CD007043.pub2.

(Hu 2005) Hu X, Cheng L, Hua X, Glasier A. Advanced provision of emergency contraception to postnatal women in China makes no difference in abortion rates: a randomized controlled trial. *Contraception* 2005;72:111-6.

(Huber 2000) Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34.

(Hughes 2007) Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2.

(ICESCC 2007) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.

(Iodice 2010) Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.

(Ismail 1991) Ismail MTM. A randomised comparative study of Triquilar versus Marvelon: the Malaysian experience. *Malays J Reprod Health* 1991;9:9-17.

(Jackson 2003) Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L, Darney P. Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception - a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;102:8-16.

(Jensen 2011) Jensen JT, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:777-87.

(Kahlenborn 2006) Kahlenborn C, Modungo F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-1302.

(Kashanian 2010) Kashanian M, Shahpourian F, Zare O. A comparison between monophasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 150/30 and triphasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 50-75-125/ 30-40-30 contraceptive pills for side effects and patient satisfaction: a study in Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:47-51.

(Kaunitz 2009) Kaunitz AM, Darney P, Ross D, et al. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009;80:7-17.

(Kelly 2010) Kelly S, Davies E, Fearn S, et al. Effects of oral contraceptives containing ethinyl estradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with wellbeing in healthy women. *Clin Drug Invest* 2010;30:325-36.

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

(Kirkman 1994) Kirkman RJ, Pedersen JH, Fioretti P, Roberts HE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives, Minulet and Mercilon, in women over 30 years of age. *Contraception* 1994;49:33–46 + Kirkman RJE. Clinical comparison of two low-dose oral contraceptives in women older than 30 years. *Adv Contracept* 1991;7:63–76.

(Klipping 2012a) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:73–83.

(Klipping 2012b) Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:84–93.

(Kluft 2008) Kluft C, Mayer G, Helmerhorst FM, Hall H, Creasy G. Comparison of the effects of a contraceptive patch and oral contraceptives on coagulation parameters [abstract no. FC2.30.04]. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:77 + Kluft C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception* 2008;77:77-83.

(Koetsawang 1995) Koetsawang S, Charoenvisal C, Banharnsupawat L, et al. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene in Thai women. *Contraception* 1995;51:225-9.

(Koltun 2008) Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/ 20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56 + Lucky AW, Koltun W, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/ 20-µg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008;82:143-50.

(Kriplani 2010) Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-146.

(Kwan 2010) Irene Kwan and Joseph Loze Onwude. Premenstrual syndrome. *BMJ Clin Evid* [online] 2010 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Kwiecien 2003) Kwiecien M, Edelman M, Nichols M, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* 2003;67:9-13.

(Lachnit-Fixson 1984) Lachnit-Fixson U. Fortschritte in der oralen Kontrazeption: vorteille eines levonorgestrel–haltigen dreistufenpreparates gegenüber niedrigdosierten levonorgestrel– und desogestrel–haltigen monophasischen kombinationspreparaten. *MMW Fortschr Med* 1984;102:825-30.

(L-America 1994) Latin American Oral Contraceptive Study Group. Clinical comparison of monophasic oral contraceptive preparations of gestodene/ethinyl estradiol and desogestrel/ethinyl estradiol. *Contraception* 1994;50:201-14.

(Lawrie 2011) Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861.
DOI:10.1002/14651858.CD004861.pub2.

(Lethaby 2005) Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub2.

(Lethaby 2011) Anne Lethaby and Beverley Vollenhoven. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Leyden 2002) Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399-409.

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

(Lidegaard 2011) Lidegaard O, Hougaard L, Wessel Skovlund C et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.

(Lidegaard 2012a) Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund C, Lokkegaard e. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.

(Lidegaard 2012 b) Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.

(Lo 2004) Lo SST, Fan SYS, Ho PC, Glasier AF. Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behavior: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2004;19:2404-10.

(Lopez 2008) Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub2.

(Lopez 2010a) Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD003552. DOI: 10.1002/14651858.CD003552.pub3.

(Lopez 2010b) Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD008452. DOI: 10.1002/14651858.CD008452.pub2.

(Lopez 2011) Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD008815. DOI: 10.1002/14651858.CD008815.pub2.

(Lopez 2012) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.

(Loudon 1990) Loudon NB, Kirkman RJE, Dewsbury JA. A double-blind comparison of the efficacy and acceptability of Femodene and Microgynon-30. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34:257–66.

(Maheshwari 2007) Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;506-13.

(Maloney 2008) Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/ 20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.

(Mansour 2011) Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 430–443.

(Mantha 2012) Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.

(Manzoli 2012) Manzoli L, DE Vito C, Marzuillo C, et al; Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.

(Margolis 2007) Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.

(Mathieu 1998) Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, et al. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998;352:1679-80.

(Miller 2001) Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:771-8.

(Miller 2003) Miller L, Hughes J. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:653-61.

(Miller 2005) Miller L, Verhoeven C, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2005;106:473-82.

(Milsom 2006) Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 μ g ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006;21:2304-11.

(Mohamed 2011) Mohamed AM, El-Sherbiny WS, Mostafa WA. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30- μ g ethinylestradiol and 3-mg drospirenone). *Int J Gynecol Obstet* 2011;114:145-8.

(Mueck 2010) Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263-71.

(Narod 2002) Narod SA, Dubé MP, Klijn J et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.

(Nelson 2012) Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women ages 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2012;156:635-48.

(Oddson 2005) Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005;71:176–82 + Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005;20:557-62.

(Pallavi 2011) Pallavi M Latthe, Rita Champaneria, and Khalid S Khan. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid* [online] 2011 [cited dec 2012]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

(Pearlstein 2005) Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21.

(Plewig 2009) Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, doubleblind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception* 2009;80,:25-33.

(Polis 2007) Polis CB, Grimes DA, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper C. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005497. DOI:10.1002/14651858.CD005497.pub2

(Power 2007) Power J, French R, Cowan FM. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001326. DOI: 10.1002/14651858.CD001326.pub2.

(Rabe 1989) Rabe T, Runnebaum B, Kohlmeier M, et al. Clinical and metabolic effects of gestodene and levonorgestrel. *Int J Fertil* 1989;32:29-44.

(Raine 2005) Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, et al. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:54-62.

(Ramos 1989) Ramos R, Apelo R, Osteria T, Vilar E. A comparative analysis of three different dose combinations of oral contraceptives. *Contraception* 1989;39:165–77.

(Raymond 2006) Baecher L, Weaver MA, Raymond EG. Increased access to emergency contraception: why it may fail. *Human Reproduction* 2009;1:1-5+ Raymond EG, Stewart F, Weaver M, Monteith C, Van Der Pol B. Randomized trial to evaluate the impact of increased access to emergency contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2006;108:1098-106 + Raymond EG, Weaver MA. Effect of an emergency contraceptive pill intervention on pregnancy risk behavior. *Contraception* 2008;77(5):333–6 + Weaver MS, Raymond EG, Sander PM. Attitude and behavior effects in a randomized trial of increased access to emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2009;113:107-16.

(RCOG 2010) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline no. 40. Venous thromboembolism and hormonal contraception. July 2010. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>

(Reiter 1990) Reiter SL, Baer LJ. Initial selection of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1990;35:547-8.

(Rickert 2007) Rickert V, Tiezzi L, Lipshutz J, et al. Depo Now: preventing unintended pregnancies among adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2007;40:22-8.

(Rooks 1979) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *J Am Med Assoc* 1979;242:644–8.

(Sabatini 2006) Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006;74:220-3.

(Sangthawan 2005) Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005;71:1-7.

(Saxena 1992) Datey S, Gaur LN, Saxena BN. Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills)-an Indian experience. *Contraception* 1995;51:155–65 + Saxena B. Randomised clinical trial with Triquilar-ED and low-dose combination pill. *J Obstet Gynaecol India* 1992;42:71–7.

(Scalori 2002) Scalori A, Tavani A, Gallus S, et al. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case–control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:195–7.

(Schreiber 2009) Schreiber CA, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. A randomized controlled trial of the effect of advanced supply of emergency contraception in postpartum teens: a feasibility study. Unpublished manuscript.

(Schwartz 2008) Schwarz EB, Gerbert B, Gonzales R. Computer-assisted Provision of Emergency Contraception: a randomized controlled trial. *J Gen Int Med* 2008; 23:794-9.

(Serfaty 1998) Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20µg ethinyl estradiol and either 150µg desogestrel and 75µg gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:179-89.

(Seracchioli 2010a) Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term cyclic oral contraceptive therapy and endometria recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:52-6.

(Seracchioli 2010b) Seracchioli R, mabrouk M, Frasca C, et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:464-71.

(Sesti 2007) Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, et al. Hormonal suppression treatment of dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541-7.

(Sesti 2009) Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, et al. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:72-7.

(Shabaan 2011) Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011;83:48-54.

(Sheth 1982) Sheth A, Jain U, Sharma S et al. A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives. *Contraception* 1982; 25:243-52

(Sibai 2001) Sibai BM, Odland V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):19-26.

(Sivin 1994) Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994;61:70-7.

(SOGC 2008) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 219. Missed hormonal contraceptives: new recommendations. <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui219ECO0811.pdf>

(SOGC 2010) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 252. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32:1192-204.

(SOGC 2012) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical practice guideline no. 280. Emergency contraception. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf

(Stewart 2005) Stewart F, Kaunitz A, LaGuardia K, et al. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1389-96.

(Stringer 2007) Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:144.e1-8.

(Suthipongse 2004) Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30µg ethinyl estradiol and 150µg levonorgestrel/30µg ethinyl estradiol in Thai women. *Contraception* 2004;69:23-6.

(Suvisaari 1996) Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenopausal and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1996;54:201-8.

(Taneepanichskul 2002) Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Jaisamrarn U. A comparison of cycle control, efficacy, and side effects among healthy Thai women between two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Meliane) and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene (Gynera). *Contraception* 2002;66:407-9.

(Tang 2012) Tang JH, Lopez LM, Mody S, Grimes DA. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD009805. DOI: 10.1002/14651858.CD009805.pub2.

(Teichmann 1995) Teichmann AT, Brill K, Albring M, et al. The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:299-305.

(Thiboutot 2001) Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461-8.

(Tsilidis 2011) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105:1436-42.

(UKMEC 2009) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). UK medical eligibility criteria for contraceptive use. November 2009. <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>.

(Urdl 2005) Hedon B, Helmerhorst FM, Cronje HS, et al. Comparison of efficacy, cycle control, compliance and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:78 + Urdl W, Apter D, Alperstein A, et al. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:202-10.

(Van Vliet 2006a) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF, Lopez LM. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003283. DOI: 10.1002/14651858.CD003283.pub2.

(Van Vliet 2006b) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF, Lopez LM. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002032. DOI: 10.1002/14651858.CD002032.pub2

(Van Vliet 2011a) Van Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD003553. DOI: 10.1002/14651858.CD003553.pub3.

(Van Vliet 2011b) Van Vliet HAAM, Raps M, Lopez LM, Helmerhorst FM. Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD009038. DOI: 10.1002/14651858.CD009038.pub2.

(Van Vloten 2002) Van Vloten WA, Van Haselen CV, Van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69 Suppl 4:2-15.

(Vartiainen 2001) Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6:46-53.

(Veres 2004) Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2004;104:555-63.

(Weber-Diehl 1993) Weber-Diehl F, Lehnert J, Lachnit U. Comparison of two triphasic oral contraceptives containing either gestodene or norethidrone: a randomized controlled trial. *Contraception* 1993;48:291-301.

(Westhoff 2007) Westhoff C, Heartwell S, Edwards S, et al. Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start. *Obstet Gynecol* 2007;109:1270-6.

(Westhoff 2012) Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol. *Obstet Gynecol* 2012;119:989-99.

(WHO 1996) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

(Winkler 1996) Winkler UH, Schindler AE, Endrikat J, Dusterberg B. A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptives containing 20 µg and 30 µg ethinylestradiol. *Contraception* 1996;53:75-84.

(Winkler 2004) Winkler UH, Ferguson H, Mulders JAPA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20µg ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469-76.

(Wong 2009) Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub3.

(Worret 2001) Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001;203: 38-44.

(Yonkers 2005) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.

(Zador 1979) Lachnit-Fixson U. Fortschritte in der oralen Kontrazeption: vorteile eines levonorgestrel-haltigen dreistufenpräparates gegenüber niedrigdosierten levonorgestrel- und desogestrel-haltigen monophasischen kombinationspräparaten. *MMW Fortschr Med* 1984;102:825-30. + Lachnit-Fixson U. Erstes dreistufenpräparat zur hormonalen konzeptionsverhütung: klinische ergebnisse. *MMW Munch Med Wochenschr* 1979;121:1421-6.

(Zichella 1999) Zichella L, Sbrignadello C, Tomassini A, et al. Comparative study on the acceptability of two modern oral contraceptive preparations: 30mcg ethinyl estradiol combined with 150mcg desogestrel or 75mcg gestodene. *Adv Contracept* 1999;15:191-200.

ANNEX: UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use

Samenvatting

Summary sheets: common reversible methods

A **UK Category 1** indicates that there is no restriction for use. A **UK Category 2** indicates that the method can generally be used, but more careful follow-up may be required.

A contraceptive method with a **UK Category 3** can be used, **however this may require expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider**, since use of the method is not usually recommended unless other methods are not available or not acceptable. A **UK Category 4** indicates that use poses an unacceptable health risk.

UK Category	Hormonal contraception, intrauterine devices, emergency contraception and barrier methods
1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable
4	A condition which represents an unacceptable risk if the contraceptive method is used

Initiation (I)	Starting a method of contraception by a woman with a specific medical condition.
Continuation (C)	Continuing with the method already being used by a woman who develops a new medical condition.

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

PERSONAL CHARACTERISTICS AND REPRODUCTIVE HISTORY						
PREGNANCY	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AGE	Menarche to <40=1 ≥40=2	Menarche to >45=1	Menarche to <18=2 18-45=1 >45=2	Menarche to >45=1	Menarche to <20=2 >20=1	Menarche to <20=2 >20=1
PARITY						
a) Nulliparous	1	1	1	1	1	1
b) Parous	1	1	1	1	1	1
BREASTFEEDING						
a) <6 weeks postpartum	4	1	2	1		
b) ≥6 weeks to <6 months (fully or almost fully breastfeeding)	3	1	1	1		
c) ≥6 weeks to <6 months postpartum (partial breastfeeding medium to minimal)	2	1	1	1		
d) ≥6 months postpartum	1	1	1	1		
POSTPARTUM (in non-breastfeeding women)						
a) <21 days	3	1	1	1		
b) ≥21 days	1	1	1	1		
POSTPARTUM (breastfeeding or non-breastfeeding, including post-caesarean section)						
a) 48 hours to <4 weeks					3	3
b) ≥4 weeks					1	1
c) Puerperal sepsis					4	4
POST-ABORTION						
a) First trimester	1	1	1	1	1	1
b) Second trimester	1	1	1	1	2	2
c) Immediate post-septic abortion	1	1	1	1	4	4
PAST ECTOPIC PREGNANCY	1	1	1	1	1	1
HISTORY OF PELVIC SURGERY	1	1	1	1	1	1
SMOKING						
a) Age <35 years	2	1	1	1	1	1
b) Age ≥35 years						
(i) <15 cigarettes/day	3	1	1	1	1	1
(ii) ≥15 cigarettes/day	4	1	1	1	1	1
(iii) Stopped smoking <1 year ago	3	1	1	1	1	1
(iv) Stopped smoking ≥1 year ago	2	1	1	1	1	1
OBESITY						
a) ≥30-34 kg/m ² body mass index	2	1	1	1	1	1
b) ≥35 kg/m ² body mass index	3	1	1	1	1	1
CARDIOVASCULAR DISEASE						
MULTIPLE RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE (such as older age, smoking, diabetes, hypertension and obesity)	3/4	2	3	2	1	2

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

HYPERTENSION						
a) Adequately controlled hypertension	3	1	2	1	1	1
b) Consistently elevated blood pressure levels (properly taken measurements)						
(i) systolic >140 to 159mmHg or diastolic >90 to 94mmHg	3	1	1	1	1	1
(ii) systolic ≥160mmHg or diastolic ≥95mmHg	4	1	2	1	1	1
c) Vascular disease	4	2	3	2	1	2
HISTORY OF HIGH BLOOD PRESSURE DURING PREGNANCY (where current blood pressure normal)	2	1	1	1	1	1
VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE)						
a) History of VTE	4	2	2	2	1	2
b) Current VTE (on anticoagulants)	4	2	2	2	1	2
c) Family history of VTE						
(i) First-degree relative age <45 years	3	1	1	1	1	1
(ii) First-degree relative age ≥45 years	2	1	1	1	1	1
d) Major surgery						
(i) With prolonged immobilisation	4	2	2	2	1	2
(ii) Without prolonged immobilisation	2	1	1	1	1	1
e) Minor surgery without immobilisation	1	1	1	1	1	1
f) Immobility (unrelated to surgery) <i>e.g.- wheelchair use, debilitating illness</i>	3	1	1	1	1	1
KNOWN THROMBOGENIC MUTATIONS (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin mutation, Protein S, Protein C and Antithrombin deficiencies)	4	2	2	2	1	2
SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS						
a) Varicose veins	1	1	1	1	1	1
b) Superficial thrombophlebitis	2	1	1	1	1	1

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE							
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD	
I = Initiation, C = Continuation							

CURRENT AND HISTORY OF ISCHAEMIC HEART DISEASE	4	I 2	C 3	3	I 2	C 3	1	I 2	C 3
STROKE (history of cerebrovascular accident, including TIA)	4	I 2	C 3	3	I 2	C 3	1	I 2	C 3
KNOWN HYPERLIPIDAEMIAS	2/3	2	2	2	2	1	2		
VALVULAR AND CONGENITAL HEART DISEASE									
a) Uncomplicated	2	1	1	1	1	1	1		
b) Complicated (eg. with pulmonary hypertension, atrial fibrillation, history of subacute bacterial endocarditis)	4	1	1	1	2	2			
NEUROLOGIC CONDITIONS									
HEADACHES		I 1	C 2						
a) Non-migrainous (mild or severe)		1	2	1	1	1	1	1	
			I 1	C 2					
b) Migraine without aura, at any age		2	3	2	2	1	2		
c) Migraine with aura, at any age		4	2	2	2	1	2		
d) Past history (≥5 years ago) of migraine with aura, any age		3	2	2	2	1	2		
EPILEPSY	1	1	1	1	1	1	1		
DEPRESSIVE DISORDERS									
DEPRESSIVE DISORDERS	1	1	1	1	1	1	1		
BREAST AND REPRODUCTIVE TRACT CONDITIONS									
VAGINAL BLEEDING PATTERNS									
a) Irregular pattern without heavy bleeding	1	2	2	2	1	1			
						I 1	C 2		
b) Heavy or prolonged bleeding (includes regular and irregular patterns)	1	2	2	2	2	1	2		
UNEXPLAINED VAGINAL BLEEDING (suspicious for serious condition) Before evaluation	2	2	3	3	I 4	C 2	I 4	C 2	
ENDOMETRIOSIS	1	1	1	1	2	1			
BENIGN OVARIAN TUMOURS (including cysts)	1	1	1	1	1	1			
SEVERE DYSMENORRHOEA	1	1	1	1	2	1			

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE							
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD	
I = Initiation, C = Continuation							

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE (includes hydatidiform mole, invasive mole and placental tumour)							
a) Decreasing or undetectable β -hCG levels	1	1	1	1	1	1	
b) Persistently elevated β -hCG levels or malignant disease	1	1	1	1	4	4	
CERVICAL ECTROPION	1	1	1	1	1	1	
CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA	2	1	2	1	1	2	
CERVICAL CANCER (awaiting treatment)	2	1	2	2	I 4	C 2	I 4 C 2
BREAST DISEASE	I 3	C 2					
a) Undiagnosed mass	3	2	2	2	2	1	2
b) Benign breast disease	1	1	1	1	1	1	1
c) Family history of cancer	1	1	1	1	1	1	1
d) Carriers of known gene mutations associated with breast cancer (eg.BRCA1)	3	2	2	2	2	1	2
e) Breast cancer							
(i) Current	4	4	4	4	4	1	4
(ii) Past and no evidence of current disease for 5 years	3	3	3	3	3	1	3
ENDOMETRIAL CANCER	1	1	1	1	I 4	C 2	I 4 C 2
OVARIAN CANCER	1	1	1	1	I 3	C 2	I 3 C 2
UTERINE FIBROIDS							
a) Without distortion of the uterine cavity	1	1	1	1	1	1	1
b) With distortion of the uterine cavity	1	1	1	1	3	3	
ANATOMICAL ABNORMALITIES							
a) Distorted uterine cavity (any congenital or acquired uterine abnormality distorting the uterine cavity in a manner that is incompatible with IUD insertion)					3	3	
b) Other abnormalities (including cervical stenosis or cervical lacerations) not distorting the uterine cavity or interfering with IUD insertion					2	2	
PELVIC INFLAMMATORY DISEASE (PID)							
a) Past PID (assuming no current risk factors of STIs)	1	1	1	1	1	1	
b) Current PID	1	1	1	1	I 4	C 2	I 4 C 2

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE							
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD	
I = Initiation, C = Continuation							

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS (STIs)								
a) Chlamydial infection					I	C	I	C
i) Symptomatic	1	1	1	1	4	2	4	2
ii) Asymptomatic	1	1	1	1	4	2	4	2
b) Current purulent cervicitis or gonorrhoea	1	1	1	1	4	2	4	2
c) Other STIs (excluding HIV and hepatitis)	1	1	1	1	2		2	
d) Vaginitis (including <i>Trichomonas vaginalis</i> and bacterial vaginosis)	1	1	1	1	2		2	
e) Increased risk of STIs	1	1	1	1	2		2	
HIV / AIDS								
HIGH RISK OF HIV								
	1	1	1	1	2		2	
HIV INFECTED								
a) Not using anti-retroviral therapy	1	1	1	1	2		2	
b) Using anti-retroviral therapy (see drug interactions section)	1-3	1-3	1-2	1-2	2-2/3		2-2/3	
AIDS (using antiretrovirals)	2	2	2	2	2		2	
OTHER INFECTIONS								
SCHISTOSOMIASIS								
a) Uncomplicated	1	1	1	1	1		1	
b) Fibrosis of liver (if severe see cirrhosis)	1	1	1	1	1		1	
TUBERCULOSIS								
a) Non-pelvic	1	1	1	1	1		1	
b) Known pelvic	1	1	1	1	I	C	I	C
					4	3	4	3
MALARIA								
	1	1	1	1	1		1	
ENDOCRINE CONDITIONS								
DIABETES								
a) History of gestational diabetes	1	1	1	1	1		1	
b) Non-vascular disease								
(i) non-insulin dependent	2	2	2	2	1		2	
(ii) insulin dependent	2	2	2	2	1		2	
c) Nephropathy/retinopathy/neuropathy	3/4	2	3	2	1		2	
d) Other vascular disease	3/4	2	3	2	1		2	
THYROID DISORDERS								
a) Simple goitre	1	1	1	1	1		1	
b) Hyperthyroid	1	1	1	1	1		1	
c) Hypothyroid	1	1	1	1	1		1	

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

GASTROINTESTINAL CONDITIONS						
GALL BLADDER DISEASE						
a) Symptomatic						
(i) treated by cholecystectomy	2	2	2	2	1	2
(ii) medically treated	3	2	2	2	1	2
(iii) current	3	2	2	2	1	2
b) Asymptomatic	2	2	2	2	1	2
HISTORY OF CHOLESTASIS						
a) Pregnancy related	2	1	1	1	1	1
b) Past COC related	3	2	2	2	1	2
VIRAL HEPATITIS						
	I	C				
a) Acute or flare	3/4	2	1	1	1	1
b) Carrier	1	1	1	1	1	1
c) Chronic	1	1	1	1	1	1
CIRRHOSIS						
a) Mild (compensated without complications)	1	1	1	1	1	1
b) Severe (decompensated)	4	3	3	3	1	3
LIVER TUMOURS						
a) Benign						
i) Focular nodular hyperplasia	2	2	2	2	1	2
ii) Hepatocellular (adenoma)	4	3	3	3	1	3
b) Malignant (hepatoma)	4	3	3	3	1	3
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (includes Crohn's Disease and ulcerative colitis)						
	2	2	1	1	1	1
ANAEMIAS						
THALASSAEMIA						
	1	1	1	1	2	1
SICKLE CELL DISEASE						
	2	1	1	1	2	1
IRON DEFICIENCY ANAEMIA						
	1	1	1	1	2	1
RAYNAUD'S DISEASE						
a) Primary	1	1	1	1	1	1
b) Secondary						
(i) without lupus anticoagulant	2	2	1	1	1	1
(ii) with lupus anticoagulant	4	2	2	2	1	2
RHEUMATIC DISEASES						
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)						
People with SLE are at an increased risk of ischaemic heart disease, stroke and venous thromboembolism and this is reflected in the categories given.						
a) Positive (or unknown) antiphospholipid antibodies	4	3	3	3	1	3
			I	C	I	C
b) Severe thrombocytopenia	2	2	3	2	3	2
c) Immunosuppressive	2	2	2	2	2	1
d) None of the above	2	2	2	2	1	2

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

DRUG INTERACTIONS

ANTIRETROVIRAL THERAPY

This section relates to the **SAFETY** of contraceptive use in women using these antiretrovirals. **EFFECTIVENESS** may be reduced and pregnancy itself may have a negative impact on health for some women with certain medical conditions.

Antiretroviral therapy and hormonal contraception: Antiretroviral drugs have the potential to either decrease or increase the bioavailability of steroid hormones in hormonal contraceptives. Limited data suggest potential drug interactions between many antiretroviral drugs (particularly some non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors) and hormonal contraceptives. These interactions may alter the safety and effectiveness of both the hormonal contraceptive and the antiretroviral drug. Thus, **if a woman on antiretroviral treatment decides to initiate or continue hormonal contraceptive use, THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED.** This is for both preventing HIV transmission and to compensate for any possible reduction in the effectiveness of the hormonal contraceptive. When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used.

Antiretroviral therapy and IUDs: There is no known interaction between antiretroviral therapy and IUD use.

					I	C	I	C
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	1	1	DMPA=1 NET-EN=2	1	2/3	2	2/3	2
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	2	2	DMPA=1 NET-EN=2	2	2/3	2	2/3	2
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	3	3	DMPA=1 NET-EN=2	2	2/3	2	2/3	2

ANTICONSULSANT THERAPY

This section relates to the **SAFETY** of contraceptive use in women using these anticonvulsants. **EFFECTIVENESS** may be reduced and pregnancy itself may have a negative impact on health for some women with certain medical conditions.

Certain anticonvulsants and combined oral contraception: When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used. **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.**

Certain anticonvulsants and progestogen-only contraception: Although the interaction of certain anticonvulsants with POPs, NET-EN and implants is not harmful to women, it is likely to reduce the effectiveness of POPs, NET-EN and implants. Whether increasing the hormone dose of POPs alleviates this concern remains unclear.

If a woman on certain anticonvulsants decides to use CHC, POP or implant **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.** Use of other contraceptives should be encouraged for women who are long-term users of any of these anticonvulsant drugs. Use of DMPA is a Category 1 because its effectiveness is NOT decreased by the use of certain anticonvulsants.

Lamotrigine: When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used. Anticonvulsant treatment regimens that combine lamotrigine and non-enzyme inducing antiepileptic drugs (such as sodium valproate) do not interact with COCs.

a) Certain anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, barbiturates, primidone, topiramate, oxcarbazepine)	3*	3*	DMPA=1 NET-EN=2*	2*	1	1
b) Lamotrigine	3	1	1	1	1	1

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

COMMON REVERSIBLE METHODS SUMMARY TABLE						
CONDITION	CHC	POP	DMPA / NET-EN	IMP	Cu-IUD	LNG-IUD
I = Initiation, C = Continuation						

DRUG INTERACTIONS

ANTIMICROBIAL THERAPY
 This section relates to the SAFETY of contraceptive use in women using these antimicrobials. EFFECTIVENESS may be reduced and pregnancy itself may have a negative impact on health for some women with certain medical conditions.

There is intermediate level evidence that the contraceptive effectiveness of COC is not affected by co-administration of most broad spectrum antibiotics. **Rifampicin or rifabutin therapy and combined oral contraception:** When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30mcgs EE should be used. **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.**

Rifampicin or rifabutin therapy and progestogen-only contraception: Although the interaction of rifampicin or rifabutin with POPs, NET-EN and implants is not harmful to women, it is likely to reduce the effectiveness of POPs, NET-EN and implants. Whether increasing the hormone dose of POPs alleviates this concern remains unclear. If a woman on rifampicin or rifabutin decides to use CHC, POP or implant **THE CONSISTENT USE OF CONDOMS IS RECOMMENDED*.** Use of other contraceptives should be encouraged for women who are long-term users of rifampicin or rifabutin. Use of DMPA is a Category 1 because its effectiveness is unlikely to be decreased by the use of rifampicin or rifabutin.

a) Broad spectrum antibiotics	1*	1	1	1	1	1
b) Antifungals	1	1	1	1	1	1
c) Antiparasitics	1	1	1	1	1	1
d) Rifampicin or rifabutin therapy	3*	3*	DMPA=1 NET-EN=2*	2*	1	1

UKMEC	DEFINITION OF CATEGORY
CATEGORY 1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
CATEGORY 2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the the theoretical or proven risks
CATEGORY 3	A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and/or referral to a specialist contraceptive provider, since use of the method is not usually recommended unless other more appropriate methods are not available or not acceptable.
CATEGORY 4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV