



NHG-Standaard

Anticonceptie (M02)

NHG-werkgroep::

Barnhoorn PC, Bruinsma ACA, Bouma M, Damen Z, De Swart SM, Koetsier MJE,
Kurver MJ, Van der Sande R, Van der Wijden CL, Van Groeningen COM

Versie 2.2, mei 2020

© Nederlands Huisartsen Genootschap



Belangrijkste wijzigingen

- Bij plaatsing van een spiraal kan soa-onderzoek plaatsvinden in hetzelfde consult, tenzij de vrouw klachten heeft.
- Weeg bij de wens voor een spiraal tijdens lactatie vanwege het verhoogde risico op uterusperforatie de voor- en nadelen van vroegere plaatsing (maar wel > 6 weken post partum) en plaatsing na stoppen van de borstvoeding tegen elkaar af.
- Het beleid bij vergeten anticonceptie is aangepast. Adviseer aanvullende maatregelen wanneer direct na de stopweek de 1e pil wordt vergeten. Bij vergeten pillen op een later moment zijn aanvullende maatregelen nodig bij ≥ 2 (week 2: ≥ 3) vergeten pillen. Ook is er meer aandacht voor een individuele afweging van het zwangerschapsrisico.



Kernboodschappen

- De meest betrouwbare anticonceptiemethodes zijn combinatiepreparaten, de pil met alleen progestageen, het implantatiestaafje, de prikpil en de koper- of hormoonspiraal.
- Onderzoek bij een anticonceptiewens de voorkeur, verwachte therapietrouw en persoonlijke situatie. Ondersteun vervolgens bij het kiezen van een passende methode op basis van kenmerken, zoals betrouwbaarheid, toepassing, invloed op het menstruatied patroon, (ernstige) bijwerkingen en contra-indicaties.
- Besteed bij de keuze voor methodes zoals combinatiepreparaten of de pil met alleen progestageen aandacht aan het belang van een goede therapietrouw voor de betrouwbaarheid.
- Bij de keuze voor een combinatiepreparaat gaat de voorkeur uit naar een pil met levonorgestrel 150 microg en ethinylestradiol 30 microg. Tweede keus zijn de pil met levonorgestrel 100 microg en ethinylestradiol 20 microg en de pil met gestodeen 75 microg en ethinylestradiol 20 microg.
- Bij noodanticonceptie is de koperspiraal (toe te passen tot uiterlijk 120 uur na onbeschermde coïtus) het meest effectief. Andere opties zijn de morning-afterpil met levonorgestrel (tot uiterlijk 72 uur) of ulipristal (tot uiterlijk 120 uur).
- Maak afspraken met de apotheker over ieders rol en verantwoordelijkheden voor herhaalreceptuur voor anticonceptiva, bijvoorbeeld over het signaleren van nieuwe contra-indicaties en het stoppen met anticonceptiva vanwege de menopauze.



Inleiding

Scope

- Richtlijnen om patiënten voorlichting te geven over de diverse anticonceptiemethodes en hen te adviseren bij het maken van een keuze en de toepassing van de methode
- Anticonceptiemethodes:
 - hormonale anticonceptie (combinatiepreparaten met oestrogeen en progestageen en methodes met alleen progestageen)
 - spiralen met en zonder hormonen (hormoon- en koperspiraal)
 - sterilisatie (bij mannen en vrouwen)
 - overige methodes, zoals barrièremethodes, lactatie-amenorroemethode (LAM) en methodes die rekening houden met vruchtbare dagen
- Anticonceptie na zwangerschap
- Beleid bij vergeten anticonceptie en noodanticonceptie
- Het stoppen met anticonceptie bij het bereiken van de menopauze

Buiten de scope

- Toepassing van anticonceptiemethodes voor andere indicaties dan anticonceptie, bijvoorbeeld de hormoonspiraal voor de behandeling van overvloedig bloedverlies zonder onderliggende pathologie en als progestageen adjuvans tijdens behandeling met oestrogeen in de peri- of postmenopauze (zie de NHG-Standaarden [Vaginaal bloedverlies](#) en [De overgang](#))
- Zwangerschapsafbreking, inclusief de abortuspil (zie het [NHG-Standpunt Medicamenteuze overtijdbehandeling](#))

Samenwerking en afstemming

Deze standaard is ontwikkeld in samenwerking met de volgende beroepsorganisaties:

- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen (KNOV)

Deze standaard is ook bedoeld voor gynaecologen en kan ook door verloskundigen gebruikt worden.



Achtergronden

Epidemiologie

Gebruik anticonceptie

- Bijna 70% van de seksueel actieve vrouwen in Nederland tussen de 16 en 49 jaar gebruikt enige vorm van anticonceptie.
- De combinatiepil is de meest gebruikte methode, gevolgd door spiralen.
- Methodes zoals het pessarium of methodes die rekening houden met vruchtbare dagen worden voor zover bekend weinig toegepast.
- Het pilgebruik is de laatste jaren gedaald, vooral van combinatiepillen die een hoger risico op trombose geven, en met name bij vrouwen tussen 21 en 31 jaar.
- Het gebruik van de hormoonspiraal is juist toegenomen.
- Mannen laten zich vaker steriliseren dan vrouwen.

Zie ook: Detail nr. 1 Gebruik anticonceptie

Ongeplande zwangerschap en gebruik morning-afterpil

- In Nederland is het aantal zwangerschapsafbrekingen al enige tijd stabiel: namelijk 8,6 per 1000 vrouwen van 15 tot 44 jaar in 2017.
- Een op de 20 vrouwen van 18 tot en met 49 jaar heeft in 2017 de morning-afterpil gebruikt.

Zie ook: Detail nr. 2 Ongeplande zwangerschap en gebruik morning-afterpil

Fysiologie/werking anticonceptiemethodes

Hormonale anticonceptie

- Hormonale anticonceptie:
 - combinatiepreparaten met oestrogeen en progestageen: de pil, vaginale ring en pleister
 - methodes met alleen progestageen: de pil, de prikpil, het implantatiestaafje (en de hormoonspiraal, maar de werking hiervan staat beschreven bij [Spiralen](#))
- De anticonceptieve werking bestaat uit:
 - onderdrukking van de werking van de hypofysehormonen FSH en LH, waardoor follikelrijping wordt geremd en er geen ovulatie plaatsvindt
 - beïnvloeding van het cervixslijm, waardoor de doorgankelijkheid voor spermatozoa vermindert
 - remming van de uitrijping van het endometrium, waardoor de condities voor innesteling van de bevruchte eicel ongunstig worden
- De anticonceptieve werking wordt overwegend bepaald door het progestageen; het oestrogeen in combinatiepreparaten dient voornamelijk voor cycluscontrole.

Spiralen

Koperspiraal

- Geeft geleidelijk koper af, wat een cytotoxisch en immobiliserend effect op de zaadcellen heeft
- Veroorzaakt een steriele ontsteking ('vreemdlichaamreactie') in het endometrium en deels in de tubae en verhindert de innesteling van een bevruchte eicel in de uterus.
- Verstoort enzymatische processen in het endometrium, waardoor de normale uitrijping van het endometrium wordt verhinderd.
- Heeft geen invloed op de ovulatie.
- Is ook geschikt als noodspiraal, in tegenstelling tot de hormoonspiraal.

Hormoonspiraal

- Geeft veranderingen in het endometrium, waardoor innesteling van een bevruchte eicel niet mogelijk is.
- Maakt cervixslijm dik en taai, waardoor dat minder doorgankelijk wordt voor zaadcellen.
- Heeft meestal geen invloed op de ovulatie.

Sterilisatie

Vasectomie

Bij vasectomie wordt de continuïteit van de vasa deferentia chirurgisch onderbroken.

Sterilisatie vrouw

Er zijn verschillende betrouwbare en veilige technieken voor laparoscopische sterilisatie:

- tuba-occlusie: de tuba wordt afgesloten door middel van tubaire clips of elektrocoagulatie
- tubectomie: de tubae worden verwijderd


Hysteroscopische sterilisatie wordt vanwege mogelijke bijwerkingen in Nederland niet meer toegepast.

Zie ook: Detail nr. 3 Sterilisatie vrouw

Overige methodes

Barrièremethodes

- Mannencondoom: meestal van latex (er zijn ook latexvrije condooms).
- Vrouwencondoom: van polyurethaan met aan beide zijden een flexibele ring. De kleinste ring wordt diep in de vagina ingebracht en de grootste ring komt aan de buitenkant van de vulva te liggen.

- 
- Pessarium: een kapje van siliconen dat wordt aangebracht om de portio, dat in combinatie met zaaddodende pasta moet worden gebruikt.

Lactatie-amenorroemethode (LAM)

De LAM maakt gebruik van het feit dat de 1e (maximaal 6) maanden na de bevalling geen ovulatie plaatsvindt als een vrouw haar kind volledig op verzoek voedt en het kind geen andere voeding krijgt, zoals bij- of flesvoeding.

Methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

- Uitgangspunt: periodieke onthouding of gebruik van een barrièremethode in de periode van 7 dagen voor tot 1 tot 2 dagen na de ovulatie.
- Voorbeelden: periodieke onthouding, symptothermale methodes (waarbij de vruchtbare dagen worden herkend op basis van de lichaamstemperatuur en/of kenmerken van het cervixslijm).
- De methodes gebruiken soms apps om de vruchtbare dagen te bepalen.

Zie ook: Detail nr. 4 Methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Richtlijnen diagnostiek

Algemene uitgangspunten

- De aanbevelingen gelden zowel voor patiënten met een 1e vraag om anticonceptie als voor patiënten die op een andere methode willen overstappen.
- Stem de anamnese af op de situatie en levensfase van de patiënt.
- Sluit aan bij de kennis en opvattingen over anticonceptie.
- Vraag (jonge) vrouwen die vanwege menstruatieklasten vragen om anticonceptie of zij ook een anticonceptiewens hebben.

Zie ook: Detail nr. 5 Algemene uitgangspunten

Anamnese

Verheldering hulpvraag

Vraag naar:

- de redenen om anticonceptie te willen gebruiken
- voorkeur voor een specifieke methode, en de reden daarvoor
- welke aspecten van anticonceptie voor de vrouw/het stel belangrijk zijn, zoals:
 - betrouwbaarheid
 - gebruiksgemak
 - wel/geen blootstelling aan hormonen
 - eventuele wensen over het bloedverlies (voorspelbaar- en/of regelbaarheid, de wens om maandelijks bloedverlies te behouden)
 - bescherming tegen soa
- eerder gebruik van anticonceptie, zo ja welke methode(n) en ervaringen (gebruiksgemak, bijwerkingen, betrouwbaarheid)
- seksuologische, gynaecologische en overige aspecten met relevantie voor de keuze voor een specifieke methode, bijvoorbeeld:
 - de huidige relatie (vaste of wisselende partners) en/of gezinssamenstelling
 - risico op soa (zie de [NHG-Standaard Het soa-consult](#))
 - seksualiteit, met onder meer aandacht voor eigen wensen en grenzen (zie de [NHG-Standaard Seksuele klachten](#))
 - de cyclus, en eventuele klachten daarbij
 - andere klachten waarop anticonceptie mogelijk van invloed is, bijvoorbeeld acne, hoofdpijn, depressieve klachten
 - ongeplande zwangerschap of gebruik noodanticonceptie in het verleden
 - post partum: voeding (volledige borst-/fles-/bijvoeding)

Na zwangerschapsafbreking of gebruik van noodanticonceptie (indien bekend)

Besteed aandacht aan de mogelijke reden van de ongewenste zwangerschap/noodzaak voor noodanticonceptie, zoals:

- 
- geen/onjuist gebruik anticonceptie
 - falen van methode, bijvoorbeeld door episode van braken/diarree, of door gebruik van leverenzyminducerende medicatie, zoals anti-epileptica en rifampicine, sint-janskruid of antiretrovirale middelen
 - dwang tot (onveilige) seks

Inventarisatie geschikte methodes

Ga na of er contra-indicaties bestaan of dat er andere redenen zijn waarom een bepaalde methode minder geschikt is (zie [tabel 1](#)).

Tabel 1 Contra-indicaties anticonceptiemethoden¹

Aandoening/situatie	Absolute contra-indicaties	Relatieve contra-indicaties
Patiëntkenmerken voor het risico op veneuze trombo-embolieën (VTE)		
Diepe veneuze trombose/longembolie in het verleden, trombofilie (APC-resistentie door factor-V-Leiden-mutatie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie of antitrombine)	Combinatiepreparaten	Prikpil
Belaste eerstegraads familieanamnese voor VTE, met of zonder aangetoonde trombofilie		Combinatiepreparaten, prikpil
Patiëntkenmerken voor het risico op ischemische hart- vaatziekten (HVZ)		
Ischemische HVZ (ischemisch CVA, myocardinfarct, perifere arterieel vaatlijden) Verhoogd risico op ischemische HVZ, bijvoorbeeld bij: • roken en leeftijd > 35 jaar • diabetes mellitus: > 20 jaar bestaand, of met complicaties, of slecht gereguleerd	Combinatiepreparaten	Prikpil
Om andere redenen hoog geschat risico op ischemische HVZ (bijvoorbeeld bij meerdere risicofactoren voor HVZ, zoals roken (bij leeftijd < 35 jaar), hypertensie, diabetes mellitus, belaste familieanamnese, hypercholesterolemie)		Combinatiepreparaten, prikpil
Migraine met aura	Bij roken: combinatiepreparaten	Bij niet-roken: combinatiepreparaten
Patiëntkenmerken voor risico op mammacarcinoom		
Mammacarcinoom (actueel of in het verleden)	Alle hormonale methodes	
Drager BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese	Alle hormonale methodes (bij leeftijd > 35 jaar)	Alle hormonale methodes (bij leeftijd 25-35 jaar)
Patiëntkenmerken voor een verminderde betrouwbaarheid anticonceptie		
Obesitas (BMI > 30)		Anticonceptiepleister, sterilisatie vrouw
Bariatrische chirurgie gericht op bereiken verminderde absorptie van voedingsstoffen, zoals jejunum-ileale bypass (Roux 'en Y') of biliopancreatische omleiding	Orale hormonale anticonceptie	
Overige patiëntkenmerken		
Ernstige leverfunctiestoornissen	Alle hormonale methodes	
Onverklaard vaginaal bloedverlies (zie de NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies)	Spiralen (continueren mag) Methodes met alleen progestageen (continueren mag)	
Vormafwijkingen uterus of myomen die cavum uteri vervormen	Spiralen (voor bepaling mate van beperking: echo en/of advies van gynaecoloog)	
Onregelmatige menstruatiecyclus		Methodes die rekening houden met vruchtbare dagen
Abdominale chirurgie of peritonitis (vrouw)/chirurgie scrotum (man) in voorgeschiedenis		Sterilisatie vrouw c.q. man
Geneesmiddelengebruik (risico verminderde betrouwbaarheid anticonceptie of meer bijwerkingen van geneesmiddel)		
Anti-epileptica (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidone, rufinamide, topiramaat)	Combinatiepreparaten, pil met alleen progestageen, implantatiestaafje ^{2,3}	Prikpil
Overige leverenzyminducerende medicatie, zoals: • rifabutine, rifampicine • griseofulvine • sint-janskruid • antiretrovirale middelen (bijv. ritonavir, efavirenz)	Alle hormonale methodes, m.u.v. de hormoonspiraal en prikpil ²	
Lamotrigine (anti-epilepticum)		Combinatiepreparaten (alleen gebruik zonder stopweek is mogelijk), pil met alleen progestageen ⁴
Gebruik teratogene medicatie, zoals isotretinoïne of valproïnezuur	Methodes die rekening houden met vruchtbare dagen	
¹ Zie voor het beleid bij contra-indicaties Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van keuze, Beleid bij contra-indicaties . ² Bij sterke voorkeur voor combinatiepreparaat: overweeg dosisverhoging van het progestageen (2 pillen met 30 microg ethinylestradiol, of combinatie van een pil met 20 microg ethinylestradiol met een pil met 30 microg). De betrouwbaarheid, effectiviteit en veiligheid van dit beleid zijn echter niet bekend. Bij een sterke voorkeur voor prikpil: herhaal eventueel met kortere intervallen, bijvoorbeeld na 8 of 10 weken. ³ Deze adviezen gelden tot een maand na stoppen met de medicatie. ⁴ Bij een sterke voorkeur voor een combinatiepreparaat of pil met alleen progestageen: overleg voorafgaand aan de start met de behandelend neuroloog over eventueel benodigde monitoring van de lamotriginespiegel en bijwerkingen.		

Contra-indicaties hormonale methodes (ook van toepassing op hormoonspiraal)

Vraag naar:

- voorgeschiedenis: ischemische hart- en vaatziekten (HVZ), veneuze trombo-embolieën (VTE), mammacarcinoom of bariatrische chirurgie
- trombofilie, belaste eerstegraadsfamilieanamnese
- risicofactoren voor ischemische HVZ (zie de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#))
- BRCA-genmutatie, belaste familieanamnese (zie [Vrouwen met een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom](#))
- migraine met aura
- onverklaard vaginaal bloedverlies
- gebruik van geneesmiddelen die interacteren met hormonale anticonceptiva, zoals anti-epileptica

Zie ook: Detail nr. 6 Contra-indicaties hormonale methodes (ook van toepassing op hormoonspiraal)

Contra-indicaties spiralen (ook van toepassing op hormoonspiraal)

Vraag naar:

- klachten die kunnen wijzen op een aanwezige ontsteking van vagina, cervix of tubae (PID) (zie de [NHG-Standaard Pelvic inflammatory disease](#))
- risico op soa's (zie de [NHG-Standaard Het soa-consult](#))
- bekende vormafwijkingen van de baarmoeder of myomen
- onverklaard vaginaal bloedverlies

Zie ook: Detail nr. 7 Contra-indicaties spiralen (ook van toepassing op hormoonspiraal)

Contra-indicaties sterilisatie

Vraag naar:

- voorgeschiedenis: abdominale chirurgie, peritonitis (vrouw), chirurgie scrotum (man)
- huidige relatie en gezinssamenstelling en de mogelijkheid van onvoorziene wijzigingen in de toekomst
- inzicht in het definitieve karakter van de ingreep; risico op spijt

Zie ook: Detail nr. 8 Contra-indicaties sterilisatie

Contra-indicaties methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Vraag naar:

- regelmaat van de menstratiecyclus (adviseer de vrouw na gebruik hormonale anticonceptie dit eerst gedurende 3 maanden te onderzoeken)
- het gebruik van teratogene geneesmiddelen, zoals isotretinoïne of valproïnezuur

Zie ook: Detail nr. 9 Contra-indicaties methodes die rekening houden met vruchtbare dagen



Lichamelijk onderzoek

Lichamelijk onderzoek is meestal niet nodig, tenzij het bijdraagt aan de afweging van voor- en nadelen van een methode.

Verhoogd risico op ischemische HVZ of hypertensie

Meet de bloeddruk bij vrouwen met een voorkeur voor combinatiepreparaten en:

- reeds bekende cardiovasculaire risicofactoren, of
- een verhoogd risico op hypertensie, zoals bij pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis (zie de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#))

Overgewicht/obesitas

Overweeg bij vrouwen met een voorkeur voor hormonale anticonceptie of sterilisatie om de BMI te bepalen bij vermoeden van obesitas (zie de [NHG-Standaard Obesitas](#)).

Zie ook: Detail nr. 10 Overgewicht/obesitas

Aanvullend onderzoek

Testen op trombofilie

Routinematig testen op trombofilie voor het kiezen van een (hormonale) anticonceptiemethode wordt niet aanbevolen.

Zie ook: Detail nr. 11 Testen op trombofilie

Soadiagnostiek

Verricht op indicatie soa-onderzoek voor plaatsing van een spiraal (zie [Richtlijnen beleid na keuze voor spiraal](#)).

Evaluatie

Bepaal welke methodes relevant zijn om met de vrouw te bespreken, uitgaand van de voorkeur van de vrouw/het stel en bevindingen uit anamnese en lichamelijk onderzoek. Houd rekening met contra-indicaties (zie [tabel 1](#)).



Richtlijnen beleid bespreken methodes en maken van keuze

Algemeen

- Bespreek de relevante methodes. Maak hierbij gebruik van [tabel 3](#).
- Adviseer de vrouw/het stel eventueel in voorbereiding op het consult de informatie en keuzetabellen op [Thuisarts.nl](#) te raadplegen. Er zijn drie keuzetabellen:
 - [Ik wil een voorbehoedmiddel dat mij goed beschermt tegen zwangerschap](#)
 - [Ik wil een voorbehoedmiddel zonder hormonen](#)
 - [Ik ben bevallen en wil een voorbehoedmiddel dat mij goed beschermt tegen zwangerschap](#)
- Niet alle informatie is voor elke vrouw relevant: stem de informatie af op vragen en de situatie, leeftijd, comorbiditeit en contra-indicaties (zie [tabel 1](#) en [Beleid bij contra-indicaties](#)).
- Besteed aandacht aan aspecten zoals de betrouwbaarheid, het gebruik, invloed van de methode op het bloedingspatroon, veelvoorkomende (niet-ernstige) bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en complicaties en de kosten.
- Zie het kader [Anticonceptie post partum](#) voor aanvullingen wanneer de vrouw borstvoeding geeft.
- Zie het kader [Gebruik van teratogene medicatie](#) voor aanbevelingen over de keuze van een methode bij gebruik van teratogene medicatie.

Tabel 3 Kenmerken anticonceptiemethodes[¶]

Methode	Toepassing	Betrouwbaarheid (mits goed toegepast)*	Bloedingspatroon	Bijwerkingen en andere bijzonderheden	Ernstige bijwerkingen	Kosten (bij benadering)
Combinatiepreparaten en methoden met alleen progestageen						
Combinatiepil	Elke maand gedurende 3 weken 1 tablet per dag/1 ring/1 pleister per week, daarna stopweek ² Doorgebruiken zonder stopweek is ook mogelijk	++	Regelmatig, in stopweek onttrekkingsbloeding	Vooraf in de 1e maanden: • hoofdpijn, • onregelmatig bloedverlies, • mastopathie, misselijkheid, • invloed op de stemming, • gewichtstoename, • verminderd seksueel verlangen Extra bijwerkingen ring: vaginitis en vaginale jeuk, (onopgemerkte) expulsie Extra bijwerkingen pleister: lokale huidirritatie en loslaten	Toename risico trombose van ongeveer 0,3 naar 0,7 per 1000 vrouwen per jaar (geldt voor pil met 30 microg ethinylestradiol en 150 microg levonorgestrel; andere combinatiepreparaten geven een sterkere risicotename) Toename risico HVZ (myocardinfarct ongeveer van 0,1 naar 0,2 per 1000 vrouwen per jaar; ischemisch CVA ongeveer van 0,2 naar 0,4 per 1000 vrouwen per jaar Toename risico mammacarcinoom ongeveer van 0,6 naar 0,7 per 1000 vrouwen per jaar	Per 3 maanden: pil: € 3-30 ring/pleister: € 27
Vaginale ring						
Pleister						
Pil met alleen progestageen	Elke dag 1 tablet zonder stopweek	++	Onregelmatig bloedverlies, soms uitblijven van bloedverlies	Vooraf in de 1e maanden: • wisselend en onvoorspelbaar bloedingpatroon, • daarna vaak oligo- of amenorroe en spotting, • hoofdpijn, • acne, • haaruitval, • mastopathie, • invloed op stemming, • gewichtstoename (vooral bij de prikpil) Prikpil: • vruchtbaarheid herstelt zich 6 tot 12 maanden na laatste toediening, • afname van de botdichtheid		Per 3 maanden: € 9
Implantatiestaafje	Eenmalig plaatsen subcutaan aan binnenkant bovenarm (na 3 jaar vervangen)	++				Eenmalig, per 2 of 3 jaar: € 120
Prikpil	Elke 12 weken injectie intramusculair in huisartsenpraktijk of elke 13 weken injectie subcutaan (kan evt. zelf)	++			Mogelijk toename risico trombose	Per injectie: i.m.: € 9 s.c.: € 14
Spiralen						
Koperspiraal	Plaatsing in cavum uteri door getrainde hulpverlener (na 5 of 10 jaar vervangen, afhankelijk van soort spiraal)	++	Eigen cyclus, bloedverlies normaal tot meer	Heviger en langduriger menstruatie (wordt na enkele maanden vaak minder) Spontane expulsie van de spiraal (2-5%)	Risico uterusperforatie bij plaatsing (1 op 1000; bij het geven van borstvoeding 6 op 1000)	Per spiraal: € 52 - 70
Hormoonspiraal	Plaatsing in cavum uteri door getrainde hulpverlener (na 5 of 6 jaar vervangen, afhankelijk van soort spiraal)	++	Vaak uitblijven van bloedverlies of licht onregelmatig bloedverlies (ovulatie gaat meestal wel door)	Zie Methodes met alleen progestageen Daarnaast: vulvovaginitis en vaginale afscheiding Toename kans op (vaak asymptomatische en selflimiting) ovariumcysten Spontane expulsie van de spiraal (2-5%)	Zie Koperspiraal Tevens: zwakke aanwijzingen voor toename risico mammacarcinoom	Per spiraal: € 130
Barrièremethodes						
Condoom	Mannencondoom: voor geslachtsgemeenschap aanbrengen Vrouwencondoom: max. 1 uur van tevoren inbrengen	+/-	Eigen cyclus	Beschermt tegen soa Risico op fouten tijdens gebruik (afglijden, te late toepassing)		Per stuk: € 0,18-2
Pessarrium	Max. 2-4 uur voor geslachtsgemeenschap inbrengen, in combinatie met zaaddodende gel Daarna min. 6 uur, max. 24-48 uur in situ laten	-	Eigen cyclus	Risico op fouten tijdens gebruik		Per stuk: € 70
Sterilisatie						
Vasectomie	Ingrep door huisarts of uroloog; geen opname	++	-	Risico op spijt Risico op problemen met menstruatie na stoppen hormonale anticonceptie, zoals onregelmatige cyclus of hypermenorroe Kan evt. direct na geplande sectio caesaria	Nabloeding/scrotaal hematoom (4-22%), infectie (1-32%), orchialgie (2-5%) Zelden rekanalisatie	eenmalig: € 350-450
Laparoscopische sterilisatie	Ingrep door gynaecoloog; meestal dagopname	++	Eigen cyclus		Algemene complicaties na algemene anesthesie, infectie, bloeding	eenmalig: € 1250-1500
Overige methoden						
Lactatie-amenorroe-methode (LAM)	Gedurende periode van volledige borstvoeding Zie Post partum	+/-	Bloedverlies afwezig			N.v.t.
Methoden die rekening houden met vruchtbare dagen	Vruchtbare dagen bepalen op basis van indicatoren, zoals lichaamstemperatuur en/of cervixslijm en die dagen seksuele onthouding of gebruik condoom	-	Eigen cyclus	Regelmatige cyclus vereist Risico op fouten in toepassing Antibiotica, pijnstillers, antihistaminica, chemotherapie en corticosteroiden verminderen de betrouwbaarheid		Symptothermale methode: eenmalig € 265 voor scholing

* Bronnen: onderbouwing in de details bij deze NHG-Standaard, Farmacotherapeutisch Kompas en SmPC-teksten, www.medicijnkosten.nl, corporate websites (koperspiralen, overige methoden), www.zorgwijzer.nl (sterilisatie). Geraadpleegd september 2019.

² Kans op zwangerschap per jaar, gebaseerd op beperkte gegevens over 'perfect use', dus gebruik geheel volgens de regels (++: < 0,5%; +: 0,5-1%; +/-: 1-5%; -: > 5%). Bij onjuiste toepassing van de methode kan de betrouwbaarheid aanzienlijk lager zijn.

* Uitgaand van een preparaat met een regulier doseschema zonder placebopillen.

Voorkeuren methodes bij jonge vrouwen

Bespreek met jonge vrouwen dat er geen reden is om op grond van leeftijd een voorkeur voor een

bepaalde methode te hebben. Mogelijke uitzondering is de prikpil: deze heeft bij adolescenten (< 18 jaar) minder de voorkeur in verband met een negatieve invloed op de botdichtheid. Er geldt geen bezwaar tegen het plaatsen van een spiraal bij een nullipara.

Zie ook: Detail nr. 12 Voorkeuren methodes bij jonge vrouwen

Betrouwbaarheid methodes

Bespreek dat combinatiepreparaten, methodes met alleen progestageen, spiralen of sterilisatie het meest betrouwbaar zijn. Bespreek de ingeschatte gevolgen van een ongeplande zwangerschap bij een voorkeur voor een minder betrouwbare methode.

Bespreek met vrouwen die een methode overwegen waarvan de betrouwbaarheid afhankelijk is van de nauwkeurigheid van het gebruik, zoals combinatiepreparaten en de pil met alleen progestageen, in hoeverre het voor hen haalbaar en gewenst is om dagelijks of regelmatig aan anticonceptie te denken.

Zie ook: Detail nr. 13 Betrouwbaarheid methodes

Toepassing methodes

Bespreek over orale preparaten, aanvullend op [tabel 3](#):

- neem tabletten steeds rond hetzelfde tijdstip in
- bij > 36 uur tussen 2 tabletten telt deze als vergeten en is de anticonceptieve werking mogelijk verminderd. Aanvullende maatregelen zijn noodzakelijk bij het vergeten van:
 - 1 pil met alleen progestageen
 - ≥ 2 of ≥ 3 (afhankelijk van de week) combinatiepillen, met uitzondering van te laat starten na de stopweek (zie [Beleid bij vergeten anticonceptie](#))

Bespreek over de ring/pleister, aanvullend op [tabel 3](#):

- (ongemerkte) expulsie van de ring of (gedeeltelijk) loslaten van de pleister kan voorkomen, waardoor de anticonceptieve werking mogelijk verminderd is
- aanvullende maatregelen zijn noodzakelijk als (zie [Beleid bij vergeten anticonceptie](#)):
 - de ring ≥ 3 uur uit de vagina verwijderd is geweest
 - de pleister ≥ 24 uur losgelaten is

Bijwerkingen en andere bijzonderheden

Bijwerkingen hormonale methodes, inclusief de hormoonspiraal

Overweeg aanvullend op [tabel 3](#) te bespreken:

- niet-ernstige bijwerkingen, zoals onregelmatig bloedverlies, hoofdpijn of acne, verschillen sterk per vrouw en zijn niet op voorhand te voorspellen. Vaak gaan ze na 3 maanden vanzelf over

- depressieve klachten, gewichtstoename en verminderd seksueel verlangen:
 - kunnen voorkomen als bijwerking
 - het is niet te voorspellen in hoeverre de vrouw deze bijwerkingen zal ervaren
 - er is geen wetenschappelijk bewijs om dit toe te schrijven aan alleen het anticonceptiemiddel; mogelijk spelen ook andere factoren een rol
 - uitzondering is de prikpil; er zijn aanwijzingen dat een gewichtstoename van enkele kilo's kan voorkomen
- de pleister en vaginale ring hebben dezelfde bijwerkingen als orale combinatiepreparaten, en daarnaast bijwerkingen gerelateerd aan de toedieningsvorm, zoals:
 - pleister: lokale huidirritatie en loslaten van de pleister
 - ring: vaginitis en genitale jeuk, risico op expulsie bij prolaps en obstipatie
- prikpil: na stoppen kan het 6-12 maanden duren tot de menstruatiecyclus weer op gang komt (zie [Richtlijnen beleid, Stoppen met anticonceptie](#))

Zie ook: Detail nr. 14 Bijwerkingen hormonale methodes, inclusief de hormoonspiraal

Bijwerkingen spiralen

Leg aanvullend op [tabel 3](#) uit:

- door de koperspiraal kan dysmenorroe verergeren, en ook kan de hoeveelheid bloedverlies tijdens de menstruatie toenemen, terwijl door de hormoonspiraal dysmenorroe juist kan verminderen, en op termijn ontstaat vaak oligo- of amenorroe en spotting
- de hormoonspiraal geeft daarnaast globaal dezelfde niet-ernstige bijwerkingen als andere methodes met alleen progestageen (zie ook [Bijwerkingen hormonale methodes, inclusief hormoonspiraal](#))
- bij beide spiralen bestaat een risico op spontane expulsie van ongeveer 2-5%. Dit risico is hoger bij plaatsing direct post partum en na een zwangerschapsafbreking

Zie ook: Detail nr. 15 Bijwerkingen spiralen

Ernstige bijwerkingen

- Bespreek met alle vrouwen met een voorkeur voor combinatiepreparaten de invloed daarvan op het risico op veneuze trombo-embolieën (VTE).
- Bespreek andere ernstige bijwerkingen op indicatie, bijvoorbeeld met vrouwen met een verhoogd uitgangrisico vanwege een relatieve contra-indicatie (zie [tabel 1](#)) en oudere vrouwen, of bij vragen.
- De absolute risico's gelden voor de algemene populatie. Bij een verhoogd uitgangrisico zijn de absolute risico's mogelijk groter.

Risico op veneuze trombo-embolieën bij combinatiepreparaten

Bespreek:

- het risico op VTE neemt bij gebruik van het orale combinatiepreparaat van 1e keuze bij benadering toe van 0,3 naar 0,7 per 1000 vrouwen per jaar
- andere orale combinatiepreparaten veroorzaken een sterkere risicotoename op VTE
- de ring en de pleister veroorzaken mogelijk ook een sterkere risicotoename op VTE

Zie ook: Detail nr. 16 Risico op veneuze trombo-embolieën bij combinatiepreparaten

Risico op ischemische hart- vaatziekten bij combinatiepreparaten

Overweeg te bespreken dat het risico op ischemische hart- en vaatziekten bij gebruik van combinatiepreparaten bij benadering toeneemt voor myocardinfarct van 0,13 naar 0,21 per 1000 vrouwen per jaar, en voor het ischemisch CVA van 0,24 naar 0,41 per 1000 vrouwen per jaar.

Zie ook: Detail nr. 17 Risico op ischemische hart- vaatziekten bij combinatiepreparaten

Risico op maligniteiten bij combinatiepreparaten

Overweeg te bespreken:

- het risico op mammacarcinoom:
 - neemt bij benadering toe van 0,6 naar 0,7 per 1000 vrouwen per jaar
 - de risicotoename hangt mogelijk samen met de duur van het gebruik
 - bij vrouwen met een verhoogd uitgangrisico (oudere vrouwen, of bij contra-indicaties) is het absolute risico mogelijk groter
- onduidelijk is of er een negatieve invloed is op het risico op cervixcarcinoom; het risico op ovarium-, endometrium- en colorectaalcarcinoom neemt waarschijnlijk iets af, maar de kans hierop is bij de meeste vrouwen al zeer klein

Zie ook: Detail nr. 18 Risico op maligniteiten bij combinatiepreparaten

Ernstige bijwerkingen methodes met alleen progestageen

Er is veel minder bekend, en dus meer onzekerheid, over het risico op ernstige bijwerkingen door methodes met alleen progestageen dan door combinatiepreparaten.

Overweeg te bespreken

- er zijn aanwijzingen dat de prikpil het risico op VTE verhoogt
- er zijn (zwakke) aanwijzingen dat de hormoonspiraal zorgt voor een stijging van het risico op mammacarcinoom, waarschijnlijk in dezelfde orde van grootte als combinatiepreparaten
- er lijkt geen verband te bestaan tussen het risico op VTE of risico op mammacarcinoom en andere methodes met alleen progestageen, en ook niet tussen het risico op ischemische HVZ en methodes met alleen progestageen

Zie ook: Detail nr. 19 Ernstige bijwerkingen methodes met alleen progestageen

Ernstige bijwerkingen koper- en hormoonspiraal

Overweeg uit te leggen dat:

- zelden een vasovagale collaps optreedt tijdens het plaatsen van de spiraal
- zelden uterusperforatie optreedt bij plaatsing (1 op 1000; post partum is het risico hoger: zie [Post partum](#))

Overweeg bij de hormoonspiraal aanvullend te bespreken dat er (zwakke) aanwijzingen zijn dat

deze zorgt voor een stijging van het risico op mammacarcinoom, waarschijnlijk in dezelfde orde van grootte als combinatiepreparaten (zie [Ernstige bijwerkingen methodes met alleen progestageen](#)).

Zie ook: Detail nr. 20 Ernstige bijwerkingen koper- en hormoonspiraal

Definitieve methodes

Bespreek aanvullend op [tabel 3](#):

- de ingrepen (zie [Achtergronden](#)). De mogelijke technieken voor sterilisatie bij de vrouw worden in het ziekenhuis nader besproken
- het definitieve karakter: hersteloperaties zijn vaak niet mogelijk of niet succesvol (het risico op spijt is groter bij twijfel bij de patiënt, jonge leeftijd en relatieproblemen)
- het moment van stoppen met anticonceptie:
 - na sterilisatie vrouw: direct
 - na vasectomie: wanneer met een spermatest 3 maanden na de ingreep bevestigd is dat de ingreep geslaagd is

Zie ook: Detail nr. 21 Definitieve methodes

Bespreking lactatie-amenorroeemethode (LAM)

Zie [Post partum](#).

Bespreking methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Bespreek aanvullend op [tabel 3](#):

- de uitgangspunten van de methodes (zie [Achtergronden, overige methodes](#))
- de lagere betrouwbaarheid (zie [Betrouwbaarheid methodes](#))
- de noodzaak voor zowel de man als de vrouw om zich in de methode te verdiepen, en scholing te volgen indien deze beschikbaar is
- de noodzaak om een regelmatige cyclus te hebben (wacht dit na staken van hormonale anticonceptie eerst 3 cycli af)
- de optie om verschillende methodes te combineren, of om aanvullend een condoom te gebruiken

Zie ook: Detail nr. 22 Bespreking methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Beleid bij contra-indicaties

- Leg, afhankelijk van de aard van de contra-indicatie, uit dat het risico op ernstige bijwerkingen of op een verminderde betrouwbaarheid verhoogd is.
- Bij een absolute contra-indicatie: ontraad de methode.
- Bespreek bij een relatieve contra-indicatie dat de voorkeur uitgaat naar andere methodes; maak bij een sterke voorkeur voor deze methode een afweging van de voor- en nadelen van de methode.

- 
- Bij een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom: zie [Vrouwen met een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom](#).

Factoren met relevantie voor afweging voor- en nadelen bij relatieve contra-indicaties

Houd bij relatieve contra-indicatie voor een methode rekening met de volgende factoren.

Hogere leeftijd (> 40 jaar)

- Weeg hogere leeftijd mee in de beoordeling van het individuele risico op VTE, ischemische HVZ en mammacarcinoom: het uitgangrisico is hoger naarmate de vrouw ouder is.
- Weeg ook mee dat hormonale anticonceptie voor perimenopauzale vrouwen mogelijk ook voordelen heeft (zie de [NHG-Standaarden Vaginaal bloedverlies](#) en [De overgang](#)).

Risicofactoren voor ischemische HVZ

Weeg het aantal, de aard en de ernst van de risicofactoren mee in de beoordeling van het individuele risico op ischemische HVZ.

Obesitas/roken

Weeg obesitas en roken (ook) mee in de beoordeling van het individuele risico op VTE.

Zie ook: Detail nr. 23 Factoren met relevantie voor afweging voor- en nadelen bij relatieve contra-indicaties

Richtlijnen beleid na keuze voor een methode

Keuze voor combinatiepreparaat

- Zie voor een overzicht van alle combinatiepreparaten de [bijlage](#).
- Eerste keus is de combinatiepil met levonorgestrel 150 microg/ethinylestradiol 30 microg.
- Tweedekeusopties zijn orale combinatiepreparaten (bij duidelijke voorkeur van de vrouw, of indien het voorkeurspreparaat niet voldoet):
 - levonorgestrel 100 microg en ethinylestradiol 20 microg
 - gestodeen 75 microg en ethinylestradiol 20 microg
 - norgestimaat 250 microg en ethinylestradiol 35 microg
- De combinatiepillen met 20 microg ethinylestradiol hebben mogelijk een groter risico op spotting.
- Andere orale combinatiepreparaten en mogelijk ook de ring (etonogestrel 0,12 mg per 24 uur/ethinylestradiol 0,015 mg per 24 uur) en de pleister (norelgestromin 6 mg/ ethinylestradiol 600 microg) geven een sterkere risicotoename op VTE. Zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, ernstige bijwerkingen combinatiepreparaten](#).
- Het voorschrijven van pillen met andere types progestagenen of oestrogenen, meerfasenpreparaten, of met dosering ethinylestradiol 50 microg heeft ook op andere vlakken, zoals (niet-ernstige) bijwerkingen, geen bewezen meerwaarde.
- Het actief omzetten van vrouwen die naar tevredenheid een niet-voorkeursmiddel gebruiken wordt niet aanbevolen.

Er is geen plaats voor het (off-label) voorschrijven van de pil met cyproteronacetaat.

Zie ook: Detail nr. 24 Keuze voor combinatiepreparaat

Voorlichting en advies

Algemeen

Bespreek:

- het belang van een juiste toepassing voor de betrouwbaarheid:
 - geef tips om de kans om de pil te vergeten te verkleinen, zoals gebruik van een app, of het meenemen van een extra pilstrip voor onderweg
 - breng de ring diep genoeg in de vagina
 - breng een pleister aan op een schone, droge, onbehaarde en intacte huid op de bil, buik, buitenkant bovenarm of bovenkant romp. Breng een nieuwe pleister aan op een ander huiddeel
- het moment van starten (zie [tabel 9](#); bij starten post partum: zie het kader [Anticonceptie post partum](#))
- dat eventuele bijwerkingen, zoals spotting, misselijkheid of hoofdpijn, vaak < 3 maanden vanzelf overgaan. Adviseer de patiënte contact op te nemen bij veel klachten of vragen hierover
- de noodzaak van bescherming tegen soa door middel van condoomgebruik
- de verminderde betrouwbaarheid van de pil bij hevig braken of waterdunne diarree. Hier gelden dezelfde adviezen als bij vergeten pillen (zie [Beleid bij vergeten anticonceptie](#))

- het advies om bij veranderingen van de gezondheid die mogelijk invloed hebben op anticonceptie (zie [tabel 1](#)) een afspraak te maken voor een evaluatieconsult
- bij een relatieve contra-indicatie: het advies om regelmatig (afhankelijk van de aard van de contra-indicatie, bijvoorbeeld eens per 1-5 jaar) een afspraak te maken om het risico opnieuw te evalueren
- met vrouwen die roken:
 - het advies om te stoppen met roken (zie de [NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken](#))
 - bij continueren van het roken: het advies om bij de leeftijd van 35 jaar een afspraak te maken voor het kiezen van een andere methode (zie [tabel 1](#))

Tabel 9 Moment van starten met anticonceptiemethodes (direct betrouwbaar)*

Van	Naar					
	Combinatiepreparaat	Pil met alleen progestageen	Prikpil	Implantatiestaafje	Hormoonspiraal	Koperspiraal
Geen anticonceptie	Dag 1 van de menstruatie ¹	Dag 1 van de menstruatie ¹	Dag 1-5 van de menstruatie	Dag 1-5 van de menstruatie	Dag 1-7 van de menstruatie	
Combinatiepreparaat	Op de dag na inname laatste pil met actief bestanddeel, uiterlijk op 1e dag na de stopweek	Binnen 24 uur na inname laatste pil met actief bestanddeel ²	Binnen 24 uur na inname laatste pil met actief bestanddeel, uiterlijk op 1e dag na de stopweek	Op de dag na inname laatste pil met actief bestanddeel, uiterlijk op 1e dag na de stopweek ³	Op de dag na inname laatste pil met actief bestanddeel, uiterlijk op 1e dag na de stopweek	
Pil met alleen progestageen	Binnen 24 uur na inname laatste pil, aanvullend 7 dagen condoom		Binnen 24 uur na inname laatste pil			
Prikpil	Op de dag dat de nieuwe injectie gegeven moest worden, aanvullend 7 dagen condoom	Op de dag dat de nieuwe injectie gegeven moest worden		Op de dag dat de nieuwe injectie gegeven moest worden		
Implantatiestaafje	Op de dag dat het staafje verwijderd is, aanvullend 7 dagen condoom	Op de dag dat het staafje verwijderd is			Op de dag dat het staafje verwijderd is	
Hormoonspiraal	Op de dag dat de spiraal verwijderd is, aanvullend 7 dagen condoom Of 7 dagen voor verwijdering van de spiraal		Op de dag dat de spiraal verwijderd is			
Koperspiraal	Dag 1 van de menstruatie ¹	Dag 1 van de menstruatie ¹	Dag 1-5 van de menstruatie	Op de dag dat de spiraal verwijderd is		

* Bron: SmPC-teksten. [23](#) Aanbevelingen gelden ook na een miskraam of zwangerschapsafbreking in het 1e trimester. In deze situaties wordt bij voorkeur gelijk gestart met anticonceptie.
In het algemeen geldt bij starten op een afwijkend moment: sluit zwangerschap uit.

¹ Eventueel starten op dag 2-5 van de menstruatie; adviseer dan gebruik condoom gedurende 7 dagen.

² Eventueel later starten, uiterlijk op 1e dag na stopweek; adviseer dan gebruik condoom gedurende 7 dagen.

³ Bij starten op ander moment: adviseer gebruik condoom gedurende 7 dagen.

Continu gebruik orale combinatiepreparaten

Overweeg te bespreken dat:

- de mogelijkheid bestaat om de combinatiepil te gebruiken zonder stopweek
- dit is een optie bij klachten tijdens de stopweek, of de wens tot het uitstellen van de onttrekkingsbloeding
- voordelen:
 - mogelijk minder dagen met bloedverlies, en
 - mogelijk minder stopweekgerelateerde klachten, zoals hoofdpijn
- nadelen:
 - mogelijk meer dagen met spotting
 - de invloed van continu gebruik op het risico op ernstige bijwerkingen is niet bekend. In theorie is dit risico (iets) groter, omdat er een hogere blootstelling is aan hormonen
 - de gevolgen van langer doorslikken dan een jaar zijn niet bekend
- bij aanhoudende spotting of een doorbraakbloeding kan de vrouw alsnog een stopweek van 4 tot 7 dagen inlassen; op basis van haar ervaring met het moment waarop doorbraakbloedingen ontstaan kan de vrouw vooruitlopend daarop besluiten om elke 2-4 maanden een stopweek in te lassen

Zie ook: Detail nr. 25 Continu gebruik orale combinatiepreparaten

Thuisarts

Verwijs naar de informatie over anticonceptie op [Thuisarts.nl](https://www.thuisarts.nl), die is gebaseerd op deze NHG-Standaard.

Keuze voor pil met alleen progestageen

Keuze voor de pil

Er is een versie van de pil met alleen progestageen verkrijgbaar (desogestrel 0,075mg).

Voorlichting en adviezen

Bespreek:

- het belang van een juiste toepassing voor de betrouwbaarheid (geef tips om de kans op vergeten te verkleinen, zoals gebruik van een app of het meenemen van een extra pilstrip voor onderweg)
- het moment van starten (zie [tabel 9](#); bij starten post partum: zie het kader [Anticonceptie post partum](#))
- dat eventuele bijwerkingen, zoals spotting, misselijkheid of hoofdpijn, vaak < 3 maanden vanzelf overgaan. Adviseer de patiënte contact op te nemen bij veel klachten of vragen hierover
- dat bij hevig braken of waterdunne diarree de betrouwbaarheid van de pil verminderd kan zijn. Hier gelden dezelfde adviezen als bij vergeten pillen (zie [Beleid bij vergeten anticonceptie](#))

Keuze voor implantatiestaafje

Keuze voor het implantatiestaafje

Er is 1 versie van het implantatiestaafje verkrijgbaar met etonogestrel 68 mg.

Plaatsing

- Zie voor het moment van plaatsing [tabel 9](#); bij plaatsing postpartum: zie het [kader Anticonceptie postpartum](#).
- Bespreek de procedure van de plaatsing met de vrouw. Zie voor de procedure van de plaatsing de instructie in de [bijlage](#).
- Leg uit dat de huid nog enkele dagen na de insertie gevoelig kan zijn.
- Bespreek dat eventuele bijwerkingen, zoals spotting, misselijkheid of hoofdpijn, vaak < 3 maanden vanzelf overgaan. Adviseer de vrouw contact op te nemen bij veel klachten of vragen hierover.
- Adviseer de vrouw zelf bij te houden wanneer de termijn van 3 jaar verstreken is en het staafje vervangen moet worden.
- Spreek 3 maanden na plaatsing controle af (zie [Controles](#)).

Zie ook: Detail nr. 26 Plaatsing

Keuze voor de prikpil

Op grond van ervaring en kosten gaat de voorkeur uit naar de intramusculaire vorm (medroxyprogesteron 150 mg/ml). Als de vrouw zichzelf de prikpil wil toedienen, en de hogere kosten geen bezwaar vormen, is de subcutane vorm (medroxyprogesteron 160 mg/ml) een optie. Hiermee is wel minder ervaring opgedaan en er is mogelijk meer kans op huidirritatie op de injectieplaats.

Zie ook: Detail nr. 27 Keuze voor de prikpil

Toediening

- Zie voor het moment van toediening [tabel 9](#); voor gebruik post partum: zie het [kader Anticonceptie post partum](#).
- Plaats de intramusculaire vorm elke 12 weken diep in de bilspier of eventueel bovenarm.
- Plaats de subcutane vorm elke 13 weken langzaam in voorkant dij of (onder)buik.
- Bespreek dat eventuele bijwerkingen, zoals spotting, misselijkheid of hoofdpijn, vaak < 3 maanden vanzelf overgaan. Adviseer contact op te nemen bij veel klachten of vragen hierover.
- Adviseer de vrouw zelf bij te houden wanneer de prikpil opnieuw toegediend moet worden.

Zie ook: Detail nr. 28 Toediening

Keuze voor spiraal

Keuze voor de koperspiraal

- Doe met een versie ervaring op, vanwege de verschillen in inbrengtechnieken, ook tussen de verschillende generieke varianten van deze spiralen.
- In het algemeen gaat de voorkeur uit naar een T-spiraal (380 mm² koper) of een hoefijzervormige spiraal (375 mm² koper).

Zie ook: Detail nr. 29 Keuze voor de koperspiraal

Keuze voor de hormoonspiraal

- De voorkeur gaat uit naar de hormoonspiraal met 52 mg levonorgestrel.
- Er is vooralsnog geen bewijs dat de hormoonspiraal met 19,5 mg levonorgestrel voordelen heeft boven de hormoonspiraal met 52 mg levonorgestrel.
- De kosten zijn gelijk.

Tabel 11 Vervangingstermijn spiralen

Soort spiraal	Vervangingstermijn (jaren)	Bij plaatsing vanaf deze leeftijd kan de spiraal tot de menopauze (52 jaar) blijven zitten
T-vormige koperspiralen	10	40
Hoefijzervormige koperspiralen	5	45
Hormoonspiralen (52 mg levonorgestrel)	6	45

Zie ook: Detail nr. 30 Keuze voor de hormoonspiraal

Soadiagnostiek

Verricht onderzoek naar soa:

- bij klachten die passen bij een soa of pelvic inflammatory disease (PID)
- bij een verhoogd risico op soa
- indien de vrouw daartoe zelf verzoekt

Bij afwezigheid van klachten volstaat onderzoek naar chlamydia. Bij klachten of een verhoogd risico: zie de [NHG-Standaarden Het soa-consult](#), [PID](#) en [Fluor vaginalis](#). Soa-onderzoek kan bij afwezigheid van klachten plaatsvinden in hetzelfde consult waarin het spiraal geplaatst wordt, en behandeling van een eventuele soa kan met het spiraal in situ plaatsvinden. Bij aanwijzingen voor het bestaan van een soa of PID: plaats het spiraal pas na behandeling, tenzij het gaat om noodanticonceptie.

Zie ook: Detail nr. 31 Soadiagnostiek

Behandeling soa

- Behandel volgens het advies in de [NHG-Standaard Het soa-consult](#).
- Een al geplaatste spiraal kan hierbij in situ blijven. Overweeg het spiraal alsnog te verwijderen als na 72 uur nog geen verbetering is opgetreden.
- Indien de spiraal nog niet geplaatst was: na behandeling is er geen belemmering voor plaatsing, tenzij het risico op een recidief-soa is verhoogd. Bespreek in dat geval het mogelijk verhoogde risico op PID (ook al blijft het risico waarschijnlijk laag, zie [Richtlijnen beleid na keuze voor spiraal, Soa-diagnostiek](#)). Weeg met de vrouw de voor- en nadelen van een spiraal tegen elkaar af.

Zie ook: Detail nr. 32 Behandeling soa

Plaatsing spiraal

- Bespreek het moment van plaatsing (zie [tabel 9](#); voor plaatsing post partum zie [Post partum](#)).
- Bespreek de procedure van de plaatsing zorgvuldig, en besteed aandacht aan de meestal kortdurende pijn tijdens de plaatsing zelf en pijn en vaginaal bloedverlies in de uren na plaatsing. Zie voor de procedure van de plaatsing de instructie in de [bijlage](#). Houd er rekening mee dat tijdens of na de plaatsing een vasovagale collaps kan optreden, soms met tonisch-clonische krampen. Tevens is het mogelijk dat er een bradycardie ontstaat.
- Het is niet nodig om na een ongecompliceerde plaatsing een transvaginale echo te laten maken.
- Adviseer om de datum van plaatsing en vervanging (zie [tabel 12](#)) zelf bij te houden.
- Bespreek dat eventuele bijwerkingen, zoals hypermenorroe (koperspiraal) of spotting/onregelmatig bloedverlies en hoofdpijn (hormoonspiraal), vaak < 3 maanden vanzelf overgaan. Adviseer contact op te nemen bij veel klachten of vragen hierover.
- Spreek 6 weken na plaatsing een controle af (zie [Controles](#)).

Zie ook: Detail nr. 33 Plaatsing spiraal

Pijnstilling bij plaatsing spiraal

Adviseer om een uur voorafgaand aan de plaatsing een pijnstiller in te nemen voor de pijn tijdens en de 1e uren na de plaatsing. De voorkeur gaat dan uit naar een NSAID (bijvoorbeeld naproxen 500 mg) of paracetamol 2 tabletten van 500 mg, afhankelijk van de voorkeur en eerdere ervaringen van de vrouw, en eventuele contra-indicaties voor NSAID's (zie de [NHG-Standaard Pijn](#)).

Zie ook: Detail nr. 34 Pijnstilling bij plaatsing spiraal

Symptomen uterusperforatie en PID

Adviseer de vrouw om na de plaatsing van een spiraal contact op te nemen bij abnormale afscheiding, aanhoudende buikpijn, abnormaal vaginaal bloedverlies en/of koorts. Dit kunnen symptomen zijn van een PID, partiële expulsie of uterusperforatie (zie ook kader [Anticonceptie post partum](#)).

Profylactisch antibiotica bij plaatsing spiraal

Voor het nut om voorafgaand aan de plaatsing ter voorkoming van een PID routinematig een antibioticum te geven, bestaat onvoldoende bewijs. Dit wordt daarom niet geadviseerd.

Zie ook: Detail nr. 35 Profylactisch antibiotica bij plaatsing spiraal

Keuze voor overige methodes

Barrièremethodes

Adviseer om de gebruiksaanwijzing van het gekozen product nauwkeurig op te volgen.

Methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Bespreek:

- de noodzaak van het nauwkeurig opvolgen van de gebruiksaanwijzing bij de methode
- de mogelijkheden voor noodanticonceptie (zie [Beleid bij noodanticonceptie](#))

Beleid bij vergeten anticonceptie

Beleid bij vergeten eenfasecombinatiepil met ethinylestradiol

- Van een vergeten pil is sprake bij een pil die > 12 uur te laat is ingenomen.
- Adviseer de laatste vergeten pil alsnog in te nemen, ook al betekent dit dat de vrouw 2 pillen op een dag, of tegelijk, inneemt.
- Ga na welke pillen zijn vergeten en in welke periode van de strip. Controleer ook of al eerder in de strip, of in de strip ervoor, pillen zijn vergeten.
- Ga na of in de periode rondom het vergeten van de pil onbeschermd geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, en zo ja wanneer.
- Het risico op zwangerschap is groter als de vrouw meerdere pillen niet heeft ingenomen, en/of indien in de strip ook pillen zijn vergeten, en/of indien in week 1 pillen zijn vergeten, en kort na de start met de pil. Het risico is het kleinst bij vergeten pillen in week 2.
- Bespreek de adviezen (zie [tabel 13](#)). Besluit in samenspraak met de vrouw of er redenen zijn om af te zien van de adviezen, of om juist eerder maatregelen te nemen.
- Bespreek de reden waarom de pil is vergeten en bespreek de mogelijkheden om het risico op het vergeten van een pil te verkleinen. Bespreek als de vrouw de pil vaker vergeet eventueel minder gebruiksafhankelijke methodes, zoals het implantatiestaafje of een koper- of hormoonspiraal.

Tabel 13 Advies bij vergeten eenfasecombinatiepillen met ethinylestradiol

Advies	
Bij vergeten van 1 pil (> 12 uur te laat ingenomen) vanaf dag 2: neem de pil alsnog zo snel mogelijk in, geen aanvullende adviezen	
Direct aansluitend aan stopweek (vanaf dag 1) [†]	
≥ 24 uur te laat starten	<ul style="list-style-type: none"> • Neem de laatste vergeten pil alsnog zo spoedig mogelijk in. • Condoom of geen seks totdat de vrouw 7 aaneengesloten dagen de pil* heeft ingenomen. • Houd rekening met een zwangerschap als onbeschermd seks heeft plaatsgevonden tijdens de voorgaande 5 dagen.[‡] • Overweeg noodanticonceptie indien uiterlijk 5 dagen geleden de onbeschermd seks heeft plaatsgevonden.
Week 1 (dag 2-7)	
≥ 2 vergeten pillen (≥ 60 uur na laatst ingenomen pil)	Hetzelfde advies als bij 24 uur te laat starten na stopweek.
Week 2 (dag 8-14)	
≥ 3 vergeten pillen (≥ 84 uur na laatst ingenomen pil)	<ul style="list-style-type: none"> • Neem de laatste vergeten pil alsnog zo spoedig mogelijk in. • Condoom of geen seks totdat de vrouw 7 aaneengesloten dagen de pil* heeft ingenomen.
Week 3 en daarna bij continu gebruik (dag 15 en verder)	
≥ 2 vergeten pillen (≥ 60 uur na laatst ingenomen pil)	<ul style="list-style-type: none"> • Opties: <ul style="list-style-type: none"> ◦ stopweek (van maximaal 7 dagen) in laten gaan vanaf de 1e vergeten pil, of ◦ de pil volgens schema hervatten (neem de laatste vergeten pil alsnog zo spoedig mogelijk in) en de stopweek vervolgens overslaan
* Met actief bestanddeel	
† Pilvrije/placeboperiode van maximaal 7 dagen	
‡ Bij te laat starten na stopweek geteld vanaf 24 uur na stopweek. Bij vergeten pillen in week 1 geteld vanaf 60 uur na de laatst ingenomen pil	

Zie ook: Detail nr. 36 Beleid bij vergeten eenfasecombinatiepil met ethinylestradiol

Beleid bij vergeten van overige combinatiepreparaten en andere methodes

Raadpleeg voor het beleid bij het vergeten van de pil met estradiol, meerfasenpreparaten, de vaginale ring, pleister, of pil met alleen progesteron de bijsluiter.

Zie ook: Detail nr. 37 Beleid bij vergeten van overige combinatiepreparaten en andere methodes

Beleid noodanticonceptie

Indicaties

Bespreek de optie noodanticonceptie met vrouwen zonder zwangerschapswens, uiterlijk 5 dagen na een seksueel contact bij:

- geen gebruik van anticonceptie of
- falen van barrièremethode (bijvoorbeeld bij scheuren, afglijden of te laat omdoen van condoom) zonder gebruik van hormonale anticonceptie of
- bij het vergeten van hormonale anticonceptie en/of niet opvolgen van de bijbehorende adviezen (zie [Beleid bij vergeten anticonceptie](#))

Opties voor noodanticonceptie

Bespreek de opties voor noodanticonceptie (zie [tabel 15](#)) en maak in samenspraak met de vrouw een keuze voor een methode. De koperspiraal is het meest effectief, waarschijnlijk doordat deze een later aangrijpingspunt heeft (verhinderen innesteling versus uitstel ovulatie). Hoe sneller na het onbeschermd seksuele contact noodanticonceptie wordt toegepast, des te kleiner de kans op zwangerschap.

Soa-onderzoek

Bespreek of soascreening nodig is (los van een eventuele keuze voor koperspiraal als

noodanticonceptie).

Tabel 15 Kenmerken opties noodanticonceptie

	Levonorgestrel	Ulipristal	Koperspiraal
Toediening	1,5 mg oraal in 1 keer	30 mg oraal in 1 keer	Insertie intra-uterien
Uiterlijke termijn van gebruik	72 uur/3 dagen (bij voorkeur binnen 12 uur)	120 uur/5 dagen (bij voorkeur binnen 12 uur)	120 uur/5 dagen
Zwangerschapskans (%)	1-2	1-2	0,2-1,0
Bij gebruik leverenzyminducerende medicatie nu of tot 1 maand geleden (zie tabel 1)	voorkeur voor een spiraal; alternatief: geef de dubbele dosering (bij gebruik rifampicine is dit waarschijnlijk niet toereikend)	contra-indicatie	
Bij gebruik maagzuurremmers		voorkeur voor levonorgestrel of spiraal	
Vormafwijkingen uterus/myomen			mogelijke contra-indicatie
Kosten	ongeveer € 10-15	ongeveer € 20-30	ongeveer € 50-70

Bij keuze voor de morning-afterpil

- Leg uit dat deze vrij verkrijgbaar is bij de apotheek en drogist.
- Adviseer bij overgeven < 3 uur na inname opnieuw een tablet in te nemen.
- Leg uit dat de menstruatie meestal op het te verwachten moment komt, soms iets eerder of later (vooral bij ulipristal).
- Maak op korte termijn een vervolgspraak om anticonceptie te bespreken (zie [Richtlijnen diagnostiek](#)).
- Adviseer gebruik van een condoom:
 - na gebruik van de morning-afterpil met levonorgestrel totdat de vrouw 7 aaneengesloten dagen de pil heeft ingenomen;
 - na gebruik van de morning-afterpil met ulipristal tot de volgende menstruatie.

Bij keuze voor de koperspiraal

- Zie voor indicatie soa-onderzoek en plaatsing [Richtlijnen beleid na keuze voor spiraal](#).
- Leg uit dat de vrouw na de 1e menstruatie na insertie kan kiezen of ze de koperspiraal wil houden, of alsnog wil kiezen voor een andere anticonceptiemethode.

Zwangerschapstest

Raad een zwangerschapstest aan wanneer de te verwachten menstruatie > 2 weken uitblijft.

Zie ook: Detail nr. 38 Opties voor noodanticonceptie

Controles hormonale anticonceptiemethodes

Na 3 maanden

Spreek, indien gewenst, na het starten met een nieuwe anticonceptiemethode een evaluatiemoment af. Gangbaar is om dit 3 maanden na de start te doen, omdat de vrouw dan voldoende gelegenheid heeft gehad om aan de methode te wennen en eventuele bijwerkingen dan weer voorbij zijn.

Besteed aandacht aan:

- de tevredenheid en vragen over de methode
- bijwerkingen, met specifiek aandacht voor de invloed op de stemming, lichaamsgewicht en seksueel verlangen
- (problemen bij) het gebruik (geef zo nodig nogmaals tips om vergeten te voorkomen; zie ook [Richtlijnen beleid](#); of bespreek of een andere methode wellicht geschikter is)
- seksualiteit (klachten, tevredenheid, zie de [NHG-Standaard Seksuele klachten](#))

Bespreek zo nodig voorlichtingsaspecten die bij de keuze en de start ook aan de orde zijn gekomen (zie [Richtlijnen diagnostiek](#) en [Richtlijnen beleid](#)).

Meet de bloeddruk als daar bij aanvang met de methode ook een reden voor was. Bij nieuw ontstane hypertensie: overweeg op een andere anticonceptiemethode over te stappen.

Beleid bij spotting bij hormonale anticonceptie

- Motiveer bij gebruik van de methode < 3 maanden door te zetten, aangezien de klachten dan vaak vanzelf overgaan.
- Sluit op indicatie pathologie uit (soa, cervix- of endometriumpathologie): zie de [NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies](#).
- Bespreek dat roken het risico op spotting vergroot (zie de [NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies](#)).
- Bij spotting bij continu gebruik combinatiepreparaten: las een stopweek in van 4-7 dagen (zie [Richtlijnen beleid na keuze voor combinatiepreparaten](#)).
- Overweeg bij gebruik van een combinatiepreparaat met 20 microg ethinylestradiol over te stappen op een preparaat met 30 microg.
- Overstappen naar een combinatiepreparaat met een ander progestageen, of van een eenfase- naar meerfasenpreparaat heeft waarschijnlijk geen meerwaarde.
- Overweeg bij aanhoudende klachten op een andere methode over te stappen, of indien mogelijk tijdelijk te stoppen. Overweeg nader onderzoek (indien dit niet reeds heeft plaatsgevonden), indien het onregelmatige bloedverlies hierdoor niet stopt.
- Voor de effectiviteit van medicamenteuze interventies, zoals toepassing van oestrogenen of NSAID's, ontbreekt wetenschappelijk bewijs. Overweeg, alleen bij gebruik van methodes met alleen progestageen en veel hinder van spotting, kortdurend (maximaal 1 maand) eenmalig een behandeling met 1 dd 1 mg oraal oestrogeen te geven. Bespreek:
 - dat de effectiviteit niet is aangetoond, zeker niet op langere termijn
 - dat de maximale duur van behandeling met oestrogeen 1 maand is
 - dat behandeling van spotting met oestrogeen off-label is
 - mogelijke bijwerkingen, zoals misselijkheid, buik- of hoofdpijn

Zie ook: Detail nr. 39 Beleid bij spotting bij hormonale anticonceptie

Beleid bij klachten tijdens de stopweek, zoals hoofdpijn of dysmenorroe

- Overweeg symptomatische behandeling.
- Bespreek de mogelijkheid om het combinatiepreparaat zonder stopweek door te gebruiken (zie [Richtlijnen beleid na keuze voor combinatiepreparaten, Continu gebruik orale combinatiepreparaten](#)).

Beleid bij nieuw ontstane of verergerde depressieve klachten

- Leg uit dat er mogelijk een verband bestaat tussen de klachten en hormonale anticonceptie (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, Bijwerkingen en andere bijzonderheden](#)).
- Ga na of er een andere verklaring is voor de klachten.
- Bespreek indien dit niet het geval is de opties: expectatief beleid, begeleiding door huisarts of praktijkondersteuner ggz (zie de [NHG-Standaard Depressie](#)) of overstappen op een andere methode.

Beleid bij verminderd seksueel verlangen

- Leg uit dat een verminderd seksueel verlangen voorkomt als bijwerking, maar dat er geen wetenschappelijk bewijs is om dit toe te schrijven is aan alleen anticonceptie (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, Bijwerkingen en andere bijzonderheden](#)). Vaak spelen ook andere oorzaken een rol, zoals stress of relatieproblemen.
- Exploreer de klacht. Bespreek als er anamnestiche aanwijzingen zijn voor een verband tussen anticonceptie en een verminderd verlangen de optie om tijdelijk te stoppen met de methode (mits dit mogelijk is, adviseer gebruik van een condoom) en na 3 maanden opnieuw te starten, of om over te stappen op een andere methode (zie de [NHG-Standaard Seksuele klachten](#)).

Beleid bij gewichtstoename

- Leg uit dat gewichtstoename voorkomt als bijwerking, maar dat er geen wetenschappelijk bewijs is om dit toe te schrijven aan anticonceptie alleen. Uitzondering: voor de prikpil is wel een gewichtstoename van enkele kilo's aangetoond (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, Bijwerkingen en andere bijzonderheden](#)).
- Ga na of er andere oorzaken zijn voor de gewichtstoename, zoals een ander eetpatroon of minder lichaamsbeweging.
- Bespreek de opties: expectatief beleid, begeleiding door diëtist of overstappen op een andere methode.

Controle positie implantatiestaafje

- Controleer na 3 maanden of het implantatiestaafje zich op de juiste plaats bevindt, en adviseer de vrouw dit zelf ook af en toe te controleren (zie [Richtlijnen beleid na keuze voor implantatiestaafje, plaatsing](#)).
- Verricht bij twijfel over de aanwezigheid van het staafje beeldvormend onderzoek, zoals röntgen of echo.

Evaluatieconsult

Bied de mogelijkheid voor een evaluatieconsult, bijvoorbeeld:

- bij veranderingen in de gezondheidssituatie, die mogelijk van invloed zijn op (contra-indicaties voor) anticonceptie, zoals roken en het bereiken van de leeftijd ≥ 35 jaar, nieuwe comorbiditeit of nieuwe risicofactoren voor VTE, ischemische HVZ of mammacarcinoom
- bij een relatieve contra-indicatie (bij toenemende leeftijd en/of langdurig gebruik kan de balans tussen voor- en nadelen van de methode veranderen)

Doel: het heroverwegen van voor- en nadelen van het gebruik van de methode. Zie voor (het beleid bij) contra-indicaties [tabel 1](#) en [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, Beleid bij contra-indicaties](#).

Controles spiralen

Controle 6 weken na plaatsing

- Besteed aandacht aan
 - tevredenheid/klachten/bijwerkingen
 - positie spiraal (zie [Controle positie spiraal](#))
- Bij afwezigheid van klachten en bij een spiraaltje in situ zijn verdere (zelf)controles niet noodzakelijk.
- Adviseer bij bijwerkingen, klachten of vragen contact op te nemen.

Controle positie spiraal

- Controleer in speculo op zichtbare draadjes en eventuele partiële expulsie.
- Bij niet-zichtbare draadjes: verricht een transvaginale echo. Indien de spiraal zich bij de echo in het cavum uteri bevindt (onafhankelijk van de plaats ten opzichte van de fundus), is er geen reden tot actie of ongerustheid.
- Routinematige echocontrole is niet zinvol.

Zie ook: Detail nr. 40 Controle positie spiraal

Beleid bij bijwerkingen

Bij pijn in de onderbuik en/of koorts/aanhoudend vaginaal bloedverlies:

- overweeg dislocatie of uterusperforatie: verricht een transvaginale echo

- overweeg PID (zie de [NHG-Standaard Pelvic Inflammatory Disease](#))

Bij hevig menstrueel bloedverlies bij koperspiraal:

- geef een NSAID, of tranexaminezuur 3 dd 1000 mg, of een combinatie van beide middelen gedurende 3 dagen van de menstruatie met de meeste klachten (zie de [NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies](#))
- bij blijvende hinder: stap eventueel over op een andere methode

Zie voor het beleid bij hormoongerelateerde bijwerkingen van de hormoonspiraal, zoals spotting, [Richtlijnen beleid, Controles hormonale anticonceptiemethodes](#).

Vervanging/verwijdering spiraal

- Vervang een spiraal bij voorkeur direct aansluitend aan het verwijderen van de oude spiraal.
- Verwijderen van de spiraal kan op elk moment van de cyclus. Zie voor aanbevelingen om betrouwbaar over te stappen van een spiraal naar een andere methode [tabel 10](#).
- Bij mislukte vervanging of niet-aansluitende overstap op een andere methode: bespreek het, waarschijnlijk zeer kleine, risico op zwangerschap door innesteling van een reeds bevruchte eicel en overweeg de mogelijkheid van de morning-afterpil (zie [Beleid noodanticonceptie](#)).

Zie ook: Detail nr. 41 Vervanging/verwijdering spiraal

Stoppen met anticonceptie

Algemeen

- Stoppen met anticonceptie kan op elk gewenst moment.
- Zie ook:
 - [Richtlijnen beleid, Controles spiralen, verwijdering of vervanging spiraal](#)
 - het kader [De overgang en anticonceptie](#)

Herstel cyclus na stoppen


Leg uit dat de cyclus, en dus de vruchtbaarheid, zich na stoppen met anticonceptie meteen herstelt, behalve bij de prikpil, waarbij het 6-12 maanden kan duren.

Zie ook: Detail nr. 42 Herstel cyclus na stoppen

Stoppen vanwege zwangerschapswens

Adviseer:

- rokende vrouwen te stoppen met roken
- te starten met dagelijks 0,4 of 0,5 mg foliumzuur (tot en met 10 weken na de 1e dag van de laatste menstruatie te slikken).



Bespreek de mogelijkheid van een preconceptieconsult (zie de [NHG-Standaard Preconceptiezorg](#)). Het doel is paren informeren om in een zo goed mogelijke gezondheid aan een zwangerschap te beginnen. Aandachtspunten zijn: leefstijl, obstetrische voorgeschiedenis, medicatiegebruik, erfelijke aandoeningen en werkomstandigheden.

Consultatie en verwijzing

Gynaecoloog

Consulteer bij vragen over de voor- en nadelen van het gebruik van anticonceptie bij specifieke aandoeningen (zoals hiv/aids, status na orgaantransplantatie), contra-indicaties, interacties (zie [tabel 1](#)) en bijwerkingen.

Verwijs vrouwen:

- die een spiraal wensen en een bekende afwijking van de uterus, zoals vormafwijkingen of grote myomen, hebben (doel: advies over haalbaarheid en eventuele plaatsing)
- na plaatsing van een spiraal:
 - bij aanwijzingen voor uterusperforatie
 - bij afwezigheid van draadjes bij controle 6 weken na spiraalplaatsing
- bij zwangerschap ondanks spiraal:
 - in het 1e trimester ter uitsluiting van een extra-uteriene graviditeit (EUG) en voor verwijdering van het spiraal (overweeg het verwijderen zelf te proberen)
 - bij acute pijnklachten en/of bloedverlies: verwijs met spoed voor het uitsluiten van een EUG
- indien het niet lukt een spiraal of implantatiestaafje te plaatsen, lokaliseren of verwijderen (verwijzing naar kaderhuisarts urogynaecologie is ook een optie)
- die sterilisatie wensen

Zie ook: Detail nr. 43 Gynaecoloog

Uroloog

Verwijs mannen die vasectomie wensen (verwijzing naar een collega-huisarts die bekwaam is in het uitvoeren van vasectomiën is ook een optie).

GGD

Overweeg kwetsbare vrouwen voor begeleiding en anticonceptieadvies naar de GGD voor het programma 'Nu niet zwanger' te verwijzen. Het doel van dit programma is de regie op kinderwens van vrouwen en mannen met complexe problematiek te bevorderen en daarmee ongeplande en ongewenste zwangerschap te voorkomen.

Zie ook: Detail nr. 44 GGD

Samenwerking



Met apotheker

Vanwege het feit dat herhaalvoorschriften voor hormonale anticonceptiva geheel via de apotheek verlopen is het relevant om samenwerkingsafspraken te maken met de apotheker.

Bijvoorbeeld over het signaleren van contra-indicaties en om te adviseren over stoppen met anticonceptie vanaf de leeftijd van 52 jaar.

Overig

Het maken van de volgende overige regionale samenwerkingsafspraken kan ook relevant zijn:

- met gynaecologen en verloskundigen over het beleid rondom anticonceptie na de zwangerschap, en het elkaar informeren hierover
- met gynaecologen over de mogelijkheid om in het weekend te verwijzen voor het plaatsen van een koperspiraal voor noodanticonceptie, als dit niet is gelukt op de huisartsenpost
- met de abortuskliniek over het beleid over anticonceptie na de zwangerschapsafbreking (geeft de huisarts bijvoorbeeld een spiraal mee, of levert de kliniek deze zelf?)
- met de GGD over de taakverdeling voor invulling van het programma 'Nu niet zwanger'

Zie ook: Detail nr. 45 Overig

Aanvullingen specifieke situaties

Post partum

Keuze methode bij borstvoeding

Bespreek de invloed van anticonceptie op de borstvoeding of het kind:

- Combinatiepreparaten:
 - mogelijk enig nadelig effect op de hoeveelheid borstvoeding (adviseer bij teruglopen van de borstvoeding op verzoek te blijven voeden)
 - waarschijnlijk geen invloed op de groei van het kind
- Methodes met alleen progestageen (inclusief hormoonspiraal): waarschijnlijk geen invloed
- Koperspiraal: geen invloed

Lactatie-amenorroemethode (LAM)

Naast de gebruikelijke methodes kan bij borstvoeding de LAM een optie zijn.

Voorwaarden voor betrouwbare toepassing:

- het kind krijgt volledige borstvoeding en geen bijvoeding
- moeder heeft nog niet gemenstrueerd na de bevalling
- toepassing tot maximaal 6 maanden na de bevalling

Adviseer eventueel een condoom als het stel extra bescherming wenst.

Aanbevolen moment van starten

Bespreek het aanbevolen moment van starten met anticonceptie post partum (zie [tabel 17](#)).

Bij wens voor een spiraal

- Het risico op uterusperforatie is verhoogd zolang de vrouw borstvoeding geeft. Het absolute risico neemt toe van 1 naar 6 per 1000 inserties.
- Weeg de voor- en nadelen van vroegere plaatsing (> 6 weken post partum) en plaatsing na stoppen borstvoeding tegen elkaar af.

Toelichting uterusperforatie

- Symptomen: vaak asymptomatisch en niet opgemerkt bij plaatsing. Belangrijkste aanwijzing voor perforatie: afwezigheid van draadjes bij controle na 6 weken of klachten, zoals aanhoudende pijn in onderbuik, koorts en vaginaal bloedverlies. Perforatie kan worden vastgesteld met een transvaginale echo.
- Behandeling: verwijzing naar de gynaecoloog (zo nodig operatief dient de spiraal uit de buikholte verwijderd te worden en de perforatie gedicht te worden).

Tabel 17 Aanbevolen moment van starten met anticonceptie post partum

Methodie	Borstvoeding	Geen borstvoeding	Aanvullende maatregelen
LAM	Direct (bij volledige borstvoeding)	Niet van toepassing	Zie bovenstaande tekst
Combinatiepreparaten	> 6 weken	> 3 weken (> 6 weken bij risicofactoren voor VTE, zoals obesitas of lichamelijke inactiviteit)	Bij start < 4 weken post partum: meteen betrouwbaar Latere start: eerste 7 dagen condoom*
Pil met alleen progestageen	> 3 weken	> 3 weken	
Implantatiestaafje	> 4 weken	> 3 weken	
Prikkpil	> 6 weken	> 3 weken	Alleen bij start < 18 dagen (i.m. prikkpil) of 5 dagen (s.c.) meteen betrouwbaar Latere start: 1e 14 dagen condoom*
Hormoon- en koperspiraal	> 6 weken. Bespreek het verhoogde risico op uterusperforatie Weeg voor- en nadelen van vroegere plaatsing en plaatsing of stoppen borstvoeding tegen elkaar af	> 6 weken	Sluit zwangerschap uit

* Bron: SmPC-teksten [23](#)

Zie ook: Detail nr. 46 Post partum

Vrouwen met een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom


Beleid anticonceptie

Tot 25 jaar is er geen reden om hormonale anticonceptie af te raden.

Bespreek met vrouwen ≥ 25 jaar de (mogelijke) invloed van hormonale anticonceptie op het risico op mammacarcinoom:

- tussen 25-35 jaar geldt daarom een voorkeur voor niet-hormonale methodes (relatieve contra-indicatie voor hormonale anticonceptie)
- bij leeftijd ≥ 35 jaar geldt vanwege het toenemende uitgangrisico een absolute contra-indicatie voor hormonale anticonceptie

Indien de vrouw een sterke voorkeur voor hormonale anticonceptie blijft houden: maak met de vrouw een keuze op basis van een afweging van:

- 
- de voordelen: effectieve anticonceptie, bij gebruik van combinatiepreparaat bescherming tegen het ontstaan van ovariumcarcinoom (minder relevant als de vrouw preventieve adnexextirpatie overweegt)
 - nadeel: mogelijk toename van het al verhoogde risico op mammacarcinoom, vooral bij langere (> 5 jaar) gebruiksduur (het risico daalt na stoppen geleidelijk tot het verhoogde uitgangsniveau)

Belaste familieanamnese

Van een belaste familieanamnese is bijvoorbeeld sprake bij:

- een eerste- of tweedegraads familielid met BRCA1/2-mutatie, of
- een eerstegraads familielid met mammacarcinoom < 40 jaar, of
- een eerstegraads familielid met bilateraal mammacarcinoom < 50 jaar

Zie voor meer voorbeelden de [NHG-Standaard Borstkanker](#).

Zie ook: Detail nr. 47 Vrouwen met een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom

Gebruik teratogene medicatie

Bij gebruik teratogene medicatie, zoals isotretinoïne en valproïnezuur, geldt een zwangerschapspreventieprogramma:


- Adviseer gebruik van ≥ 1 betrouwbare anticonceptiemethode waarvan de betrouwbaarheid niet afhankelijk is van therapietrouw, zoals een spiraal of implantatiestaafje. Alternatief: 2 elkaar aanvullende vormen van anticonceptie waarvan de betrouwbaarheid wel afhankelijk is van therapietrouw, zoals een combinatiepreparaat in combinatie met een condoom.
- Raad methodes die rekening houden met vruchtbare dagen af (absolute contra-indicatie).
- Benadruk extra het belang van juist gebruik en het beleid bij vergeten van de methode (zie [Beleid bij vergeten anticonceptie](#) en [Beleid noodanticonceptie](#)).
- Bij gebruik van isotretinoïne geldt het advies vanaf 1 maand voor de start tot 1 maand na het staken van de behandeling (zie de [NHG-Standaard Acne](#)).

Zie ook: Detail nr. 48 Gebruik teratogene medicatie

De overgang

De overgang

Hormonale anticonceptie (inclusief hormoonspiraal)

- 
- Het algemene advies is om op de leeftijd van 52 jaar te stoppen met anticonceptie. Dit advies is gebaseerd op onderstaande overwegingen:
 - bij gebruik van hormonale anticonceptie is de menopauze niet vast te stellen
 - de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen de menopauze bereiken is 50 tot 51 jaar (SD ± 4 tot 5 jaar)
 - de kans op zwangerschap wordt daarom vanaf de leeftijd van 52 jaar geacht zeer klein (maar niet 0) te zijn
 - bij onzekerheid kan de vrouw eventueel tijdelijk een condoom gebruiken
 - het absolute risico op VTE, ischemische HVZ en mammacarcinoom neemt toe naarmate de vrouw ouder is (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, ernstige bijwerkingen](#))
 - Maak samenwerkingsafspraken met de apotheker wie wanneer dit advies geeft (zie [Consultatie en verwijzing](#) en [Samenwerking](#)).

Niet-hormonale anticonceptie (inclusief koperspiraal)

Adviseer bij gebruik van niet-hormonale anticonceptiemethodes deze een jaar na de laatste menstruatie te staken.

Gebruikstermijn spiralen rond de overgang

Spiralen geplaatst op de leeftijd van 45 jaar kunnen tot na de menopauze (52 jaar) in situ blijven; voor T-vormige koperspiralen geldt dit bij plaatsing vanaf het 40e jaar.

Beleid bij overgangsklachten

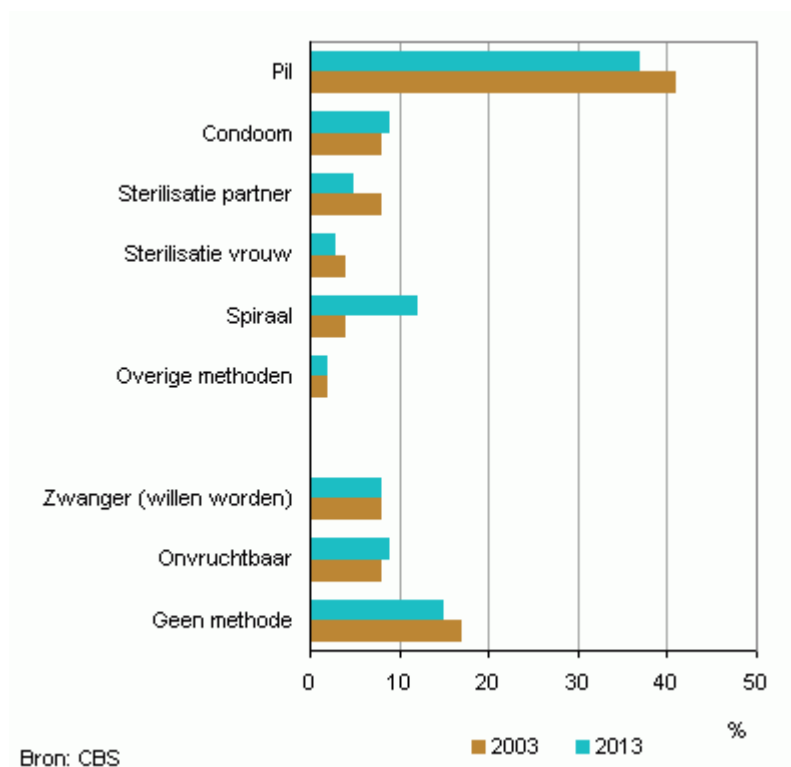
- Behandel overgangsklachten, zoals cyclusstoornissen, vasomotorische of urogenitale klachten volgens de [NHG-Standaard De overgang](#).
- Het continueren van hormonale anticonceptie (combinatiepreparaten) na de leeftijd van 52 jaar voor overgangsklachten alleen wordt ontraden. Bij keuze voor behandeling van overgangsklachten heeft hormoontherapie naar verwachting een gunstiger veiligheidsprofiel dan hormonale anticonceptie.

Zie ook: Detail nr. 49 De overgang

Detail nr. 1 Gebruik anticonceptie

Gebruik anticonceptie


In 2013 gebruikte ruim 70% van de vrouwen met een relatie anticonceptie. Daarnaast was 10% zwanger of wilde zwanger worden, was 8% onvruchtbaar, en gebruikte 9% om andere redenen geen anticonceptie. De pil was de meest gebruikte methode (37%) (zie [figuur 1](#)).



Figuur 1. Gebruik anticonceptie in 2003 en 2013.

Jonge vrouwen en hun partners kiezen relatief vaak voor de combinatie pil en condoom. Het merendeel van de vrouwen met een spiraal heeft een hormoonspiraal. Het percentage gesteriliseerde mannen is ongeveer 2 keer zo hoog als het percentage gesteriliseerde vrouwen.

Vrouwen met een Turkse of Marokkaanse achtergrond gebruiken minder vaak anticonceptie dan autochtone vrouwen. De gekozen methode verschilt weinig tussen autochtone vrouwen en vrouwen met een niet-Westerse achtergrond. Alleen sterilisatie van de man komt nauwelijks voor bij mensen van Turkse of Marokkaanse afkomst, en ook de combinatie van pil en condoom wordt minder vaak gebruikt. De koperspiraal wordt juist vaker gebruikt. Gelovige vrouwen gebruiken minder vaak anticonceptie dan niet-gelovige vrouwen. Net als bij vrouwen met een niet-Westerse achtergrond is bij gelovigen de combinatie van pil en condoom minder populair. Daarnaast gebruiken gelovige vrouwen minder vaak een hormoonspiraal of prikpil dan niet-gelovige



vrouwen. [1](#) Anticonceptiemethodes die rekening houden met vruchtbare dagen, of coïtus interruptus (intravaginale penetratie van de penis met het voornemen om terug te trekken zodat de ejaculatie niet in de vagina plaatsvindt) zijn in dit onderzoek niet meegenomen.

Het aantal vrouwen dat hormonale anticonceptiva gebruikt daalt sinds 5 jaar. In 2015 gebruikten 480 per 1000 vrouwen in de vruchtbare levensfase hormonale anticonceptiva. In 2017 was dit afgenomen tot 430 per 1000: een daling van 8,5%. De afname doet zich voor bij alle leeftijden, maar is het sterkst bij vrouwen van 21 tot 31 jaar (daling 11,0%). Vooral het gebruik van orale anticonceptiva en de vaginale ring is afgenomen. Van de 1,7 miljoen gebruiksters van hormonale anticonceptiva gebruikten 1,2 miljoen de combinatiepil met levonorgestrel en ethinylestradiol. Het aantal verstrekkingen was in 2017 in vergelijking met 2015 7,5% minder. Het gebruik van overige orale anticonceptiva, die meer gezondheidsrisico's met zich meebrengen, is zelfs met 13,5% afgenomen. Ook het aantal verstrekkingen van de vaginale ring is in 2017 beduidend minder dan in 2015. Het gebruik van hormoonspiralen toonde juist de sterkste toename. [2](#)

Detail nr. 2 Ongeplande zwangerschap en gebruik morning-afterpil

Ongeplande zwangerschap en gebruik morning-afterpil

Rutgers verrichtte in 2017 vragenlijstonderzoek over de seksuele gezondheid van inwoners van Nederland met een leeftijd tussen 18 en 80 jaar. Er waren 17.000 respondenten. Uit dit onderzoek bleek dat 8% van de vrouwen van 18 tot en met 49 jaar het risico loopt op een ongeplande zwangerschap, omdat zij wel seksueel actief zijn, maar geen anticonceptie gebruiken, en niet zwanger was/wilden worden. Deze vrouwen hebben relatief vaak een islamitische of zeer christelijke achtergrond, met religieuze bezwaren tegen het gebruik van anticonceptie. Van alle zwangerschappen was 3% niet gepland en een 3e daarvan uiteindelijk ongewenst. Meer dan de helft van de stellen die ongepland zwanger raakte gebruikte geen anticonceptie, een 3e gebruikte wel anticonceptie, maar niet consequent, of er ging iets mis (condoom gescheurd, afgedegen of te laat omgedaan, pil vergeten). Van de mannen meldde 7% en van de vrouwen (niet noodzakelijkerwijs gekoppeld aan elkaar) 8% wel degelijk anticonceptie te hebben gebruikt, en toch ongewenst zwanger te zijn geworden. Een op de 20 vrouwen heeft in 2017 de morning-afterpil (MAP) gebruikt. Dit komt relatief het vaakst voor bij vrouwen in de leeftijd van 18-24 jaar (9% gebruikte de MAP in het afgelopen jaar), en vrouwen met een latrelatie (10%). [3](#)

Het aantal zwangerschapsafbrekingen (inclusief overtijdbehandelingen) ligt sinds 2011 rond de 30.000 per jaar. Een deel (11%) van de zwangerschapsonderbrekingen werd gedaan bij vrouwen die niet in Nederland woonden. Het abortuscijfer per 1000 in Nederland wonende vrouwen van 15 tot 44 jaar bedroeg in 2017 8,6. Ruim 80% van de zwangerschapsonderbrekingen vond plaats in het 1e trimester. Ongeveer een kwart van de zwangerschapsafbrekingen is geregistreerd als overtijdbehandeling (zwangerschapsonderbreking in de periode tot 16 dagen 'overtijd'). Relatief werden de meeste zwangerschapsafbrekingen verricht bij vrouwen van 25 tot 30 jaar. Het aantal zwangerschappen bij tieners vertoont sinds 2002 een dalende lijn. Er waren 68 zwangerschapsonderbrekingen bij vrouwen < 15 jaar en 2590 bij vrouwen van 15 tot 19 jaar. De helft van de vrouwen die een zwangerschapsonderbreking onderging had al kinderen, en een 3e had al eerder een zwangerschapsonderbreking ondergaan (een kwart had 1 zwangerschapsonderbreking ondergaan en 12% ≥ 2). Van de zwangerschapsonderbrekingen vond > 90% plaats in een abortuskliniek, < 10% in het ziekenhuis. Bijna 2/3e van de vrouwen werd door hun huisarts verwezen. Van deze vrouwen verliet 2/3e de abortuskliniek of ziekenhuis met een anticonceptieadvies, bijna 1/3e kreeg het advies hierover contact op te nemen met de huisarts. Dit laatste percentage is toegenomen ten opzichte van vorige jaren. De oorzaak is niet bekend. [4](#)

Detail nr. 3 Sterilisatie vrouw

Sterilisatie

De meest voorkomende sterilisatietechnieken bij de vrouw in Nederland zijn: plaatsing van clips, elektrocoagulatie en tubectomie. Plaatsing van clips zorgt voor een directe afsluiting van de tuba, bij elektrocoagulatie wordt een deel van de tuba dichtgeschroeid en bij tubectomie wordt de gehele tuba verwijderd, inclusief het fimbriëel uiteinde en exclusief het intramuraal deel. Er zijn aanwijzingen dat na tubectomie het risico op ovariumcarcinoom afneemt. Wel is voor tubectomie in vergelijking met tuba-occlusie door clips of electrocoagulatie een extra insteekopening nodig, en is er mogelijk een licht verhoogd operatierisico. [8](#) De kans op ovariumcarcinoom is voor de meeste vrouwen laag (schatting 'lifetime'-prevalentie ongeveer 1%). [9](#) De absolute risicoreductie zal dus in het algemeen klein zijn.

Essure©, een hysteroscopische sterilisatietechniek, wordt vanwege mogelijke bijwerkingen niet meer toegepast in Nederland.

Detail nr. 4 Methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Methoden die rekening houden met vruchtbare dagen

Uitgangspunt van methoden die rekening houden met vruchtbare dagen is periodieke onthouding of gebruik van een barrièremethode in de periode van 7 dagen voor tot 1 tot 2 dagen na de ovulatie. [10](#)

De ovulatie kan worden berekend of vastgesteld door middel van:

- **Temperatuurmethode:** methode waarbij de basale lichaamstemperatuur de indicator is voor vruchtbare dagen. Temperatuurstijging tijdens ovulatie kan alleen achteraf worden vastgesteld. Wanneer er alleen coïtus plaatsvindt in de postovulatiefase en de temperatuur de enige indicator is, bedraagt de 'failure-rate' ongeveer 6,6%. [10](#) Apps, zoals Natural Cycles®, en microcomputers, zoals Ladycomp®, gebruiken deze methode (soms in combinatie met LH-meting in de urine).
- **Beoordeling van cervixslijm.** Tijdens ovulatie is het cervixslijm extra rekbaar en helder (methode van Billings).
- **Kalendermethode.** De vruchtbare periode wordt vastgesteld op basis van de kortste en langste cyclusduur van de voorgaande 12 cycli. De Standaard Dagen Methode® is een vereenvoudigde kalendermethode: bij een reguliere cyclus van 26-32 dagen wordt onthouding geadviseerd van dag 8 tot 19.
- **Symptothermale methode.** Combinatie van diverse indicatoren: temperatuur, beoordeling cervixslijm en kalendermethode (bijvoorbeeld Sensiplan®).

Detail nr. 5 Algemene uitgangspunten

Verschillen in kennis en opvattingen

Opvattingen en kennis over anticonceptie bij patiënten lopen sterk uiteen. De website huisarts-migrant van Pharos (zie <https://www.huisarts-migrant.nl/anticonceptie-2/>) biedt huisartsen, praktijkondersteuners en andere zorgverleners informatie over de zorg voor migranten en patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden. Belangrijk uitgangspunt voor de huisarts is om er niet bij voorbaat van uit te gaan dat de patiënt basiskennis over seksualiteit en anticonceptie heeft. De huisarts dient zich bewust te zijn van het feit dat soms angst bestaat om dingen rechtstreeks te vragen. Vrouwen verwachten vaak een lichamelijk onderzoek. Het niet uitvoeren hiervan kan opgevat worden als een gebrek aan deskundigheid. Het verdient daarom aanbeveling expliciet uit te leggen waarom een lichamelijk onderzoek niet altijd nodig is bij een anticonceptieconsult. Gebruik bij een taalbarrière geen informele tolk, maar maak gebruik van een tolktelefoon of een zorgconsulent met een niet-westerse achtergrond.

Voor het bespreken van de methodes is het nuttig als de huisarts rekening houdt met de mogelijkheid dat vrouwen van niet-westerse afkomst, met name moslima's, waarde kunnen hechten aan maandelijks bloedverlies. Volgens de islam is een menstruerende vrouw onrein en zij is dan vrijgesteld van religieuze verplichtingen. Een man mag geen seksueel contact hebben met een vrouw die bloedt, overigens ook niet bij spotting. Het uitblijven van maandelijks bloedverlies kan bezwaar opleveren vanwege de angst dat door het niet maandelijks reinigen van het lichaam zich bloed ophoopt, en dat dat lichamelijke klachten of ziekte veroorzaakt. Ook kan het ontbreken van de maandelijkse periode van rust een bezwaar opleveren. Daarom gaat de voorkeur meestal niet uit naar een hormoonspiraal. Het al dan niet bestaan van de wens tot het behoud van de menstruatie, en welke anticonceptiemethodes in dat geval geschikt zijn, komt bij het volgen van de aanbevelingen in deze standaard in principe vanzelf aan de orde bij de anamnese en bij het bespreken van de methodes.

Informereren naar anticonceptiewens

De aanbeveling is gebaseerd op de ervaring van de werkgroep dat vooral adolescenten vaak vanwege menstruatieklasten vragen om de pil, maar dat de onderliggende reden toch anticonceptie is. De huisarts kan dit door daar actief naar te informeren bespreekbaar maken.

Detail nr. 6 Contra-indicaties hormonale methodes (ook van toepassing op hormoonspiraal)

Contra-indicaties combinatiepreparaten algemeen

Bij (verhoogd risico op) VTE

Trombofilie

Hiervoor geldt een absolute contra-indicatie. Hoewel mede afhankelijk van de aard van de trombofilie en de familieanamnese, is het VTE-risico bij pilgebruiksters met alle vormen van trombofilie sterk verhoogd ten opzichte van pilgebruiksters zonder trombofilie (zie [tabel 2](#)).

Familieanamnese VTE

Hiervoor geldt een relatieve contra-indicatie, waarbij op grond van het aantal aangedane familieleden en andere risicofactoren, zoals leeftijd, roken en overgewicht, een afweging gemaakt moet worden. Uit een meta-analyse, die ook de bron is voor [tabel 2](#), blijkt dat bij vrouwen zonder trombofiliedefect, maar met een positieve eerstegraads familieanamnese voor VTE het risico op VTE 2 keer zo hoog is als bij vrouwen zonder positieve familieanamnese (RR 2,2; 95%-BI 1,9 tot 2,6). Dit risico loopt verder op naarmate er meerdere familieleden zijn aangedaan. Mogelijk zijn nog niet-ontdekte genetische trombofiliedefecten verantwoordelijk voor deze risicotename. Het aantal vrouwen dat pilgebruik zou moeten vermijden om 1 diagnose VTE te voorkomen is echter duidelijk lager dan bij vrouwen met aangetoonde trombofiliedefecten. [11](#) [12](#) [13](#) De NHG-Standaard kijkt op dit punt af van de aanbeveling van de WHO, die in het algemeen geen belemmering ziet voor combinatiepreparaten bij een positieve familieanamnese voor VTE.

Tabel 2 Risico op VTE bij pilgebruik naar soort trombofiliedefect en familieanamnese voor trombofilie of VTE

Situatie pilgebruikster	Familieanamnese	Risico op VTE per jaar pilgebruik, %	Aantal vrouwen dat pilgebruik moet vermijden om 1 geval van VTE te voorkomen
Vrouw met antitrombine, proteïne-C- of proteïne-S-deficiëntie	vrouwelijke familieleden met deficiëntie	4,3	28
	vrouwelijke familieleden zonder deficiëntie	0,7	niet berekend
Vrouwen met factor V Leiden or prothrombine-20210A-mutatie, en:	vrouwelijke familieleden met de mutatie	0,5	333
	vrouwelijke familieleden zonder de mutatie	0,2	niet berekend
Vrouw zonder bekend trombofiliedefect	geen VTE bij eerstegraads familie	0,04	3333
	wel VTE bij eerstegraads familie	0,08	1667

Gemaakt op basis van de tabel in de Richtlijn Antitrombotisch beleid, NIV, 2015.

Bij (verhoogd risico op) ischemische hart- vaatziekten

HVZ

Huidige ischemische HVZ en HVZ in de voorgeschiedenis geldt als absolute contra-indicatie. [14](#)

Roken

Roken door vrouwen ≥ 35 jaar geldt als absolute contra-indicatie, omdat:

- Uit observationeel onderzoek blijkt dat het risico op ischemische HVZ bij pilgebruiksters door roken toeneemt; in een meta-analyse van 19 patiënt-controleonderzoeken en 4 cohortonderzoeken wordt een oddsratio voor rokende pilgebruiksters ten opzichte van niet-rokende niet-pilgebruiksters berekend van 9,52 (95%-BI 5,41 tot 16,72). [15](#) Hoewel de kwaliteit van dit bewijs door de observationele onderzoeksopzet laag is, ligt het voor de hand dat roken een extra toename van het risico op HVZ geeft bij pilgebruiksters. Het is tenslotte een bekende risicofactor voor HVZ (zie de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#)). Vooral ≥ 35 jaar stijgt de incidentie van HVZ bij vrouwen en daarom acht de werkgroep de risicotename door roken vanaf die leeftijd relevant genoeg voor een absolute contra-indicatie. [16](#)
- Er is beperkt bewijs, ook van lage kwaliteit, dat vooral het roken van > 15 sigaretten per dag invloed heeft op het risico op HVZ. Uit een genest patiënt-controleonderzoek blijkt bijvoorbeeld dat pilgebruiksters die ≥ 15 sigaretten per dag roken ten opzichte van niet-pilgebruiksters die niet roken een relatief risico op myocardinfarct hebben van maar liefst 20,8 (95%-BI 5,2 tot 83,1), in vergelijking met een relatief risico van 3,5 (95%-BI 1,3 tot 9,5) voor pilgebruiksters die < 15 sigaretten per dag roken. [17](#) Dit onderzoek is ook geïnccludeerd in bovenstaande systematische review van Khader, maar daarin werd niet onderzocht wat de invloed van het aantal sigaretten per dag was. De werkgroep vindt de risicotename ook bij roken < 15 sigaretten relevant genoeg voor een contra-indicatie, en wijkt in die zin af van de aanbeveling van de WHO, die alleen voor vrouwen ≥ 35 jaar die ≥ 15 sigaretten per dag roken een absolute contra-indicatie adviseert.

Diabetes mellitus

Voor vrouwen met diabetes mellitus die slecht gereguleerd is, of met micro- of macrovasculaire complicaties, of die al > 20 jaar bestaat, geldt een absolute contra-indicatie. Aangenomen wordt dat vrouwen in deze situaties een aanzienlijk verhoogd risico hebben op ischemische HVZ, hoewel een cochrane review van 4 RCT's naar de invloed van onder andere combinatiepreparaten op diabetes mellitus type 1 en 2 (glucosewaarden, micro- en macrovasculaire complicaties) vanwege matige kwaliteit (korte follow-upduur, gesponsord door farmaceutische industrie of gebruik van secundaire uitkomstmaten) het niet toeliet om betrouwbare conclusie te trekken. [18](#)

Meerdere risicofactoren voor ischemische HVZ

Hiervoor geldt afhankelijk van de hoogte van het ingeschatte risico een absolute of relatieve contra-indicatie. Dit wijkt enigszins af van de aanbeveling van de WHO. Deze adviseert voor slecht gereguleerde hypertensie een absolute contra-indicatie, en voor goed gereguleerde hypertensie, of meerdere risicofactoren voor HVZ, een relatieve contra-indicatie. Deze aanbeveling komt voort uit beperkt bewijs dat het risico op HVZ bij gebruiksters van combinatiepreparaten met

hypertensie aanzienlijk groter is dan bij niet-pilgebruiksters zonder hypertensie. In een meta-analyse van 19 patiënt-controleonderzoeken en 4 cohortonderzoeken wordt bijvoorbeeld de oddsratio voor HVZ bij pilgebruiksters met hypertensie ten opzichte van niet-pilgebruiksters zonder hypertensie berekend op 9,30 (95%-BI 3,89 tot 22,23). Voor pilgebruiksters in het algemeen, zonder uitsplitsing naar wel/geen hypertensie, werd een oddsratio gevonden van 2,48 (95%-BI 1,91 tot 3,22). [14](#) [15](#) De invloed van overige risicofactoren is niet bekend. Het lijkt de werkgroep pragmatischer om het risico op HVZ in te schatten op basis van het volledige risicoprofiel en op basis daarvan te besluiten of gebruik van combinatiepreparaten verantwoord is.

Bij (verhoogd risico op) mammacarcinoom

Mammacarcinoom

Bij mammacarcinoom actueel of in de voorgeschiedenis geldt een absolute contra-indicatie voor hormonale anticonceptie. Dit sluit aan op de aanbeveling in de conceptrichtlijn Borstkanker van het NABON en de Nederlandse Internisten Vereniging (2019). De WHO maakt onderscheid tussen mammacarcinoom < 5 of > 5 jaar geleden, maar hiervoor lijkt geen bewijs te zijn. [14](#)

Dragerschap BRCA-genmutatie/belaste familieanamnese

Zie het detail bij het kader [Anticonceptie voor vrouwen met een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom](#).

Bij migraine met aura

De contra-indicatie bij migraine met aura wordt toegelicht in het onderstaande detail Contra-indicaties combinatiepreparaten bij migraine.

Na bariatrische chirurgie

Voor orale combinatiepreparaten na ingrepen die (mede) als doel hebben om malabsorptie van voedingsstoffen te bewerkstelligen, zoals een jejunio-ileale bypass en biliopancreatische omleiding, geldt een absolute contra-indicatie. Dit is strenger dan de aanbevelingen in een Amerikaanse CDC-richtlijn. Dit is een gelijksoortige richtlijn als die van de WHO. In de WHO-richtlijn staan geen aanbevelingen over de gevolgen van bariatrische chirurgie voor de keuze voor een anticonceptiemethode. Het CDC adviseert een relatieve contra-indicatie, vanwege het feit dat er geen bewijs is voor een verminderde opname van orale preparaten, en dus voor een verminderde betrouwbaarheid, maar dit op theoretische gronden wel goed mogelijk is. [19](#) De werkgroep vindt het voldoende voor de hand liggen dat de opname verminderd is, en neemt met een absolute contra-indicatie het zekere voor het onzekere.

Bij overgewicht/obesitas

Er geldt een relatieve contra-indicatie voor de pleister bij een BMI > 30, vanwege het risico op verminderde betrouwbaarheid. In een systematische review naar de invloed van obesitas op de betrouwbaarheid van combinatiepreparaten worden 2 onderzoeken van redelijke kwaliteit beschreven die hier aanwijzingen voor leveren. Een onderzoek (n = 3319) leverde aanwijzingen voor een verminderde betrouwbaarheid bij vrouwen met een lichaamsgewicht van ≥ 90 kg. Gedurende de follow-up van 6 tot 13 cycli traden bij deelnemers met lichaamsgewicht ≥ 90 kg (3% van het totaal aantal deelnemers, n = 100) 5 zwangerschappen op en bij de deelnemers

met lichaamsgewicht < 90 kg (97% van het totaal aantal deelnemers, n = 2219) in totaal 10 zwangerschappen. Verdere analyse werd niet verricht. Een ander onderzoek (n = 1523) liet zien dat vanaf een BMI > 30 de betrouwbaarheid afnam (voor leeftijd en etniciteit gecorrigeerde relatieve risico op zwangerschap 8,8 (95%-BI 2,5 tot 30,5). In dit onderzoek hadden 152 vrouwen een BMI > 30. Er zijn geen aanwijzingen dat obesitas de betrouwbaarheid van orale combinatiepreparaten beïnvloedt. Er werden geen onderzoeken naar de betrouwbaarheid van de vaginale ring bij vrouwen met overgewicht gevonden. [20](#) De WHO adviseert voor de pleister overigens een relatieve contra-indicatie vanaf een lichaamsgewicht \geq 90 kg. [14](#) Een Britse richtlijn sluit hierop aan. [21](#) Het lichaamsgewicht geeft echter maar beperkte informatie over het bestaan van obesitas. Daarom is in deze standaard gekozen voor het afkappunt op basis van een BMI > 30, zoals gebruikt in 1 van de 2 onderzoeken.

Contra-indicaties methodes met alleen progestageen algemeen

Bij (verhoogd risico op) VTE

VTE in de voorgeschiedenis, trombofilie, positieve familieanamnese voor VTE

Voor de prikpil geldt een relatieve contra-indicatie. Dit wijkt af van de aanbeveling van de WHO, die in het algemeen geen bezwaar ziet voor gebruik in deze situaties, omdat zij beoordeelt dat er ten 1e geen consistent bewijs is dat methodes met progestageen het VTE-risico verhogen, en ten 2e is de risicotename voor zover die blijkt uit de inconsistente resultaten nog altijd veel minder groot dan met combinatiepreparaten. De overweging om toch een relatieve contra-indicatie voor de prikpil aan te wijzen is dat er na het verschijnen van het WHO-rapport meer aanwijzingen zijn gekomen voor de invloed van de prikpil op het VTE-risico bij gezonde vrouwen, en dat er daarnaast beperkt bewijs is dat de prikpil het VTE-risico verhoogt bij vrouwen met een reeds verhoogd VTE-risico (vrouwen met factor-V-Leidenmutatie, VTE in de voorgeschiedenis). Dit bewijs is er niet voor de overige methodes met alleen progestageen. [22](#)

Bij (verhoogd risico op) ischemische hart- vaatziekten

Actuele ischemische HVZ, of HVZ in de voorgeschiedenis

In aansluiting op de WHO gelden hier relatieve contra-indicaties voor de prikpil, en geldt in het algemeen geen belemmering voor de andere methodes met alleen progestageen. De WHO geeft als onderbouwing voor het door hen gemaakte onderscheid dat er voor de prikpil zorgen zijn over de invloed daarvan op oestrogeen- en HDL-spiegels in het bloed, en niet voor de andere methodes met alleen progestageen. Daarbij speelt dat deze effecten na het staken van de prikpil nog lange tijd kunnen aanhouden, terwijl dit niet geldt voor de andere methodes met alleen progestageen. [14](#)

Een verhoogd risico op ischemische HVZ

In analogie met de aanbeveling bij actuele ischemische HVZ geldt bij een verhoogd risico op ischemische HVZ, zoals bij roken en leeftijd \geq 35 jaar, diabetes mellitus (slecht gereguleerd, met complicaties, of > 20 jaar bestaand), meerdere risicofactoren voor HVZ, een relatieve contra-

indicatie voor de prikpil, en niet voor de andere methodes met alleen progestageen. [14](#) Deze aanbeveling is in lijn met de aanbevelingen voor combinatiepreparaten.

Bij (verhoogd risico op) mammacarcinoom

Mammacarcinoom

Bij mammacarcinoom actueel of in de voorgeschiedenis geldt een absolute contra-indicatie voor hormonale anticonceptie. Dit sluit aan op de aanbeveling in de concep richtlijn Borstkanker van het NABON en de Nederlandse Internisten Vereniging (2019). De WHO maakt onderscheid tussen mammacarcinoom < 5 of > 5 jaar geleden, maar hiervoor lijkt geen bewijs te zijn. [14](#)

Dragerschap BRCA-genmutatie/belaste familieanamnese mammacarcinoom

Zie het detail bij het kader [Anticonceptie voor vrouwen met een BRCA-genmutatie/belaste familieanamnese voor mammacarcinoom](#).

Na bariatrische chirurgie

Voor de pil met alleen progestageen geldt, net als voor orale combinatiepreparaten, een absolute contra-indicatie na ingrepen die (mede) als doel hebben om malabsorptie van voedingsstoffen te bewerkstelligen, zoals een jejunum-ileale bypass en biliopancreatiese omleiding. Dit is strenger dan de aanbevelingen in een Amerikaanse CDC-richtlijn. Dit is een gelijksoortige richtlijn als die van de WHO. In de WHO-richtlijn staan geen aanbevelingen over de gevolgen van bariatrische chirurgie voor de keuze voor een anticonceptiemethode. Zij adviseren een relatieve contra-indicatie, vanwege het feit dat er geen bewijs is voor een verminderde opname van orale preparaten, en dus voor een verminderde betrouwbaarheid, maar dit op theoretische gronden wel goed mogelijk is. [19](#) De werkgroep vindt het voldoende voor de hand liggen dat de opname verminderd is, en neemt met een absolute contra-indicatie het zekere voor het onzekere.

Bij obesitas

Er gelden geen contra-indicaties voor methodes met alleen progestageen. Voor het implantatiestaafje wijkt dit advies af van het advies in de SmPC-tekst om vanwege beperkte klinische ervaring met het gebruik door zwaardere vrouwen in het 3e jaar na insertie bij zwaardere vrouwen te overwegen het implantatiestaafje eerder te vervangen. [23](#) Reden om niet bij de SmPC-tekst aan te sluiten is dat er geen bewijs is voor een verminderde betrouwbaarheid bij overgewicht. In een systematische review waarin de invloed van obesitas op de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva werd onderzocht, werd slechts 1 prospectief cohortonderzoek (n = 1168) gevonden waarin het risico op zwangerschap bij het implantatiestaafje (etonogestrel 68 mg) werd vergeleken tussen vrouwen met een gezond gewicht (BMI 18,5-24,9), en vrouwen met overgewicht of obesitas (BMI \geq 25). De follow-up bedroeg 36 maanden. Er trad 1 zwangerschap op, gedurende 1377 vrouwjaren. Deze zwangerschap trad op bij een vrouw met een BMI van 30,7. [24](#) Ook de WHO en FSRH vinden dat er onvoldoende reden is voor een terughoudend advies bij vrouwen met overgewicht. [14](#) [21](#)

Over de pil met alleen progestageen zijn overigens in deze review geen onderzoeken gevonden; van de prikpil is alleen de subcutane variant beperkt onderzocht en er werd geen verhoogd risico op zwangerschap gevonden bij obesitas. De hormoonspiraal is onderzocht in een subanalyse van een trial (n = 1432) met 2 laaggedoseerde hormoonspiraalen. Het risico op zwangerschap na 1 en

na 3 jaar was bij een BMI < 30 gelijk aan dat van een BMI ≥ 30. [24](#)

Bij onverklaard vaginaal bloedverlies

Onverklaard vaginaal bloedverlies verdient nader onderzoek en is een absolute contra-indicatie voor alle methodes met alleen progestageen (continueren mag wel). Dit vanwege het maskerende effect dat onregelmatig bloedverlies dat bij deze methodes vaak optreedt hierop kan hebben. De NHG-Standaard is hierin strenger dan de WHO, die alleen voor de hormoonspiraal een absolute contra-indicatie adviseert, en voor de prikpil en het implantatiestaafje een relatieve contra-indicatie. [14](#)

Contra-indicaties combinatiepreparaten bij migraine

Voor vrouwen met migraine met aura die roken geldt voor combinatiepreparaten een absolute contra-indicatie. Voor niet-rokende vrouwen met migraine met aura geldt een relatieve contra-indicatie. Er is voor vrouwen met migraine zonder aura geen bezwaar tegen het gebruik van combinatiepreparaten. Op dit punt wijkt de standaard af van de aanbeveling van de WHO, die voor vrouwen met migraine met aura een absolute contra-indicatie adviseert, en voor vrouwen met migraine zonder aura ≥ 35 jaar een relatieve. De werkgroep vindt dat er onvoldoende onderbouwing is voor deze contra-indicaties. Enerzijds hebben patiënten met migraine weliswaar een verhoogd risico op een herseninfarct (zie de [NHG-Standaard Beroerte](#)). Waarschijnlijk is het risico op overige cardiovasculaire aandoeningen (hersenbloeding, myocardinfarct, mogelijk ook atriumfibrilleren en veneuze trombo-embolie) ook verhoogd. En de risico's zijn het hoogst voor vrouwen en bij migraine met aura. [25](#) [26](#) Anderzijds is voor het vaststellen of sprake moet zijn van een contra-indicatie voor combinatiepreparaten vooral van belang te weten hoeveel invloed gebruik daarvan heeft op dit verhoogde uitgangrisico. Hierover is vrijwel alleen onderzoek verricht over het risico op een herseninfarct. Uit de hierna besproken systematische review blijkt dat er onzekerheid bestaat over de invloed van pilgebruik op dit risico, vanwege het beperkte observationele onderzoek met beperkingen in de kwaliteit. In deze review werd de invloed van gebruik van combinatiepreparaten door vrouwen met migraine op het risico op een herseninfarct onderzocht. [27](#) Daarbij werd ook de invloed van oestrogeendosering en andere risicofactoren onderzocht. Er werden 15 observationele onderzoeken gevonden, waarvan 13 (deels geneste) patiënt-controleonderzoeken (4677 patiënten). Er werden geen RCT's gevonden.

Kwaliteit van bewijs

Hoewel de auteurs, met behulp van een scoringsinstrument voor observationeel onderzoek, de kwaliteit van de meerderheid van de ingesloten onderzoeken als goed beoordeelden, is als gevolg van de observationele opzet de kwaliteit van bewijs laag. Beperkend voor de kwaliteit van bewijs is ten 1e de manier waarop de diagnose migraine werd gesteld: in de helft van de onderzoeken gebeurde dit op basis van informatie van de patiënt over een diagnose van een arts, of over klachten die passen bij migraine. Ten 2e is er veel onzekerheid over de berekende oddsratio's doordat deze vaak gebaseerd zijn op een zeer klein aantal patiënten. Ten 3e werd in veel onderzoeken geen onderscheid gemaakt tussen migraine met en zonder aura, terwijl bekend is dat migraine met aura een sterkere invloed heeft op het risico op herseninfarct.

Resultaten

Risico migraine algemeen

De puntschatting voor de oddsratio (OR) voor het risico op herseninfarct bij vrouwen die combinatiepreparaten gebruiken varieerde in de onderzoeken van 2,08 tot 16,9. De auteurs melden dat de betrouwbaarheidsintervallen in het algemeen breed waren, maar vermelden deze niet in de systematische review. In 4 van de 7 onderzoeken waarin dit werd nagegaan werd gevonden dat migraine en het gebruik van combinatiepreparaten onafhankelijke risicofactoren voor een herseninfarct zijn. In de overige 3 onderzoeken waren of te weinig gegevens of werd dit niet aangetoond.

Invloed oestrogeendosering

In het algemeen werd in oudere onderzoeken een sterkere risicoverhoging gevonden dan in nieuwe onderzoeken. Dit kan een aanwijzing zijn dat hogere oestrogeendosering een grotere risicotename veroorzaakt. In het enige onderzoek waarin het risico op herseninfarct werd onderzocht als functie van de oestrogeendosering (50 microg of minder ethinylestradiol) wordt gemeld dat het risico hoger is bij een dosering van 50 microg, maar de kwantitatieve gegevens worden niet getoond. In de 3 onderzoeken waarin de invloed van oestrogeendosering onafhankelijk van migrainestatus werd onderzocht, werd (ook) gevonden dat het risico op een herseninfarct samenhangt met de oestrogeendosering (puntschattingen OR bij dosering ethinylestradiol 50 microg 2,9 tot 4,8; bij lagere dosering 1,6 tot 2,7; voor de pil met alleen progestageen 0,9 tot 1).

Risico migraine met aura

Slechts in 6 onderzoeken werd onderscheid gemaakt tussen migraine met en zonder aura. Alleen in het onderzoek van Champaloux 2017, [28](#) verreweg het grootste onderzoek dat ingesloten werd in de systematische review (patiënten n = 1884; controles n = 7536), werd het risico bij migraine met en zonder aura vergeleken. In vergelijking met niet-pilgebruiksters zonder migraine werd voor pilgebruiksters met migraine met aura een hoger risico gevonden (OR 6,1; 95%-BI 3,1 tot 12,1) dan voor niet-pilgebruiksters met migraine met aura (OR 2,7; 95%-BI 1,9 tot 3,7). Voor pilgebruiksters met migraine zonder aura bedroeg de OR 1,8 (95%-BI 1,1 tot 2,9) en voor niet-pilgebruiksters met migraine zonder aura 2,2 (95%-BI 1,9 tot 2,7). Het aantal patiënten en controles per groep was echter zo klein (in meerdere groepen < 30) dat de berekeningen mogelijk niet betrouwbaar zijn.

Invloed risicofactoren

In 3 van de 4 onderzoeken waarin werd gekeken naar de invloed van roken op het risico op een herseninfarct bij vrouwen met migraine die combinatiepreparaten gebruiken, werd een negatieve invloed hiervan gevonden. In een onderzoek bedroeg de OR 34,4 (95%-BI 3,3 tot 361) ten opzichte van vrouwen met migraine die geen combinatiepreparaten gebruikten en ook niet rookten. Ook hier geldt de beperking van het lage aantal patiënten (slechts 9). In een ander onderzoek bedroeg de OR ten opzichte van deze groep 7,1 (95%-BI 1,4 tot 73,7). Ten opzichte van vrouwen zonder migraine die niet rookten en geen combinatiepreparaten gebruikten, bedroeg de OR 10,0 (95%-BI 1,4 tot 73,7).

Conclusie

In de WHO-richtlijn wordt migraine met aura aangemerkt als een absolute contra-indicatie voor pilgebruik in verband met een verhoogd risico op een herseninfarct. De wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is echter afkomstig uit patiënt-controleonderzoeken met aanzienlijke beperkingen. Mogelijk verhoogt vooral de combinatie roken en pilgebruik het risico op een herseninfarct bij vrouwen met migraine met aura. Bij rokende vrouwen met migraine met aura ligt in de 1e plaats een stoppen-met-rokenadvies voor de hand. Ook aan niet-rokende vrouwen met migraine met aura worden expliciet ook andere anticonceptiemethoden in overweging gegeven, zoals een koper- of hormoonspiraal of methoden met alleen progestageen. Tegen gebruik van de pil bij vrouwen met migraine zonder aura is geen bezwaar.

Contra-indicaties door geneesmiddelinteracties

Er gelden interacties tussen hormonale anticonceptiemethodes en leverenzyminducerende medicatie en lamotrigine. De adviezen in deze standaard sluiten grotendeels aan op de Britse [FRSH-richtlijn](#) over interacties tussen anticonceptiva en geneesmiddelen, de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) over epilepsie en anti-epileptica, en de aanbevelingen van de KNMP. [29](#) [30](#) [31](#)

Anti-epileptica, met uitzondering van lamotrigine

Er geldt een absolute contra-indicatie voor alle hormonale anticonceptiemethodes, met uitzondering van de hormoonspiraal. Voor de prikpil geldt een relatieve contra-indicatie. Met betrekking tot anti-epileptica verschillen de adviezen van enerzijds de KNMP en de FSRH-richtlijn met die van de NVN. In de NVN-richtlijn, die op haar beurt de Britse NICE-richtlijn over epilepsie als uitgangspunt heeft gebruikt, wordt de prikpil niet actief aanbevolen, omdat ervan uit wordt gegaan dat de werking verminderd is, hoewel wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt. Voor vrouwen die sterke voorkeur hebben voor de prikpil wordt als optie genoemd om deze met kortere intervallen te herhalen, bijvoorbeeld al na 8 tot 10 weken. [30](#) In de FSRH-richtlijn, en door de KNMP, wordt de prikpil, zonder dit expliciet te onderbouwen, als veilig beoordeeld. [29](#) Er is dus een discrepantie tussen de diverse richtlijnen over de veiligheid van de prikpil. De werkgroep vindt de onzekerheid die hierover bestaat voldoende reden om vrouwen die een anticonceptiemethode moeten kiezen hierover te informeren en een voorkeur uit te spreken voor een andere anticonceptiemethode.

Bij anti-epilepticagebruik geldt de (laatste) mogelijkheid om in het geval dat de interactie niet te vermijden is, en de vrouw een sterke voorkeur heeft voor combinatiepreparaten, om een dubbele dosis te gebruiken, bijvoorbeeld twee pillen met 30 microg ethinylestradiol of een pil met 20 microg te combineren met een pil met 30 microg ethinylestradiol. Omdat ook dan geen volledige zekerheid te geven is over de betrouwbaarheid geldt de overweging om daarbij een condoom te gebruiken, en de methode zonder stopweek toe te passen. De veiligheid van dit beleid is echter niet bekend. De FSRH oppert deze mogelijkheid voor alle leverenzyminducerende geneesmiddelen, maar in deze standaard geldt deze optie alleen bij gebruik van anti-epileptica. De reden daarvoor is dat er voor een aantal andere leverenzyminducerende geneesmiddelen, zoals bepaalde antiretrovirale middelen (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir) in combinatie met hormonale anticonceptiva geldt dat er ook een risico op verergering van bijwerkingen bestaat.


Overige leverenzyminducerende medicatie

Er geldt een absolute contra-indicatie voor alle hormonale anticonceptiemethodes, met uitzondering van de hormoonspiraal en prikpil, vanwege een risico op verminderde betrouwbaarheid. Voor een aantal geneesmiddelen, zoals proteaseremmers, is er ook een groter risico op bijwerkingen. [31](#)

Lamotrigine

Er geldt een relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten en de pil met alleen progestageen.

- Combinatiepreparaten veroorzaken een afname van de concentratie van lamotrigine in het bloed, waardoor de effectiviteit van lamotrigine afneemt. Tijdens de stopweek neemt de concentratie van lamotrigine juist weer toe, met een groter risico op toxiciteit tot gevolg. [29](#) De voorkeur gaat uit naar andere methodes. Voor vrouwen met een sterke voorkeur voor combinatiepreparaten is gebruik zonder stopweek de enige optie. Dit is echter meestal geen goed alternatief, omdat dit de meeste vrouwen vanwege doorbraakbloedingen niet lukt. [31](#) In alle gevallen dient voorafgaand aan de start overleg plaats te vinden met de behandelend neuroloog, over extra monitoring van de lamotriginespiegel en bijwerkingen van lamotrigine. [30](#)
- De pil met alleen progestageen zorgt mogelijk voor een stijging van de concentratie van lamotrigine in het bloed, maar hiervoor ontbreekt concreet bewijs. [29](#) Uit voorzorg gaat ook hier de voorkeur dus uit naar andere methodes, zoals spiralen of een implantatiestaafje. Bij sterke voorkeur van de vrouw voor de pil met alleen progestageen geldt de aanbeveling om voorafgaand aan de start te overleggen met de behandelend neuroloog over extra monitoring van de lamotriginespiegel en bijwerkingen. [30](#)



Detail nr. 7 Contra-indicaties spiralen (ook van toepassing op hormoonspiraal)

Contra-indicaties spiralen

Contra-indicaties sluiten aan op de aanbevelingen van de WHO. [14](#) Voor hormoonspiralen gelden aanvullende contra-indicaties. Zie hiervoor de details over [contra-indicaties bij hormonale anticonceptie](#).

Om te bepalen of een vormafwijking of myoom daadwerkelijk beperkingen oplevert voor de plaatsingsmogelijkheid zou de huisarts eventueel een echo-onderzoek en advies van de gynaecoloog kunnen vragen.



Detail nr. 8 Contra-indicaties sterilisatie

Contra-indicaties sterilisatie

De genoemde aspecten sluiten globaal aan op de richtlijn Sterilisatie van de vrouw van de NVOG en de Leidraad Vasectomie van de NVU. [8 32](#) De NVU-Leidraad noemt kinderloosheid, een jonge leeftijd van betrokkenen, ernstige ziekte van de partner, het niet hebben van een relatie en orchialgie als relatieve contra-indicaties. Er zijn geen absolute contra-indicaties, maar er zijn wel factoren die het risico op complicaties verhogen. Deze worden niet benoemd in de Leidraad, maar denkbaar is dat eerdere chirurgie in het scrotum de ingreep bemoeilijkt en het risico op complicaties dus verhoogt. De NVOG-richtlijn benoemt geen contra-indicaties van sterilisatie. Wel wordt aanbevolen om in de counseling aandacht te besteden aan factoren die het risico op complicaties van de ingreep verhogen. Complicaties van laparoscopische sterilisatie komen voor bij 1-3,5% van de vrouwen. De kans op complicaties is significant verhoogd bij vrouwen met diabetes mellitus, overgewicht, of een voorgeschiedenis met abdominale of bekkenchirurgie. [33](#)



Detail nr. 9 Contra-indicaties methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Contra-indicaties methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

De genoemde aspecten sluiten aan op een Britse richtlijn over toepassing van deze methoden. [10](#) In deze richtlijn staat 'groot gezondheidsrisico van zwangerschap' als contra-indicatie vermeld, maar deze is voor de standaard breder getrokken. Grote ingeschatte gevolgen van ongeplande zwangerschap, in het algemeen, zijn reden om deze en overige minder betrouwbare methodes af te raden.

Detail nr. 10 Overgewicht/obesitas

Lichamelijk onderzoek bij start hormonale anticonceptie

De aanbeveling om bij de start met hormonale anticonceptie bij vermoeden van overgewicht het lichaamsgewicht te bepalen, en bij bekende cardiovasculaire risicofactoren de bloeddruk te meten, is gebaseerd op het feit dat deze makkelijk te controleren parameters een rol spelen bij de afweging van het risico op VTE en ischemische HVZ en dus bij de keuze van de anticonceptiemethode. Daarnaast is bekend dat combinatiepreparaten zelf ook enige invloed hebben op de bloeddruk. In een prospectief observationeel onderzoek in Nederland bij vrouwen die met hormonale anticonceptie startten nam de bloeddruk bijvoorbeeld een beetje, maar significant, toe (systolisch gemiddeld met 2,9 mmHg) en na het staken nam deze weer in dezelfde mate af (kwaliteit van bewijs: laag). [14](#) [34](#) Deze toename kan bij vrouwen met reeds verhoogde bloeddrukwaarden relevant zijn.

De reden dat ook bij vrouwen met pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis bloeddrukmeting wordt aanbevolen is dat er aanwijzingen zijn dat bij deze vrouwen relatief vaak hypertensie (en diabetes) voorkomt (zie de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#)).



Detail nr. 11 Testen op trombofilie

Nut testen op trombofilie

Deze aanbeveling sluit aan op het standpunt van de NIV dat de absolute risico's op VTE bij pilgebruik het routinematig testen op trombofilie voor het kunnen maken van een keuze uit de anticonceptiemiddelen niet rechtvaardigen. In de situatie dat een vrouw een positieve familieanamnese voor trombofilie of voor VTE heeft, is al bekend dat haar risico op VTE verhoogd is en dat het beter is om niet voor combinatiepreparaten te kiezen. Het testen op trombofilie heeft dus voor de keuze voor een anticonceptiemethode weinig nut. [13](#)

Detail nr. 12 Voorkeuren methodes bij jonge vrouwen

Voorkeuren methodes bij jonge vrouwen

Er is geen wetenschappelijk bewijs op grond waarvan het mogelijk is om aanbevelingen te geven over voorkeursanticonceptiemethodes per levensfase. In een cochrane review naar de betrouwbaarheid van anticonceptiemethodes bij vrouwen ≤ 25 jaar en de mate waarin zij de methode continueren, wordt onvoldoende bewijs gevonden om een voorkeur uit te kunnen spreken voor een bepaalde methode. [35](#) Er geldt geen bezwaar tegen het plaatsen van een spiraal bij een nullipara. Uit de productinformatie (SmPC-tekst) van de verschillende anticonceptiemethodes blijkt geen bezwaar tegen toepassing op jonge leeftijd. De fabrikant van de pil met alleen progestageen meldt wel dat bij vrouwen < 18 jaar de veiligheid en effectiviteit niet zijn vastgesteld. Ten aanzien van de prikpil zijn er vraagtekens bij het gebruik door vrouwen < 18 jaar in verband met het mogelijke effect op de botdichtheid (zie onderstaand detail Afname botdichtheid door de prikpil).

Afname botdichtheid door de prikpil

Volgens de productinformatie van de fabrikant veroorzaakt de prikpil verlies van botdichtheid. Naarmate de gebruiksduur langer is, is het verlies sterker. De botdichtheid lijkt weer toe te nemen als de prikpil wordt gestaakt. Er zijn ook osteoporotische fracturen gemeld als bijwerking, maar onduidelijk is of deze daadwerkelijk toegeschreven kunnen worden aan de prikpil. Op basis van gegevens van een cohort gebruiksters van de prikpil ($n = 41.876$) uit de General Practice Research Database, met een maximale follow-up van 15 jaar blijkt dat het risico op fracturen bij prikpilgebruiksters voor en na het gebruik verhoogd is in vergelijking met niet-gebruiksters, maar dat prikpilgebruik het risico niet verder verhoogt. Dit onderzoek levert geen informatie over een eventueel verhoogde kans op fracturen bij voormalig prikpilgebruiksters op latere leeftijd. De fabrikant geeft aan dat gebruik van de prikpil bij adolescenten alleen is geïndiceerd wanneer andere anticonceptiemethoden ongeschikt of onacceptabel worden geacht, vanwege de onbekende langetermijneffecten van botverlies tijdens de kritieke periode voor botgroei. Daarnaast adviseert de fabrikant om ook bij vrouwen van andere leeftijden die langdurig de prikpil gebruiken een inschatting te maken van het risico ten opzichte van de voordelen, omdat verlies van botmineraaldichtheid kan optreden bij vrouwen van alle leeftijden. [23](#) In een cochrane review (13 onderzoeken) naar de invloed van hormonale anticonceptie op fractuurrisico werden geen onderzoeken gevonden met fractuurrisico als uitkomstmaat. [36](#)

Detail nr. 13 Betrouwbaarheid methodes

Betrouwbaarheid anticonceptie

Bewijs alle methodes

De review van Trussel biedt geaggregeerde informatie over de betrouwbaarheid van de verschillende anticonceptiemethoden. De auteurs schatten op basis van review van de literatuur de kans op zwangerschap voor elke methode bij geheel correcte toepassing ('perfect use') in. Zij berekenden op basis van onderzoeksgegevens van de Amerikaanse National Survey of Family Growth de kans op zwangerschap voor elke methode bij toepassing zoals dat in de praktijk gebeurt ('typical use'). Zie [tabel 4](#) voor hun bevindingen. [37](#) De gegevens van Trussell over 'typical use' zijn overigens niet zonder meer te extrapoleren naar de Nederlandse situatie, omdat de gezondheidszorg in de Verenigde Staten minder goed beschikbaar is voor een groot deel van de bevolking. Het zou dus goed kunnen dat in de Verenigde Staten minder vrouwen adequate uitleg krijgen over het juiste gebruik van anticonceptie, en de methodes minder vaak correct toepassen dan Nederlandse vrouwen. Er zijn geen onderzoeken naar de betrouwbaarheid van anticonceptie bij 'typical use' in Nederland.

Tabel 4 Risico op zwangerschap in het 1e jaar van gebruik van alle anticonceptiemethoden bij perfect use en typical use in de Verenigde Staten [37](#)

Methode	Aantal vrouwen met ongewenste zwangerschap, 1e jaar van gebruik (% perfect use)	Aantal vrouwen met ongewenste zwangerschap 1e jaar van gebruik (% typical use)	Aantal vrouwen die methode gebruiken na 1 jaar (%)
Combinatiepil en pil met alleen progestageen	0,3	9	67
Pleister	0,3	9	67
Vaginale ring	0,3	9	67
Implantatiestaafje	0,05	0,05	84
Prikpil	0,2	6	56
Koperspiraal (ParaGard)	0,6	0,8	78
Hormoonspiraal	0,2	0,2	80
Sterilisatie vrouw	0,5	0,5	100
Sterilisatie man	0,1	0,15	100
Vrouwencondoom	5	21	41
Condoom	2	18	43
Pessarium (met spermicide)	6	12	57
Spermicide	18	28	42
Coïtus interruptus	4	22	46
Kalendermethode	5	24	47
Ovulatiemethode	3	24	47
Symptothermaal	0,4	24	47

Ook een Frans retrospectief dwarsdoorsnede cohortonderzoek, biedt gegevens over de betrouwbaarheid van een aantal anticonceptiemethodes bij 'typical use'. Dit werd onderzocht in een cohort vrouwen van 15 jaar en ouder (n = 48.090) die in het jaar 2012 vergoeding kregen voor hun anticonceptiemethode. Vrouwen die tussen 2009 en 2011 vergoeding kregen voor een niet-gebruiksafhankelijke methode, zoals een spiraal of implantatiestaafje, zaten ook in het cohort. Er werd gebruikgemaakt van gegevens uit een zorgverzekeringsdatabase. Studenten zaten vanwege een ander zorgverzekeringsstelsel niet in deze database, en gebruiksters van anticonceptiemethodes die niet vergoed werden, zoals de pleister en ring, konden in de verzekeringsdatabase niet geïdentificeerd worden. Het aantal zwangerschappen werd bepaald over het jaar 2012. Vrouwen die in 2012 gestart waren met een methode telden na een maand mee in de analyses. Gegevens over het optreden van zwangerschap werden ontleend aan gegevens over ziekenhuisopname gerelateerd aan het eind van de zwangerschap (bevalling, zwangerschapsonderbreking, miskraam), ambulante zwangerschapsonderbreking of het voorschrift voor misoprostol (na miskraam). De onderzoekers gingen er hierbij van uit dat elke zwangerschap ongewenst was; gegevens over het voortijdig stoppen met anticonceptie ontbraken in de zorgverzekeringsdatabase. Dit kan bij gebruiksafhankelijke methodes meer dan bij niet-gebruiksafhankelijke methodes een overschatting geven van het aantal ongewenste zwangerschappen. Bij het verlopen van een pilvoorschrift was vanzelfsprekend wel duidelijk dat de vrouw de methode niet meer gebruikte. Er is niet gecorrigeerd voor confounders, maar er werd wel gestratificeerd voor de leeftijd. De bevindingen staan samengevat in [tabel 5](#). Dit onderzoek werd door een farmaceutisch bedrijf gesponsord. [38](#) Los van de beperkingen van dit onderzoek lijken de bevindingen die van Trussell et al. te ondersteunen dat niet-gebruiksafhankelijke methodes, zoals spiralen en het implantatiestaafje, in de praktijk betrouwbaarder zijn dan gebruiksafhankelijke methodes, zoals de pil.

Tabel 5 Risico op zwangerschap in 2012 bij gebruik van vergoede anticonceptiemethoden bij typical use in Frankrijk [38](#)

Methodie	Aantal vrouwen met (ongewenste) zwangerschap in 2012 (% , typical use)	Aantal vrouwen die methode gebruikten in 2012
Combinatiepil	4,8	20.938
Pil met alleen progestageen	2,4	2729
Implantatiestaafje	0,8	2084
Koperspiraal	1,3	5691
Hormoonspiraal	0,6	7830

Bewijs per anticonceptiemethode

Orale combinatiepreparaten

In een longitudinaal retrospectief onderzoek werd vrouwen die tussen 1982 en 1984 in Nederland een zwangerschapsonderbreking ondergingen gevraagd naar hun anticonceptiegebruik voor en tijdens het ontstaan van de ongewenste zwangerschap. 1 op de 5 vrouwen meldde de pil te hebben gebruikt, maar van deze vrouwen had slechts 1 op de 8 de pil geheel volgens de instructies

gebruikt. Vrouwen van wie bleek dat zij fouten hadden gemaakt in de toepassing van de pil, werden uitgesloten van de analyses. Berekend werd dat de kans op zwangerschap bij correct gebruik van de pil slechts 2 op de 10.000 gebruiksjaren bedraagt. Braken, diarree en interacties met medicatie, zoals antibiotica, konden in 20% van de gevallen het falen van de methode verklaren. [39](#) Beperkend voor de kwaliteit van dit onderzoek is vooral het risico op herinneringsbias. Het resultaat van Ketting et al. is desalniettemin in lijn met de resultaten uit onderzoeken waarop Trussell et al. hun cijfers over de zwangerschapskans bij correct gebruik baseren: Preston (1972), Ledger (1970), Hernadi (2009) en Kroll (2010). [37](#)

Er is minder sterk bewijs voor de betrouwbaarheid van pillen met 20 microg ethinylestradiol dan voor pillen met ≥ 30 microg ethinylestradiol. In een cochrane review van 20 onderzoeken (n = 11.392) werd geen verschil gevonden in betrouwbaarheid tussen pillen met 20 en pillen met 30 microg ethinylestradiol, maar de kwaliteit van het bewijs was door diverse methodologische tekortkomingen in de onderzoeken echter onvoldoende om betrouwbare conclusies te trekken. [40](#) Ditzelfde geldt voor het bewijs uit 3 cochrane reviews waarin onder andere de betrouwbaarheid van 2- en 3-fasenpillen ten opzichte van elkaar en van 1-fasepillen werd onderzocht. Er werden geen duidelijke verschillen in betrouwbaarheid aangetoond. [41](#) [42](#) [43](#) Daarnaast is er weinig bekend over relatief nieuwe orale combinatiepreparaten, zoals de 4-fasenpil en preparaten voor continu gefaseerd gebruik. De betrouwbaarheid van de 4-fasenpil met oestradiolvaleraat en dienogest is onderzocht in 2 niet-vergelijkende onderzoeken en 1 onderzoek waarin deze pil werd vergeleken met levonorgestrel/ethinylestradiol (n = 2265, 18 tot 35 jaar, follow-up 7 tot 20 cycli). De kans op zwangerschap was 1% per jaar. [44](#)

Pleister en ring

In een cochrane review wordt de betrouwbaarheid van de combinatiepil vergeleken met de pleister en de ring. De duur van de onderzoeken varieerde van 3 tot 13 cycli. In 8 RCT's (n = 2543) werd de ring vergeleken met de combinatiepil. Uit een meta-analyse volgde de conclusie dat er geen significant verschil bestond in de zwangerschapskans tussen de pil en de vaginale ring. Een aparte meta-analyse van de 2 RCT's (n = 1115), waarin specifiek de vergelijking werd gemaakt tussen de vaginale ring en de combinatiepil van 1e keuze (met ethinylestradiol 30 microg en levonorgestrel 150 microg), liet ook zien dat de betrouwbaarheid vergelijkbaar was (OR 1,01; 95%-BI 0,29 tot 3,51). In 3 RCT's werd de pleister vergeleken met de combinatiepil. Slechts in 1 RCT (n = 96) werd de pleister specifiek vergeleken met de combinatiepil met ethinylestradiol 30 microg en levonorgestrel. Er werd in deze onderzoeken geen significant verschil gevonden in het aantal zwangerschappen (geen meta-analyse verricht, OR voor vergelijking met meest gangbare combinatiepil niet te berekenen). [45](#) De kwaliteit van de onderzoeken uit deze cochrane review is matig, vanwege een hoge mate van uitval (> 20%) in 5 onderzoeken. De uitval was hoger in onderzoeken met een langere follow-upduur, wat te verklaren is, maar was in 2 onderzoeken ongelijk verdeeld over de onderzoeksgroepen. Daarnaast is in een onderzoek de 'intention to treat'-analyse gedeeltelijk niet goed uitgevoerd.

Spiralen

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de hormoonspiraal met 52 mg levonorgestrel (dagelijkse afgifte 20 microg levonorgestrel) effectief is wat betreft het voorkomen van zwangerschappen. Diverse onderzoeken vonden een kans op zwangerschap van 0,1 tot 0,2 per 100 vrouwen per jaar. Het cumulatieve zwangerschapspercentage na 5 jaar was 0,5 tot 1,0 per 100 vrouwen. [46](#) [47](#) [48](#) Een cochrane review (25 RCT's, waarvan 9 in meta-analyse) vergeleek de hormoonspiraal met

andere reversibele anticonceptiemethoden, vooral met orale combinatiepreparaten of de koperspiraal met > 250 mm² koper. Er werd geen significant verschil in betrouwbaarheid gevonden tussen enerzijds de hormoonspiraal en anderzijds orale combinatiepreparaten en de koperspiraal. [49](#) In een 10 jaar durende multicenter RCT (20 centra waarvan 11 Chinees; n = 3836) werd de betrouwbaarheid van koper- en hormoonspiralen onderzocht. Het onderzoek duurde langer dan de periode waarvoor de spiralen zijn geregistreerd. Na 7 jaar is het onderzoek voortijdig gestaakt nadat de fabrikant van het de hormoonspiraal had aangegeven dat deze na 7 jaar onvoldoende betrouwbaar was. Na 7 jaar droegen nog 989 van de oorspronkelijk 1914 gerandomiseerde vrouwen de koperspiraal (met 380 mm² koper) en nog 717 van de oorspronkelijk 1922 gerandomiseerde vrouwen de hormoonspiraal. Voor de hormoonspiraal bedroeg het cumulatieve zwangerschapscijfer na 1, 5 en 7 jaar respectievelijk: 0,12, 0,53 en 0,53 per 100 vrouwen. Voor de koperspiraal bedroeg dit respectievelijk 0,64, 1,85 en 2,45 per 100 vrouwen. [50](#) Beperkend voor de kwaliteit van het onderzoek van Rowe et al. is dat er geen 'intention to treat'-analyse werd uitgevoerd. Ook in een ander onderzoek (n = 496) werd de betrouwbaarheid van de hormoonspiraal onderzocht na 6 en 7 jaar, dus na het verstrijken van de periode waarvoor het spiraaltje is geregistreerd. In jaar 6 en 7 bedroeg het zwangerschapscijfer respectievelijk 0,25 (95%-BI 0,04 tot 1,42) en 0,43 (95%-BI 0,08 tot 2,39) per 100 vrouwjaren. [51](#) De bevindingen van Teal et al., die 1714 vrouwen na plaatsing van een hormoonspiraal volgden, zijn hiermee ook in lijn. Na 5 jaar droegen nog 495 vrouwen het hormoonspiraaltje. Het cumulatieve zwangerschapscijfer na 5 jaar bedroeg 0,92%. Na 5 jaar droeg echter slechts 25% nog het spiraaltje. [52](#)

Overige methodes met alleen progestageen

Zie gegevens Trussell et al. (hierover zijn geen afzonderlijke publicaties gevonden).

Vasectomie

Het risico op na vasectomie persisterende aanwezigheid van levende zaadcellen in het spermamonster varieert van 0,2 tot 5,3% en het risico op rekanalisatie na aangetoonde azoöspermie bedraagt 0,03 tot 1,2%. [32](#)

Laparoscopische sterilisatie vrouw

Zwangerschappen na sterilisatie kunnen optreden door sterilisatie in de luteale fase, door technische fouten tijdens de procedure of door het falen van de methode zelf. Uit een follow-uponderzoek van 10.685 sterilisaties verricht in 16 Amerikaanse centra blijkt de kans op zwangerschap na 10 jaar 18,5 per 1000 procedures (zie [tabel 6](#)). De Filshie-clip was toen niet in Amerika beschikbaar. Mogelijk hebben Filshie-clips dezelfde failure rate. [53](#) Met het oog op de betrouwbaarheid van een specifieke laparoscopische sterilisatietechniek is er geen voorkeur voor de Filshie Clip, Fallope ring of bipolaire coagulatie. [8](#)

Tabel 6 Cumulatieve zwangerschapskans na sterilisatie op basis van het CREST-onderzoek

Methode	Cumulatief zwangerschapspercentage na 10 jaar				
	Leeftijd 18-27 jaar	Leeftijd 28-33 jaar	Leeftijd 34-44 jaar	Overall	Percentage EUG
Falope-ringen	3,32	2,11	0,45	1,77	0,73
Hulka-clips	5,21	3,13	1,82	3,65	0,85
Bipolaire coagulatie	5,43	2,13	0,63	2,48	1,71

Methoden die rekening houden met vruchtbare dagen

Er zijn beperkte gegevens over de betrouwbaarheid van de diverse methoden die rekening houden met vruchtbare dagen. De onderzoeken zijn van lage tot matige kwaliteit en zijn meestal gefinancierd door de onderneming die de methode promoot. Er is een grote variatie in de gevonden betrouwbaarheidscijfers, ook binnen onderzoeken naar eenzelfde methode. [54](#) [10](#) Om een indruk te krijgen van de betrouwbaarheid:

Temperatuurmethode

In een onderzoek van Marshall et al. uit 1968 met 502 stellen (8294 cycli) bedroeg het zwangerschapscijfer 6,6 per 100 vrouwjaren bij stellen (n = 321) en 19,3 per 100 vrouwjaren bij stellen (n = 225) die zowel voor als na de vruchtbare periode onbeschermd coïtus hadden. [10](#) Berglund et al. vonden in een observationeel onderzoek onder 22.785 gebruikers van de Natural Cycles® App, die gemiddeld gedurende 9,8 maand gegevens aanleverden, een zwangerschapscijfer van 6,9 per 100 vrouwjaren (95%-BI 6,5-7,2). Er waren in de onderzoeksperiode oorspronkelijk 26.967 vrouwen die zich registreerden, maar een deel van hen voldeed niet aan de inclusiecriteria, omdat ze onvoldoende informatie aanleverden. Van de geïncludeerde deelnemers viel gedurende het jaar follow-up een aanzienlijk deel af: na 6 maanden waren er slechts gegevens van 15.224 vrouwen, na 12 maanden nog 6944. Het is dus de vraag of het onderzoeksresultaat representatief is voor alle gebruiksters van de Natural Cycles® App. [55](#)

Beoordeling cervixslijm


Uit 3 onderzoeken, van Ball et al. (1976), WHO (1981) en Arevalo et al. (2004), respectievelijk met 122 stellen/1626 cycli; 725 deelnemers/onbekend aantal cycli; en onbekend aantal deelnemers/cycli, blijkt dat bij goede toepassing van de methode het zwangerschapscijfer ongeveer 3 per 100 vrouwjaren bedraagt. Bij niet-optimale toepassing is dit een stuk hoger. [10](#)

Kalendermethode

Een meta-analyse van Kambic et al. (1996) concludeert dat de gemiddelde zwangerschapskans na een jaar 20% (range 4-57) bedraagt. [10](#)

Symptothermale methode

In een prospectief observationeel onderzoek (n = 900, 17.638 cycli) van Frank-Hermann et al. (2007) werd de effectiviteit van een symptothermale methode (Sensiplan®) onderzocht. Vrouwen



met een onregelmatige cyclus, of leeftijd > 45 jaar (premenopauze) werden uitgesloten. Van de 900 vrouwen gebruikten 509 een condoom in combinatie met de symptothermale methode, de overige vrouwen gebruikten geen condoom, maar deden wel aan periodieke onthouding. Na 13 cycli participeerden nog 434 vrouwen (waarvan 136 vrouwen alleen de symptothermale methode toepasten). Het zwangerschapscijfer bedroeg na 13 maanden $1,79 \pm 0,52$ per 100 vrouwen in het hele cohort. In het cohort dat een condoom gebruikte tijdens de vruchtbare dagen bedroeg het zwangerschapscijfer $1,62 \pm 0,89$ en in het cohort dat geen condoom gebruikte $2,02 \pm 0,72$. Bij vrouwen die onbeschermd coïtus hadden tijdens de vruchtbare periode bedroeg het zwangerschapscijfer na 13 maanden $7,47$ per 100 vrouwen. [56](#) [10](#)

Algemeen

Duane et al. beoordeelden met behulp van een evidence-based scoresysteem de betrouwbaarheid van 40 apps die ontwikkeld zijn voor natuurlijke anticonceptiemethoden. De adviezen van de apps werden vergeleken met evidence-based gegevens over vruchtbare dagen. Slechts 6 apps hadden een maximale score voor het accuraat voorspellen van vruchtbare en/of onvruchtbare dagen. [57](#)

Pessarium

Het risico op zwangerschap is bij gebruik van een diafragma (in combinatie met een spermicide) ongeveer 6% bij 'perfect use'. [37](#) Een variant op het pessarium is een portiokapje, FemCap. In een eerdere publicatie over de betrouwbaarheid van anticonceptiemethodes onderzocht Trussel beide varianten. Het risico op zwangerschap bij gebruik van de FemCap varieerde in dat onderzoek tussen 9 (bij nulliparae) tot 26% (bij multiparae) bij 'perfect use'. Voor het pessarium bedroeg het risico 6%. [58](#)

Samenvattende conclusie

Combinatiepreparaten, methodes met alleen progestageen, spiralen en definitieve anticonceptiemethodes behoren tot de meest betrouwbare anticonceptiemethodes. De betrouwbaarheid van overige methodes, zoals barrièremethodes, en natuurlijke methodes is in het algemeen een stuk minder. Voor alle methodes geldt dat juiste toepassing van groot belang is voor een optimale betrouwbaarheid.

Detail nr. 14 Bijwerkingen hormonale methodes, inclusief de hormoonspiraal

Depressieve klachten bij hormonale anticonceptie

Achtergrond

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van hormonale anticonceptie, inclusief de hormoonspiraal, invloed heeft op het cortisolmetabolisme. In theorie zou dit kunnen bijdragen aan het ontstaan van stemmingsklachten. [59](#) De klinische consequenties hiervan zijn onduidelijk. Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas meldt 1-10% van de vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken daarvan depressieve klachten of stemmingswisselingen te ervaren. [60](#)

Uitgangsvraag

Heeft het gebruik van hormonale anticonceptie invloed op de stemming?

Cruciale uitkomstmaten

- Depressieve klachten /diagnose depressie (via screeningsinstrument of zelfrapportage)
- 1e diagnose depressie
- Gebruik antidepressiva
- Beloop van een bestaande depressie
- Suïcide(poging)

Voor het beantwoorden van de vraag wordt gebruikgemaakt van de systematische reviews van Schaffir, Worly en Pagano. [61](#) [62](#) [63](#) Daarnaast is gebruikgemaakt van later verschenen observationeel onderzoek van Skovlund. [64](#) [65](#)

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Schaffir

In deze systematische review wordt onder andere onderzocht wat de invloed is van het gebruik van combinatiepreparaten op het ontstaan van stemmingsklachten en depressie. Onderzoeken naar de toepassing van combinatiepreparaten voor de behandeling van ernstige premenstruele klachten (PMDD) werden uitgesloten. De reviewers vonden 13 onderzoeken (n = 36.014). Vrijwel alle onderzoeken hadden een observationele onderzoeksopzet; het merendeel waren prospectieve cohortonderzoeken. [61](#)

Worly

In deze systematische review wordt onder andere onderzocht wat de invloed is van het gebruik van anticonceptiemethodes met alleen progestageen op het ontstaan van depressie. Zij vonden 26 onderzoeken. In 6 daarvan werd de prikpil onderzocht: 4 prospectieve cohortonderzoeken (n =

3152) en 2 beschrijvende dwarsdoorsnedeonderzoeken (n = 788). In 5 beschrijvende onderzoeken (n = 1065) werd het implantatiestaafje onderzocht. In 5 onderzoeken werd de hormoonspiraal onderzocht (2 RCT's (n = 719), 2 prospectieve cohortonderzoeken (n = 1.064.109) en 1 beschrijvend prospectief onderzoek (n = 120)). De pil met alleen progestageen werd onderzocht in 3 onderzoeken (n = 1.063.285). De invloed van methodes met alleen progestageen op depressie bij vrouwen met post-partumdepressie werd onderzocht in 4 onderzoeken, voornamelijk met de prikpil (n = 881). De invloed bij vrouwen met een depressie (huidig, of in het verleden) werd onderzocht in 3 onderzoeken met de prikpil, de pil met alleen progestageen en het implantatiestaafje (n = 2045). [62](#)

Pagano

Deze systematische review onderzocht de invloed van hormonale anticonceptiva (combinatiepreparaten, methoden met alleen progestageen, hormoonspiraal) op het beloop van depressie en bipolaire stoornis. De reviewers zochten RCT's, cohortonderzoeken en patiënt-controleonderzoeken met vrouwen die de diagnose depressie of bipolaire stoornis hadden, of boven de grenswaarde van een gevalideerd screeningsinstrument voor deze aandoeningen scoorden. Onderzoeken naar het effect van hormonale anticonceptie als therapie voor premenstruele klachten, en onderzoeken met gezonde vrouwen werden uitgesloten. De onderzoekers vonden er 6, voornamelijk prospectieve cohortonderzoeken, waarvan 3 met vrouwen die op een screeningsinstrument voldeden aan de criteria voor depressie (n = 10.036), en 3 onderzoeken met vrouwen met de klinische diagnose depressie of bipolaire stoornis (n = 1724). 1 van de aspecten op basis waarvan de kwaliteit van de onderzoeken werd beoordeeld was de kwaliteit van correctie voor confounders. [63](#)

Skovlund 2016

In een Deens cohortonderzoek met vrouwen van 15 tot 34 jaar oud (n = 1.061.997) werd onderzocht of vrouwen die hormonale anticonceptiva (combinatiepreparaten, methoden met alleen progestageen, hormoonspiraal) gebruiken vaker antidepressiva gebruikten en of er een relatie was met de diagnose depressie. Ook werd onderzocht of leeftijd, type anticonceptie en de duur van het gebruik van invloed waren. Data van een nationaal voorschrijfsysteem werden gecombineerd met data van een psychiatrisch onderzoeksregister. Er waren dus geen gegevens over depressiediagnoses bij de huisarts. De vrouwen in het cohort werden gemiddeld 6,4 jaar gevolgd. In die periode was 56% van de vrouwen uit het cohort huidige of recente gebruikster van hormonale anticonceptie. Exclusiecriteria waren onder andere een depressie of antidepressivagebruik in het verleden. Gebruiksters van de prikpil en het implantatiestaafje werden niet meegenomen in de analyses, omdat de onderzoekers verwachtten dat bij hen relatief vaak sprake zou zijn van confounding door de indicatie voor het gebruik van deze methode (vaker psychiatrische patiënten). Dit onderzoek werd deels gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. [64](#)

Skovlund 2018

Voor de vervolgpublishatie, waarin ook het risico op suïcide(pogingen) werd onderzocht, werden ook gegevens van de nationale doodsoorzakenregistratie gekoppeld. In totaal waren er 6.999 suïcidepogingen en 71 suïcides gedurende bijna 4 miljoen vrouwjaren. Een deel van de resultaten uit dit onderzoek over methodes met alleen progestageen is ook meegenomen in de systematische review van Worly et al., maar de resultaten worden in dit detail ook apart besproken. Ook deze vervolgpublishatie werd deels gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. [65](#)

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomsten depressieve klachten/diagnose depressie (via screeningsinstrument of zelfrapportage) en beloop bestaande depressie is zeer laag. De onderzoeken waren observationeel en hadden diverse methodologische tekortkomingen. Resultaten uit onderzoeken zijn inconsistent vanwege het ontbreken van uniformiteit in onderzoeksopzetten (verschillen in patiëntpopulaties, verschillende methodes om depressieve klachten te evalueren). Het instrument dat voor screening op depressieve klachten werd gebruikt verschilde per onderzoek; en in veel onderzoeken werd alleen op basis van zelfrapportage geëvalueerd.

De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomsten 1e diagnose depressie, 1e gebruik antidepressiva en suïcidepoging is laag. Het onderzoek is observationeel van opzet, maar van voldoende omvang en van goede kwaliteit.

Effectiviteit

Combinatiepreparaten versus geen hormonale anticonceptie

Depressieve klachten/diagnose depressie (via screeningsinstrument of zelfrapportage)
Schaffir: in 11 van de 13 onderzoeken werden geen verschillen, of zelfs juist positieve verschillen, gevonden in de stemming of kans op diagnose depressie. Ook in de 4 grotere retrospectieve cohortonderzoeken waarin depressieve klachten op gestandaardiseerde manier werden geëvalueerd, werd geen negatieve invloed aangetoond.

1e diagnose depressie

Skovlund: RR diagnose depressie bij gebruik combinatiepreparaten RR 1,1 (95%-BI 1,08 tot 1,14). Incidentie depressie respectievelijk 0,30 versus 0,28 per 100 persoonsjaren. Grootste RR bij meisjes 15-19 jaar: 1,7 (95%-BI 1,63 tot 1,81).

1e gebruik antidepressiva

Skovlund 2016: RR 1,23 (95%-BI 1,22 tot 1,25). Incidentie respectievelijk 2,2 en 1,7 per 100 persoonsjaren. RR voor de pleister 2,0 (95%-BI, 1,76 tot 2,18) en voor de vaginale ring 1,6 (95%-BI 1,55 tot 1,69). Grootste RR (alle combinatiepreparaten) in de leeftijdscategorie van 15-19 jaar: 1,8 (95%-BI 1,75 tot 1,84).

Beloop bestaande depressie

Pagano: er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van combinatiepreparaten invloed heeft op het beloop van een reeds bestaande depressie of depressieve klachten.

Suïcide(poging)

Skovlund 2018: RR suïcidepoging 1,91 (95%-BI 1,79 tot 2,03). In de leeftijdscategorie van 15-19 jaar was het risico het sterkst verhoogd. [65](#)

Methodes met alleen progestageen versus geen hormonale anticonceptie

Depressieve klachten/diagnose depressie (via screeningsinstrument of subjectieve gegevens)

Worly:

- Pil met alleen progestageen: in 2 kleine onderzoeken geen, respectievelijk positieve, invloed op depressie.
- Implantatiestaafje: geen klinisch relevante invloed aangetoond.
- Prikpil: in 3 van de 4 onderzoeken waarin depressie met een gevalideerd instrument werd gemeten werd geen negatieve invloed van de prikpil op depressie aangetoond. In het 4e onderzoek wel, maar hierin waren de afkapwaarden voor de diagnose depressie anders, de patiëntenpopulatie ouder en meer vrouwen stopten met het gebruik van de prikpil, wat vergelijking met de andere onderzoeken lastig maakt. In 2 onderzoeken met alleen zelfrapportage als meetinstrument leek depressie wel vaker voor te komen bij de prikpil.
- Hormoonspiraal: in de meerderheid van de onderzoeken geen, of geen klinisch relevante, invloed aangetoond.

1e diagnose depressie

Skovlund:

- Pil met alleen desogestrel: RR 1,2 (95%-BI 1,06 tot 1,42). RR bij meisjes van 15 tot 19 jaar het grootst: 2,3 (95%-BI 1,68 tot 3,08).
- Implantatiestaafje: geen gegevens.
- Prikpil: geen gegevens.
- Hormoonspiraal: RR 1e diagnose depressie 1,4 (95%-BI 1,22 tot 1,50). RR bij meisjes van 15-19 jaar het grootst: 3,2 (95%-BI 2,08 tot 5,03).

1e gebruik antidepressiva

Skovlund:

- Pil met alleen progestageen (desogestrel): RR 1,4 (95%-BI 1,30 tot 1,46). RR bij meisjes van 15-19 jaar het grootst: 2,3 (95%-BI 2,03 tot 2,69).
- Implantatiestaafje: geen gegevens.
- Prikpil: geen gegevens.
- Hormoonspiraal: RR 1,4 (95%-BI 1,31 tot 1,42). RR bij meisjes van 15-19 jaar het grootst: 3,1 (95%-BI 2,47 tot 3,84).

Beloop bestaande depressie

Depressie: geen aanwijzingen dat bestaande depressie verergert. [62](#) [63](#)

- Post-partumdepressie: inconsistente resultaten (voornamelijk onderzoek over prikpil). [62](#)

Suicide(poging)

Skovlund:

- Pil met alleen progestageen: RR 2,23 (95%-BI 1,77 tot 2,95).
- Implantatiestaafje: RR 4,42 (95%-BI 3,63 tot 5,39).
- Prikpil: geen associatie.
- Hormoonspiraal: RR 2,86 (95%-BI 2,06 tot 3,97).

In de leeftijdscategorie 15-19 jaar was het risico het sterkst verhoogd.

Alle hormonale anticonceptie versus geen hormonale anticonceptie

Invloed gebruiksduur

Het relatieve risico op zowel depressie en 1e gebruik antidepressiva bereikte een piek bij

gebruiksduur 3 tot 6 maanden. Daarna nam het risico weer af. [64](#)

Conclusie

- We zijn onzeker of hormonale anticonceptie (alle vormen), vooral bij jonge vrouwen, invloed heeft op de stemming of de kans op de diagnose depressie. Hetzelfde geldt voor invloed op een bestaande depressie.
- Mogelijk verhoogt het gebruik van hormonale anticonceptie, vooral bij jonge vrouwen, de kans op een 1e diagnose depressie, 1e gebruik antidepressiva of suïcidepoging.

Van bewijs naar aanbeveling

Er spelen veel factoren een rol bij het ontstaan van depressieve klachten en depressie (zie de [NHG-Standaard Depressie](#)). Op basis van het huidige wetenschappelijke bewijs over de invloed van hormonale anticonceptie op de stemming, dat van lage tot zeer lage kwaliteit is, valt niet te concluderen of hormonale anticonceptie een van deze factoren is. Vooral op basis van het onderzoek van Skovlund, dat van goede kwaliteit was, is echter niet uit te sluiten dat er negatieve invloed is, vooral bij adolescenten (15- 19 jaar) . In een soortgelijk Zweeds onderzoek van Zettermark (n = 815.662), dat vanwege het gebruik van een minder relevante uitkomstmaat (gebruik van psychotrope medicatie, zoals hypnotica, sedativa en antidepressiva, als samengevoegde uitkomstmaat) niet werd besproken in dit detail, werd ook bij jonge vrouwen de grootste invloed gevonden. De auteurs wijten dit overigens aan selectiebias: jonge vrouwen die depressieve klachten wijten aan hormonale anticonceptie zullen vaker stoppen met deze anticonceptiemethode, en zijn dus ondervertegenwoordigd in de oudere groepen.

In het huidige bewijs ziet de werkgroep onvoldoende onderbouwing om op grond van (angst voor) depressie(ve klachten) te kiezen voor niet-hormonale methodes. In een meta-analyse in het Geneesmiddelenbulletin, met een iets andere onderzoeksvraag, namelijk de invloed van hormonale anticonceptie op het ontstaan van depressie, komt men tot dezelfde conclusie. [66](#) Ook de WHO ziet depressie in het algemeen niet als belemmering voor het gebruik van hormonale anticonceptiva. [14](#)

Gewichtstoename bij hormonale anticonceptie

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas meldt 1-10% van de vrouwen een gewichtstoename door hormonale anticonceptiemethodes. [60](#) De vraag is wat het wetenschappelijk bewijs is voor invloed van hormonale anticonceptiemethodes op het gewicht.

Combinatiepreparaten

In een cochrane review worden van 47 RCT's met een follow-upduur van minimaal 3 cycli (meestal 6 of 12) besproken waarin het effect op gewicht van een combinatiepreparaat is vergeleken met een ander combinatiepreparaat of placebo. Slechts 7 van de 78 vergelijkingen van allerlei combinatiepreparaten leverde een significant verschil in gewichtstoename op. De auteurs wijten dit aan een type I-fout (als je maar genoeg analyses uitvoert, is er vanzelf wel een significant). Het grootste verschil was 1,8 kg na 12 maanden in een RCT waarin 2 inname regimes van ethinylestradiol 30 microg/levonorgestrel 300 microg met elkaar werden vergeleken (een regime uitgaand van een cyclus van 28 dagen versus een regime uitgaand van een cyclus van 49 dagen). In geen van de 3 placebogecontroleerde RCT's (n = 1255) werd significante gewichtstoename

gevonden. Er werden geen verschillen gevonden in het aantal vrouwen dat stopte vanwege gewichtstoename. [67](#)

In een prospectief observationeel onderzoek werd bij vrouwen die startten met een zelfgekozen anticonceptiemethode (n = 703) onderzocht wat het effect daarvan was op het gewicht. De vrouwen konden kiezen uit een combinatiepil (21 dagen ethinylestradiol 20 microg/desogestrel 150 microg, 2 dagen placebo, 5 dagen ethinylestradiol 10 microg; 245 vrouwen kozen hiervoor), de prikpil (medroxyprogestageen; 240 vrouwen), en niet-hormonale anticonceptie (sterilisatie, condoom, abstinentie; 218 vrouwen). Na 3 jaar verschilde de gewichtstoename bij gebruik van de combinatiepil (gemiddeld 1,5 kg, betrouwbaarheidsinterval niet vermeld) niet significant van de gewichtstoename bij niet-hormonale anticonceptie (gemiddeld 2,1 kg). [68](#)

Methodes met alleen progestageen

In een cochrane review worden 15 onderzoeken (5 RCT's, 4 prospectieve niet-RCT's en 6 retrospectieve onderzoeken) besproken waarin de invloed van methodes met alleen progestageen, voornamelijk de prikpil, op het gewicht werd onderzocht. In de meeste onderzoeken werden verschillende versies van methodes met alleen progestageen met elkaar vergeleken. Meta-analyse was niet mogelijk vanwege de verschillen in anticonceptiemethodes en uitkomstmaten. De prikpil werd in 2 retrospectieve onderzoeken vergeleken met een koperspiraal. In het ene onderzoek (n = 100) werd na 120 maanden geen verschil in gewichtstoename gevonden. In het andere onderzoek (n = 758) was de gewichtstoename bij gebruiksters van de prikpil na jaar 1, 2 en 3 significant groter (gemiddeld 2 tot 3 kg). In de 4 onderzoeken waarin verschillende varianten van de prikpil werden vergeleken werd na 1 tot 3 jaar een gewichtstoename gevonden van gemiddeld 0,33 kg, 5,8 kg, 3,3 kg en 3,5 kg. In een onderzoek werd een versie van het implantatiestaafje die niet in Nederland op de markt is vergeleken met de koperspiraal. De gewichtstoename met het implantatiestaafje was na 1 jaar iets groter dan met de koperspiraal (gemiddeld 1 kg), maar na 3 jaar was er geen verschil. In het enige onderzoek (n = 51) met de pil met alleen progestageen, waarin twee varianten daarvan met elkaar werden vergeleken, was de gewichtstoename in beide groepen nihil. Er werd geen onderzoek gevonden naar de invloed van de hormoonspiraal op het gewicht. [69](#)

In het hierboven besproken prospectieve observationele onderzoek was de gewichtstoename bij gebruiksters van de prikpil significant groter dan bij gebruiksters van niet-hormonale anticonceptiemethodes (gemiddelde gewichtstoename na 3 jaar respectievelijk 5,1 kg en 2,1 kg). De gewichtstoename was het grootst tijdens de 1e 18 maanden van het gebruik. [68](#)

Combinatiepreparaten versus methodes met alleen progestageen

In de besproken cochrane review van Lopez werden ook 3 onderzoeken gevonden waarin de prikpil werd vergeleken met combinatiepreparaten of een progestageen aangevuld met oestrogeensupplement. In 2 daarvan werd geen verschil gevonden tussen de groepen. In het 3e onderzoek was lichaamsgewicht geen uitkomstmaat, maar werden wel significante verschillen gevonden in het vetpercentage (gemiddeld verschil 11% ten nadele van de prikpil). [69](#)

In het hierboven besproken prospectieve observationele onderzoek was de gewichtstoename bij gebruiksters van de prikpil significant groter dan bij gebruiksters van combinatiepreparaten (gemiddelde gewichtstoename na 3 jaar respectievelijk 5,1 kg en 1,5 kg). [68](#)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs is laag. Gallo et al. waarden de kwaliteit van de door hun besproken onderzoeken als laag. De methoden van de onderzoeken, zoals voor randomisatie, zijn slecht beschreven. Adequate allocatie vond maar bij 2 onderzoeken plaats en maar 10 onderzoeken waren dubbelblind. Over 'intention to treat'-analyse werd bij 33 onderzoeken niets benoemd. Slechts in 1 onderzoek was gewicht een primaire uitkomstmaat en vaak was het onduidelijk hoe het gewicht is gemeten (gemeten door patiënt of onderzoeker). Data over loss to follow-up ontbreken. [67](#) Lopez et al. beoordelen de kwaliteit van de door hen besproken onderzoeken als laag tot matig. De meeste onderzoeken waren niet gerandomiseerd en in de meeste onderzoeken werd niet gecorrigeerd voor confounders voor gewichtstoename. In retrospectieve onderzoeken is er een risico op herinneringsbias. [69](#)

De kwaliteit van het bewijs uit het onderzoek van Berenson is zeer laag, omdat het een observationeel onderzoek was met diverse methodologische tekortkomingen. De vrouwen mochten zelf de methode kiezen, de onderzoekers waren niet geblindeerd en de uitval na 3 jaar was erg hoog (37%). Uit een aanvullende analyse bleek dat gebruiksters van de prikpil die na 6 maanden > 5% gewichtstoename hadden ten opzichte van de start significant vaker voortijdig stopten met deelname aan het onderzoek dan de degenen die geen gewichtstoename hadden (32,6% versus 12,5%). Dit veroorzaakt een groot risico op vertekening van de resultaten. [68](#)

Conclusie

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het bestaan van invloed van combinatiepreparaten op het lichaamsgewicht. Er zijn wel aanwijzingen dat de prikpil een gewichtstoename van enkele kilo's veroorzaakt. Andere methodes met alleen progestageen lijken geen invloed op het lichaamsgewicht te hebben.


Overweging

Angst voor gewichtstoename is in de dagelijkse praktijk een veelvoorkomende reden om niet te starten of om te stoppen met hormonale anticonceptie.

Verminderd seksueel verlangen door hormonale anticonceptie

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas meldt < 1% van de vrouwen die combinatiepreparaten gebruiken en 1-10% van de vrouwen die methodes met alleen progestageen gebruiken hierdoor een afname van het seksueel verlangen te ervaren. [60](#) Vraag is wat het wetenschappelijk bewijs is voor invloed van gebruik van hormonale anticonceptiva op het seksueel verlangen:

- In de [NHG-Standaard Seksuele klachten](#) wordt een overzichtsartikel besproken van 30 oudere RCT's en observationele onderzoeken naar de invloed van orale combinatiepreparaten op het seksueel verlangen. De bevindingen waren tegenstrijdig. Mede door de methodologische beperkingen konden geen conclusies worden getrokken. [70](#)

- 
- In een klein gedeeltelijk gerandomiseerd onderzoek werd de seksuele beleving van de vrouw en partner vergeleken tussen vrouwen met de vaginale hormonale ring (n = 26), een oraal anticonceptivum (20 microg ethinylestradiol en 150 microg desogestrel, n = 25) en vrouwen zonder hormonale anticonceptie (n = 25). Vrouwen werden gerandomiseerd voor 1 van de anticonceptiegroepen; de controlegroep werd niet door randomisatie samengesteld. De vrouwen uit deze groep waren willekeurig gekozen uit een groep die geen hormonen wilde gebruiken. De basiskarakteristieken waren tussen alle groepen vergelijkbaar, ook seksuele beleving. Bij aanvang van het onderzoek en na 3 en 6 maanden vulden de vrouwen een vragenlijst in over veel verschillende aspecten van de seksuele beleving. Na 3 maanden was er een algehele verbetering in seksueel functioneren te zien in de vaginale ring- en orale anticonceptiegroep ten opzichte van de controlegroep (plezier aan seks, angst, frequentie en intensiteit van het orgasme, tevredenheid, seksuele interesse). Na 6 maanden was er geen verdere verandering te zien. De frequentie van het seksueel contact nam toe in beide groepen na 3 en 6 maanden ten opzichte van de controlegroep. Na 6 maanden bedroeg de wekelijkse frequentie in de vaginale ringgroep en orale anticonceptiegroep ten opzichte van de controlegroep respectievelijk $4,4 \pm 1,8$ en $4,5 \pm 0,8$ versus $3,0 \pm 1,0$, $p < 0,001$). In dit onderzoek hebben de vaginale ring en orale anticonceptie dus geen negatief effect op de seksuele beleving van de vrouw en haar partner vergeleken met een controlegroep. De kwaliteit van het bewijs is laag, vanwege het ontbreken van adequate randomisering, het feit dat geen 'intention to treat'-analyse is verricht en imprecisie door lage aantallen patiënten. [71](#)
 - In een onderzoek werd bij Zweedse vrouwen de relatie tussen gebruik van hormonale anticonceptie en seksueel verlangen onderzocht. Er werden 3740 vrouwen benaderd, de respons was 49,5% (n = 1851). 44% gebruikte een combinatiepreparaat en 12% de pil met alleen progestageen, 15% gebruikte geen anticonceptie. Gebruiksters van hormonale anticonceptie ervoeren sinds de start met de anticonceptiemethode significant vaker dat ze minder zin in seks hadden dan gebruiksters van niet-hormonale anticonceptie (27% versus 12%). Wel of geen partner hebben leek in dit onderzoek een vergelijkbare invloed op seksueel verlangen te hebben als het gebruik van hormonale anticonceptie: vrouwen die een vaste partner hadden, hadden namelijk een 2 keer zo hoge kans op verminderd seksueel verlangen als vrouwen zonder vaste partner. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Er is een risico op selectiebias, en bij de vraagstelling of de vrouw een verminderd seksueel verlangen ervaart dat toe te schrijven is aan het anticonceptivum lijkt het logisch dat relatief veel gebruiksters van hormonale anticonceptie bevestigend antwoorden, omdat van hormonale anticonceptie een negatieve invloed verwacht wordt, terwijl dit niet het geval is bij niet-hormonale anticonceptie. [72](#)

Conclusie

Het is niet mogelijk om conclusies te trekken uit het beperkte onderzoek van lage kwaliteit.

Overwegingen

Verminderd seksueel verlangen komt als bijwerking voor bij < 1% van de vrouwen die combinatiepreparaten gebruiken, maar vaker bij vrouwen die methodes met alleen progestageen gebruiken. Verminderd seksueel verlangen is een multifactorieel bepaald probleem (zie de [NHG-Standaard Seksuele klachten](#)).

Bijwerkingen pleister en ring

Achtergrond

Gezien de andere manier van toediening zouden de bijwerkingen van de pleister en ring kunnen verschillen van de bijwerkingen van orale combinatiepreparaten. Doordat de toediening niet oraal is, wordt het 'first pass'-effect in de lever vermeden en kan de hormoon dosering lager zijn bij eenzelfde biologische beschikbaarheid en betrouwbaarheid (zie ook het detail [Contra-indicaties combinatiepreparaten algemeen](#)). De bijwerkingen zouden door de lagere dosering minder kunnen zijn dan bij orale preparaten. Maar er kunnen ook andere bijwerkingen optreden, gerelateerd aan het dragen van de pleister op de huid, en van de ring in de vagina.

Uitgangsvraag

Wat zijn de verschillen in bijwerkingen tussen de pleister en orale combinatiepreparaten?

Cruciale uitkomstmaten

- Bijwerkingen
- Kans op stoppen (totaal en vanwege bijwerkingen)
- Cycluscontrole

Voor het beantwoorden van de vraag is gebruikgemaakt van de cochrane review van Lopez. [45](#) De gegevens over de ring worden aangevuld met ervaringen uit een landelijk 'NuvaRing-ervaringsproject', gestart door de fabrikant, en een publicatie over gedane meldingen bij Bijwerkingencentrum Lareb. [73](#) [74](#)

Resultaten

Beschrijving onderzoek

De vraagstelling van de cochrane review was of er verschillen in effectiviteit en bijwerkingen bestaan tussen niet-orale en orale combinatiepreparaten. Er worden 5 RCT's (n = 3822) besproken waarin de pleister wordt vergeleken met orale anticonceptie en 10 RCT's (n = 3042) waarin de vaginale ring wordt vergeleken met orale anticonceptie. Uitkomstmaten waren: contraceptieve effectiviteit, cycluscontrole, therapietrouw en bijwerkingen. De gegevens uit deze review over contraceptieve effectiviteit staan beschreven in het detail [Contra-indicaties combinatiepreparaten algemeen](#). De follow-upperiode bedroeg minimaal 3 en maximaal 12 maanden. Het merendeel van de ingesloten onderzoeken werd gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. [45](#)

Het 'NuvaRing-ervaringsproject' werd in 2003 door de fabrikant gestart bij de introductie van de ring. Door 257 Nederlandse huisartsen werden bij 1130 vrouwen prospectief gegevens verzameld tijdens de 1e 3 maanden van gebruik. [73](#)

Passier et al. beschrijven 8 meldingen die bij het Lareb zijn gedaan over expulsie van de ring. [74](#)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de onderzoeken uit deze cochrane review is laag. Er werd afgewaardeerd vanwege een risico op bias door het niet correct uitvoeren van de 'intention to treat'-analyses, het ontbreken van blindering, en de hoge mate van uitval (> 20%) in 5 onderzoeken. De uitval was hoger in onderzoeken met een langere follow-upduur, wat te verklaren is, maar in 2 onderzoeken was de uitval ongelijk verdeeld over de onderzoeksgroepen. Ook werd afgewaardeerd vanwege het feit dat slechts in 1 RCT (n = 96) de pleister specifiek werd vergeleken met de meest gangbare combinatiepil: ethinylestradiol 30 microg en levonorgestrel. De ring werd in 2 RCT's (n = 1115) vergeleken met de meest gangbare combinatiepil. [45](#)

Bewijs

Pleister:

- Bijwerkingen: in 3 van de 4 RCT's waarin bijwerkingen werden gerapporteerd werd een significant verhoogd risico op pijnlijke of gespannen borsten gevonden. In 2 RCT's werd vermeld dat een deel van de vrouwen (15-20%) lokale huidreacties rapporteerden. In 1 RCT werd vermeld dat de pleister geheel of gedeeltelijk losliet bij 5% van de vrouwen. Overige verschillen in bijwerkingen werden steeds in slechts 1 RCT gevonden (meer dysmenorroe in 1 RCT, meer misselijkheid in een andere RCT).
- Cycluscontrole: er werden geen duidelijke verschillen gevonden.
- Stoppen: in 3 van de 4 RCT's waarin dit werd onderzocht was de kans op stoppen bij de pleister verhoogd (globaal met een factor 1,5), in de 4e RCT werd een niet significant verhoogd risico op stoppen gevonden.
- Stoppen vanwege bijwerkingen: in alle 4 de RCT's waarin dit werd onderzocht was de kans op stoppen vanwege bijwerkingen significant verhoogd bij de pleister (globaal met een factor 2). In 1 RCT werd vermeld dat bij 3% van de vrouwen die de pleister gebruikten het optreden van lokale huidreacties reden was om te stoppen met het gebruik.
- Therapietrouw: in beide onderzoeken waarin dit de uitkomstmaat was, was de therapietrouw ongeveer 2 keer hoger dan bij vrouwen die orale combinatiepreparaten gebruikten.

Ring:

- **Bijwerkingen:**
 - Lopez: in het merendeel van de RCT's werd een significant verschil gevonden over het voorkomen van vaginitisklachten en genitale jeuk ten nadele van de ring. In de 2 RCT's waarin werd vergeleken met het meest gangbare orale combinatiepreparaat werd voor vaginitis een oddsratio gevonden van 2,84 (95%-BI 1,34 tot 6,01). In 1 van deze RCT's werd ook een verhoogd risico op genitale jeuk gevonden (OR 4,58; 95%-BI 1,14 tot 18,41). In deze RCT werd tevens vermeld dat 4,6% 'ringgerelateerde bijwerkingen' ervaarde. In 2 van de overige RCT's, waarin werd vergeleken met andere dan het meest gangbare orale combinatiepreparaat, werd een significant lagere kans op stemmingswisselingen en depressie gevonden voor ringgebruiksters (2 tot 3 keer lagere kans). Misselijkheid kwam in 2 RCT's significant minder voor bij ringgebruiksters (2 tot 3 keer lagere kans), evenals acne in 2 deels andere RCT's (5 keer lagere kans). In een RCT werd vermeld dat 6,6% 'methodegerelateerde bijwerkingen' ervaarde bij de ring en slechts 0,4% bij het orale combinatiepreparaat.
 - Roumen: bij 6% waren er problemen met expulsie. Vrouwen bij wie expulsie optrad, ervaarden het inbrengen van de ring vaker als moeilijk. Expulsie trad vaker op na de 1e keer inbrengen dan na de 2e en 3e keer. Een vrouw werd ongewenst zwanger en 80% koos voor continueren van het gebruik.
 - Passier: er werden 8 meldingen van expulsie via het Lareb, waarbij 2 zwangerschappen ontstonden. Daarnaast waren er 10 meldingen van zwangerschap bij gebruik van de ring, waarbij expulsie niet wordt vermeld. De vrouw merkt expulsie, bijvoorbeeld bij de defecatie, niet altijd op. Risicofactoren voor expulsie zijn obstipatie en prolaps.
 - Cycluscontrole: na 6 maanden waren er in 1 RCT, waarin werd vergeleken met het meest gangbare orale combinatiepreparaat, minder doorbraakbloedingen bij de ringgebruiksters (OR 0,22; 95%-BI 0,05 tot 0,88). Na 13 maanden was dit verschil niet meer significant. De andere RCT had deze uitkomstmaat niet. In de overige RCT's werd in het algemeen een vergelijkbare of betere cycluscontrole bij de ring gevonden.
 - Stoppen (vanwege bijwerkingen): in de meeste RCT's werd geen verschil gevonden.
 - Therapietrouw: in het algemeen geen verschillen, maar in 1 RCT slechter bij de ring.

Conclusie

Pleister:

- In vergelijking met orale combinatiepreparaten veroorzaakt de pleister mogelijk vaker klachten van pijnlijke gespannen borsten, dysmenorroe en misselijkheid.
- Daarnaast komen pleistergerelateerde bijwerkingen voor: lokale huidirritatie en geheel of gedeeltelijk loslaten.
- Meer vrouwen stoppen met de pleister dan met orale combinatiepreparaten (vanwege bijwerkingen, of andere redenen).
- De therapietrouw is mogelijk bij de pleister beter dan met orale combinatiepreparaten.

Ring:

- In vergelijking met orale combinatiepreparaten veroorzaakt de ring mogelijk vaker klachten van vaginitis en genitale jeuk, maar minder vaak misselijkheid, acne en stemmingswisselingen.
- Er is een risico op expulsie, wat mogelijk samenhangt met minder goede inbrengvaardigheid. Risicofactoren zijn obstipatie en het bestaan van een prolaps. Expulsie wordt niet altijd door de vrouw opgemerkt.
- Mogelijk geeft de ring betere cycluscontrole dan orale combinatiepreparaten.



Overwegingen

De kwaliteit van het bewijs over de bijwerkingen van niet-orale combinatiepreparaten in vergelijking met orale combinatiepreparaten is laag. Gezien het feit dat de hormonen in niet-orale combinatiepreparaten ook systemisch werken, ligt het niet voor de hand dat er relevante verschillen in (hormoongerelateerde) bijwerkingen zullen zijn. Wel leveren de onderzoeken informatie voor bijwerkingen die specifiek gerelateerd zijn aan de toedieningsvormen van niet-orale combinatiepreparaten. Deze bijwerkingen staan overigens ook vermeld in de SmPC-teksten van de pleister en de ring. Deze kunnen relevant zijn om te bespreken met de vrouw, omdat deze bij het maken van een keuze voor een methode een rol kunnen spelen.

Detail nr. 15 Bijwerkingen spiralen

Bijwerkingen spiralen

In een gerandomiseerd onderzoek (n = 2226) is onder andere gekeken naar het voorkomen van bijwerkingen tijdens het gebruik van een hormoon- of een koperspiraal TCu380A. [48](#) Het percentage vrouwen dat oligo- of amenorroe had tijdens hormoonspiraalgebruik steeg van ongeveer een 3e direct na plaatsing tot 70% na 2 jaar. Na 3 jaar was de kans op amenorroe duidelijk groter in de groep met een hormoonspiraal (relatief risico 7,24; 95%-BI 4,14 tot 12,65). Bij vrouwen met een koperspiraal was de belangrijkste bijwerking overvloedig bloedverlies (66%). Het relatieve risico op langere bloedingen was 0,90 (95%-BI 0,62 tot 1,30) na 3 maanden en 0,1 (95%-BI 0,01 tot 2,06) na 3 jaar ten gunste van de hormoonspiraal. Tevens werd in dit onderzoek gevonden dat dysmenorroe bij vrouwen met een hormoonspiraal minder vaak voorkomt dan bij vrouwen met een koperspiraal (incidentie respectievelijk 1,3 en 3,3 per 100 vrouwjaren). [49](#) [48](#) In een 10 jaar durende multicenter RCT (20 centra waarvan 11 Chinees; n = 3836) werd gevonden dat binnen het 1e jaar 3 keer meer gebruiksters van het hormoonspiraal (160 van 1871) dan gebruiksters van een koperspiraal (54 van 1884) het spiraaltje liet verwijderen vanwege bloedingsproblemen, zoals amenorroe. [50](#) In een observationeel onderzoek bij 1714 vrouwen met een hormoonspiraal nam met de tijd de kans op amenorroe toe, van 18,6% na het 1e jaar naar 41,8% na het 5e jaar. De kans op amenorroe of spotting nam respectievelijk toe van 48,8% naar 71,3%. Gedurende de follow-up van dit onderzoek stopten 1110 vrouwen met de hormoonspiraal, waarvan 293 (18%) vanwege bijwerkingen, vooral vanwege expulsie (3,8%), en verder bijvoorbeeld vanwege het bloedingspatroon (2,2%), acne (1,4%), dysmenorroe (1,0%), gewichtstoename (1,0%), stemmingswisselingen (0,8%), uteruskrampen (0,7%), oncomfortabel gevoel in het kleine bekken (0,6%) en dyspareunie (0,6%). [52](#)

De kans op expulsie is waarschijnlijk ongeveer 2-5%. [75](#) [76](#) [77](#) [78](#) In een systematische review naar spiralen bij adolescenten werd gemiddeld 8% kans op expulsie gevonden, maar dit werd mogelijk beïnvloed doordat een aantal ingesloten onderzoeken specifiek adolescenten na zwangerschap includeerden. Mogelijk is bij hen het spiraaltje (te) snel post partum geplaatst. [79](#) Hiervan is bekend dat daarbij het risico op expulsie aanzienlijk verhoogd is. [80](#)

Detail nr. 16 Risico op veneuze trombo-embolieën bij combinatiepreparaten

Risico op veneuze trombo-embolieën bij combinatiepreparaten

Achtergrond

Een bekende ernstige bijwerking van combinatiepreparaten is dat zij een toename van het risico op veneuze trombo-embolieën (VTE) kunnen veroorzaken. De mate waarin is waarschijnlijk afhankelijk van het type progestageen en de oestrogeendosering.

Uitgangsvragen

Welke toename van het risico op VTE veroorzaken combinatiepreparaten ten opzichte van geen gebruik?

Welke toename van het risico op VTE veroorzaken de verschillende orale combinatiepreparaten, en niet-orale combinatiepreparaten ten opzichte van orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel?

Cruciale uitkomstmaten


- Relatief en absoluut risico op VTE (diepe veneuze trombose en longembolieën)
- Mortaliteit

Voor het onderzoeken van de invloed van orale combinatiepreparaten in vergelijking met geen gebruik is de systematische review van De Bastos gebruikt. [81](#) Voor het onderzoeken van de invloed van verschillende orale combinatiepreparaten in vergelijking met een combinatiepreparaat met levonorgestrel met 30 tot 40 microg oestrogeen zijn de systematische reviews en meta-analyses van Oedingen en Dragoman gebruikt. [82](#) [83](#) Voor het onderzoeken van de invloed van niet-orale combinatiepreparaten in vergelijking met orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel zijn de onderzoeken van Lidegaard en Jick gebruikt. [84](#) [85](#)

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

- De Bastos: het doel van deze cochrane review was het bepalen van de toename van het risico op VTE door het gebruik van verschillende orale combinatiepreparaten in vergelijking met niet-gebruik van hormonale anticonceptie. De invloed van de afzonderlijke verschillende orale combinatiepreparaten werd via een netwerkmeta-analyse met elkaar vergeleken. Onderzoeken met vrouwen die postmenopauzaal waren, niet-orale combinatiepreparaten of methoden met alleen progestageen gebruikten, of met VTE in de voorgeschiedenis werden uitgesloten. Er werden 23 onderzoeken gevonden (9 cohortonderzoeken, 3 geneste patiënt-controle- en 14 patiënt-controleonderzoeken). De helft van de ingesloten onderzoeken werd gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. [81](#)

- 
- Oedingen: het doel van deze systematische review en meta-analyse was het onderzoeken van het risico op VTE bij verschillende orale combinatiepreparaten met verschillende soorten progestageen (desogestrel, gestodeen, cyproteron of drospirenon) in vergelijking met orale combinatiepreparaten met levonorgestrel, in een gezonde populatie vrouwen. De auteurs melden dat zij norgestimaat niet hebben meegenomen, omdat er te weinig gegevens van zouden zijn en het middel weinig gebruikers heeft in Frankrijk en Duitsland. Alleen onderzoeken waarin gecorrigeerd werd voor leeftijd, BMI, roken, pre-existente aandoeningen, zoals diabetes mellitus of obesitas, en de duur van het gebruik van combinatiepreparaten werden ingesloten. Onderzoeken met vrouwen die postmenopauzaal waren, niet-orale combinatiepreparaten of methoden met alleen progestageen gebruikten, of met VTE in de voorgeschiedenis werden uitgesloten, evenals onderzoeken waarin geen vergelijking tussen verschillende combinatiepreparaten werd gemaakt. De diagnose VTE werd gedefinieerd als een diagnosecode voor DVT of longembolie op basis van het oordeel van een arts en/of uitslagen van diagnostische tests, en/of behandeling met anticoagulantia. De onderzoekers vonden 17 onderzoeken. Daarvan waren er 11 patiënt-controleonderzoeken, met bijna 70.000 vrouwen, en 6 cohortonderzoeken met ruim 25.000.000 vrouwjaren. De auteurs vermelden geen informatie over financiering van ingesloten onderzoeken door farmaceutische bedrijven. [82](#)
 - Dragoman: het doel van deze systematische review en meta-analyse was het onderzoeken van het risico op VTE bij gebruik van orale sub-50-combinatiepreparaten, met verschillende progestageen (desogestrel, gestodeen, norgestimaat, drospirenon, dienogest) in vergelijking met orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel, in een gezonde populatie vrouwen. Onderzoeken waarin > 10% van de blootstelling aan combinatiepreparaten preparaten betrof met 50 microg ethinylestradiol werden uitgesloten. De manier waarop in een onderzoek de diagnose VTE werd gevalideerd werd meegewogen in de beoordeling van de kwaliteit van het de onderzoeken. De diagnose VTE werd als gevalideerd beschouwd op basis van ongeveer dezelfde kenmerken als in de systematische review van Oedingen. Alleen onderzoeken waarin gecorrigeerd werd voor leeftijd, en waarin aparte analyses waren gedaan met vrouwen met en zonder voorgeschiedenis van VTE en/of zwangerschap en post partum werden ingesloten. Om te corrigeren voor andere confounders hebben de onderzoekers subgroepanalyses verricht. Er waren 9 onderzoeken waar zowel analyses op basis van het cohort als op basis van geneste patiëntcontrole zijn gepubliceerd. In dat geval zijn alleen de laatstgenoemde analyses meegenomen, omdat in de resultaten van de meeste cohortanalyses niet was gecorrigeerd voor confounders. De onderzoekers vonden 22 onderzoeken, waarvan 17 patiënt-controle- (10 genest) en 5 cohortonderzoeken. De auteurs melden geen gegevens over aantallen vrouwen/vrouwjaren. Door de verschillen in vraagstelling en in- en exclusiecriteria zijn de in deze review ingesloten onderzoeken enigszins verschillend van de onderzoeken die door Oedingen et al. zijn ingesloten. Meer dan de helft van de ingesloten onderzoeken is gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. [83](#)

- Lidegaard: in dit Deense cohortonderzoek werden vrouwen in de leeftijd van 15-49 jaar (n = 1.626.158) gedurende 9 jaar, van 2001 tot 2010, gevolgd (9.429.128 observatiejaren). Onderzocht werd de risicotoename op VTE bij gebruik van niet-orale combinatiepreparaten, en methodes met alleen progestageen, in vergelijking met geen gebruik van hormonale anticonceptie, en in vergelijking met orale combinatiepreparaten met levonorgestrel en 30-40 microg ethinylestradiol. Exclusiecriteria waren: VTE of kanker in de voorgeschiedenis. De diagnose VTE en het gebruik van anticonceptiva werd afgeleid van voorschrijfgegevens voor anticoagulantia en anticonceptiva. De gegevens werden gecorrigeerd voor onder andere leeftijd en gebruiksduur. Bij deze gebruiksduur werd ook gebruik van andere combinatiepreparaten voorafgaand aan het gebruik van het huidige meegeteld, mits er < 4 weken pauze zat tussen het gebruik van het ene en het andere preparaat. Er waren gegevens van 50.334 vrouwjaren gebruik van de ring (39 vrouwen kregen een bevestigde VTE-diagnose) en 6178 vrouwjaren gebruik van de pleister (slechts 6 vrouwen met bevestigde VTE-diagnose). [84](#)
- Jick: de basis voor dit geneste patiënt-controleonderzoek zijn 2 zorgverzekeringsdatabases uit de VS. Patiënten zijn vrouwen met een leeftijd van 15-44 jaar die ofwel de pleister gebruiken of orale combinatiepreparaten met levonorgestrel en 30 microg ethinylestradiol, en daarbij de diagnose VTE. De diagnose VTE werd ontleend aan diagnosegegevens voor VTE, gevolgd door voorschriften voor anticoagulantia. De onderzoeksperiode liep van 2002 tot 2007. Aan elke patiënt werden 4 tot 5 controlepatiënten gekoppeld op basis van leeftijd en moment van diagnose. Vrouwen die na de diagnose voorschriften voor combinatiepreparaten bleven ontvangen, en vrouwen met een verhoogd risico op VTE (zoals chirurgische ingreep < 90 dagen gelden, epilepsie, zwangerschap en eerder gebruik van anticoagulantia werden uitgesloten, omdat VTE bij hen werd beschouwd als niet-idiopathisch. Omdat de pleister pas sinds 2002 op de markt kwam, waren de meeste vrouwen in deze databases die de pleister gebruikten nieuwe gebruiksters. Daarom hebben de onderzoekers ook analyses verricht waarin alleen nieuwe gebruiksters van beide soorten combinatiepreparaten werden ingesloten. Er werd bij de selectie van nieuwe gebruikers van 1 van de onderzochte preparaten echter geen rekening gehouden met eventuele overstappen vanaf een ander combinatiepreparaat. Dit onderzoek werd door een farmaceutisch bedrijf gesponsord. [85](#)

Kwaliteit van bewijs

Orale combinatiepreparaten: redelijke kwaliteit van bewijs. De normaal gesproken lage bewijskracht van observationeel onderzoek werd met 1 niveau opgewaardeerd tot matig, omdat er een dosisgradiënt werd gevonden, en omdat er sprake is van goed uitgevoerde systematische reviews en meta-analyses. Kanttekeningen:

- Er zijn veel meer gegevens over de invloed van levonorgestrel dan over de invloed van de overige progestagenen.
- In de onderzoeken gevonden door De Bastos et al. werd niet altijd gecorrigeerd voor leeftijd. Vrouwen die combinatiepreparaten met relatief nieuwe progestageen gebruiken, zijn waarschijnlijk jonger dan vrouwen die combinatiepreparaten met levonorgestrel gebruiken. Het risico op VTE bij jonge vrouwen is lager, dus op basis van onderzoeken die niet corrigeren voor leeftijd zou het VTE-risico bij combinatiepreparaten met relatief nieuwe progestageen onderschat kunnen worden. In de systematische reviews van Oedingen en Dragoman werden alleen onderzoeken ingesloten die corrigeerden voor leeftijd.

- 
- De mate waarin de diagnose VTE objectief werd beoordeeld in de onderzoeken is niet geheel duidelijk. De Bastos et al. beoordeelden het risico op bias ten gevolge hiervan in ongeveer de helft van de onderzoeken als hoog. Oedingen en Dragoman zijn niet expliciet in hun beoordeling van dit aspect. Wel heeft dit aspect voor Dragoman meegewogen in de beoordeling van de kwaliteit, maar veranderde er niet veel aan de resultaten als onderzoeken met lage kwaliteit werden uitgesloten.
 - De controlegroep van patiënt-controleonderzoeken was soms afkomstig uit een ziekenhuispopulatie.
 - Cohortonderzoeken gaven vaak geen gegevens over voortijdig verlies van follow-up.

Niet-orale combinatiepreparaten: zeer lage kwaliteit van bewijs. Er is afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid door de lage aantallen vrouwen met VTE-diagnose en daardoor brede betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast is in een onderzoek niet gecorrigeerd voor de gebruiksduur en ook niet voor overstappers. Het is te verwachten dat nieuwe gebruiksters van de pleister relatief vaak al eerder een oraal combinatiepreparaat hebben gebruikt, omdat de pleister destijds net nieuw op de markt werd gebracht. Bij hen zal dus relatief vaak niet daadwerkelijk sprake zijn geweest van nieuw gebruik.

In het algemeen bestaat in de onderzoeken een risico op vertekening van de resultaten doordat niet meegewogen kan worden in hoeverre bij de keuze voor combinatiepreparaten het risico op VTE al is meegewogen (confounding bij indication). Vrouwen met een bekend verhoogd risico kunnen bijvoorbeeld een ander preparaat of andere anticonceptiemethode aanbevolen hebben gekregen.

Effect

Orale combinatiepreparaten versus geen gebruik hormonale anticonceptie

Preparaten met levonorgestrel en ethinylestradiol 20 of 30 microg, norgestimaat met ethinylestradiol 35 microg, en gestodeen met 20 microg veroorzaken de kleinste risicotoename (zie [tabel 7](#)). In onderzoeken met financiering door een farmaceutisch bedrijf werd een kleinere risicotoename gevonden dan in onderzoeken waarbij dit niet het geval was. Hetzelfde gold overigens voor cohortonderzoeken in vergelijking met patiënt-controleonderzoeken en voor onderzoeken waarin de VTE subjectief werd bevestigd in vergelijking met onderzoeken waarin de VTE objectief bevestigd werd. [81](#)

Tabel 7 Absolute en relatieve risico op VTE bij orale combinatiepreparaten in vergelijking met geen gebruik hormonale anticonceptie

	Relatief risico (95%-BI)	Absolute risico per 10.000 vrouwen per jaar*
Geen gebruik hormonale anticonceptie	1	3,0
Alle orale combinatiepreparaten	3,5 (2,9-4,3)	10,0
Netwerkmeta-analyse gestratificeerd naar dosering ethinylestradiol		
Levonorgestrel		
50	5,2 (3,4-7,9)	niet berekend
30	2,4 (1,8-3,2)	
20	2,2 (1,3-3,6)	
Norgestimaat		
35	2,4 (1,7-3,3)	
Desogestrel		
30	4,3 (3,3-5,6)	
20	3,4 (2,5-4,6)	
Gestodeen		
30	3,7 (2,8-4,9)	
20	2,2 (1,4-3,2)	
Cyproteronacetaat		
35	3,9 (2,7-5,5)	
* Berekend op basis van bevindingen van De Bastos, uitgaand van gegevens over het absolute risico op VTE uit 2 van de geïncludeerde onderzoeken (1,9 en 3,7 per 10.000 vrouwen per jaar. 86 87)		

Orale combinatiepreparaten in vergelijking met oraal combinatiepreparaat met levonorgestrel en 30-40 microg ethinylestradiol

Vrijwel alle combinatiepreparaten veroorzaken een sterkere toename van het risico op VTE dan combinatiepreparaten met levonorgestrel en 30-40 microg ethinylestradiol. Alleen preparaten met norgestimaat, gestodeen met 20 microg ethinylestradiol hebben een met levonorgestrel vergelijkbare invloed op het VTE-risico (zie [tabel 8](#)). Subgroepanalyses van Dragoman voor onderzoeken met wel/geen correctie voor BMI, roken, duur van gebruik van combinatiepreparaten en financiering door farmaceutische bedrijven leverden geen significant afwijkende resultaten op. Wel bestond voor alle progestageentypes een tendens naar lagere relatieve risico's op VTE in onderzoeken met financiering door een farmaceutische bedrijf, onderzoeken die corrigeerden voor de duur van het gebruik en voor roken.

Tabel 8 Risico op VTE per oraal combinatiepreparaat in vergelijking met levonorgestrel

Type progestageen/ dosering ethinylestradiol (microg)	Dragoman et al. 2018	Oedingen et al. 2018	
	Relatief risico (95%- BI)	Relatief risico (95%- BI)	Absoluut risico per 10.000 vrouwen per jaar (95%-BI)
Levonorgestrel	1		
30-40		1	7,6
20		Geen gegevens	
Desogestrel	1,80 (1,51-2,08)		
30-40		1,46 (1,33-1,59)	11,1 (10,1-12,1)
30	1,66 (1,21-2,33)		
20		1,39 (1,16-1,67)	10,6 (8,8-12,7)
Gestodeen	1,63 (1,28-2,04)		
30-40		1,27 (1,15-1,41)	9,7 (8,7-10,7)
30	1,46 (1,08- 2,06)		
20		1,18 (0,93-1,64)	9,0 (7,1-11,3)
Drospirenon	1,58 (1,10-2,18)		
30-40		1,40 (1,26-1,56)	10,6 (9,6-11,9)
30	1,48 (0,83-2,77)		
Cyproteron	2,05 (1,59-2,53)		
30-40		1,29 (1,12-1,49)	9,8 (8,5-11,3)
Norgestimaat	1,13 (0,91-1,31)		
Dienogest	1,46 (0,57-5,41)		


Niet-orale combinatiepreparaten in vergelijking met oraal combinatiepreparaat met levonorgestrel en 30-40 microg ethinylestradiol

- Pleister: bij huidig gebruik werd een verhoogd risico op VTE gevonden voor de pleister. Dit was in het onderzoek van Jick niet significant en in het onderzoek van Lidegaard wel significant. Lidegaard: RR 2,31 (95%-BI 1,02 tot 5,32). Jick: OR in de ene database 2,0; 95%-BI 0,9 tot 4,1; in de andere database 1,3; 95%-BI 0,8 tot 2,1). De resultaten veranderden niet bij beperking van de analyses tot nieuwe gebruiksters.
- Ring: bij huidig gebruik werd een verhoogd risico op VTE gevonden. Lidegaard: RR 1,90 (95%-BI 1,33 tot 2,71). Jick: niet onderzocht.

Er zijn geen gegevens over mortaliteit gevonden.

Conclusie

- Gebruik van de pil met 20 of 30 microg ethinylestradiol in combinatie met levonorgestrel verhoogt het risico op VTE gemiddeld van 3 naar 7 per 10.000 vrouwen per jaar.

- 
- Ten opzichte van orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel:
 - veroorzaken de pillen met 50 microg ethinylestradiol in combinatie met levonorgestrel, met 35 microg ethinylestradiol in combinatie met cyproteronacetaat, en met 20 of 30 microg ethinylestradiol in combinatie met desogestrel of drospirenon, en de pil met 30 microg ethinylestradiol in combinatie met gestodeen waarschijnlijk een significant grotere risicotoename (ongeveer van 3 naar 10 per 10.000 vrouwen per jaar);
 - veroorzaken de pillen met 20 microg ethinylestradiol in combinatie met gestodeen, en met 35 microg ethinylestradiol in combinatie met norgestimaat waarschijnlijk een niet-significant grotere risicotoename;
 - zijn we onzeker over de risicotoename door de pil met dienogest, gezien het zeer brede betrouwbaarheidsinterval;
 - zijn we onzeker over de risicotoename door de vaginale ring en de pleister (aanwijzingen voor grotere invloed).

De invloed van combinatiepreparaten met nomegestrel is nog niet bekend.

Overweging

De invloed van combinatiepreparaten op het absolute risico op VTE is klein, door de lage incidentie van VTE bij vrouwen in deze leeftijdsgroep (gemiddeld ongeveer 0,3 per 1000 vrouwen per jaar). Het verschil in risicotoename tussen de verschillende orale combinatiepreparaten lijkt wellicht klein maar is op populatieniveau wel degelijk relevant, vanwege het grote aantal vrouwen dat combinatiepreparaten gebruikt. In Nederland gebruiken 1,2 miljoen vrouwen de sub-50-pil met levonorgestrel (zie [Achtergronden, epidemiologie](#)). Bij deze vrouwen zouden op basis van bovenstaande bevindingen ongeveer 480 gevallen van VTE per jaar toe te schrijven zijn aan het pilgebruik (toename aantal gevallen van 360 zonder pilgebruik naar 840 met pilgebruik). Als deze vrouwen een van de combinatiepreparaten met grotere risicotoename zouden gebruiken, zouden nog eens ongeveer 400 VTE-gevallen per jaar extra toe te schrijven zijn aan pilgebruik (uitgaand van een absoluut risico van gemiddeld ongeveer 10 per 10.000 gebruiksters).

Indeling combinatiepreparaten

Combinatiepreparaten worden ingedeeld naar dosering ethinylestradiol, progestageentype.

Dosering ethinylestradiol

Het meest gangbaar zijn sub-50-combinatiepreparaten. Deze bevatten minder dan 50 microg ethinylestradiol. Er zijn ook sub-30-combinatiepreparaten; deze bevatten minder dan 30 microg ethinylestradiol. Vroeger waren combinatiepreparaten met 50 microg ethinylestradiol gebruikelijk.

Progestageentype

Progestageentypes worden van oudsher ingedeeld in generaties. Het progestageen levonorgestrel behoort tot de 2e generatie, desogestrel of gestodeen behoren tot de 3e, en dienogest en nomegestrel tot de 4e generatie. Norgestimaat is ook een derdegeneratieprogestageen, hoewel norgestimaat wordt omgezet in levonorgestrel en daarom soms een tweedegeneratieprogestageen wordt genoemd. Het is niet mogelijk om voor een hele progestageengeneratie uitspraken te doen over bijvoorbeeld veiligheid, zoals invloed op het tromboserisico. Daarnaast kan ook de dosering



ethinylestradiol een rol spelen. Daarom wordt in de NHG-Standaard gekeken naar de afzonderlijke combinatiepreparaten.

Detail nr. 17 Risico op ischemische hart- vaatziekten bij combinatiepreparaten

Risico op ischemische hart- en vaatziekten bij combinatiepreparaten

Achtergrond

Een bekende ernstige bijwerking van combinatiepreparaten is dat ze een toename van het risico op arteriële trombo-embolieën kunnen veroorzaken. Dit uit zich in een verhoogd risico op ischemische hart- en vaatziekten (HVZ), zoals myocardinfarct en TIA/herseneninfarct. Hoewel het absolute risico hierop bij jonge vrouwen erg laag is, kan de risicotename door de vele gebruiksters van combinatiepreparaten toch relevant zijn. Een kleine toename van het risico kan ook relevant zijn voor vrouwen die al een verhoogd risico hebben op HVZ, bijvoorbeeld omdat ze roken. De mate waarin een methode het risico doet toenemen is dus mede bepalend voor de keuze van het preparaat.

Uitgangsvraag

Welke toename van het risico op ischemische HVZ veroorzaakt gebruik van combinatiepreparaten in vergelijking met geen gebruik van combinatiepreparaten?

Welke toename van het risico op ischemische HVZ veroorzaken combinatiepreparaten met verschillende ethinylestradioldoseringen en verschillende types progestageen in vergelijking met geen gebruik van combinatiepreparaten?

Welke toename van het risico op ischemische HVZ veroorzaken combinatiepreparaten met verschillende ethinylestradioldoseringen en progestageentypes in vergelijking met het orale sub-50-combinatiepreparaat met levonorgestrel?

Cruciale uitkomstmaten

- Incidentie van hart- en vaatziekten (myocardinfarct, herseneninfarct)
- Mortaliteit

De cochrane review van Roach et al. is gebruikt voor het beantwoorden van deze vraag over de invloed van orale combinatiepreparaten op de incidentie van myocard- en herseneninfarct. [88](#) Een later gepubliceerd cohortonderzoek leverde aanvullende gegevens. [89](#) Er is geen onderzoek gevonden waarin niet-orale combinatiepreparaten in vergelijking met geen gebruik werden onderzocht. Het cohortonderzoek van Hannaford is gebruikt voor gegevens over mortaliteit. [90](#) Er zijn geen onderzoeken gevonden naar de invloed van niet-orale combinatiepreparaten op het risico op ischemische HVZ, in vergelijking met geen gebruik, of in vergelijking met orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel.

Resultaten

Beschrijving onderzoek

- Roach: het doel van de cochrane review was te onderzoeken hoe groot het risico op myocard- en herseninfarct was bij vrouwen met een leeftijd van 18-50 jaar die orale combinatiepreparaten gebruiken in vergelijking met vrouwen die geen hormonale anticonceptie gebruiken. De auteurs hebben de invloed van verschillende oestrogeendoseringen vergeleken. De onderzoekers includeerden 28 publicaties (24 onderzoeken), waarvan 1 cohortonderzoek, 22 patiënt-controleonderzoeken en 1 genest patiënt-controleonderzoek. In 7 onderzoeken werd onderscheid gemaakt tussen normale en lage oestrogeendosering. Ook werd in 7 onderzoeken onderscheid gemaakt naar progestageentype: er waren per progestageentype gegevens uit 1 tot 5 onderzoeken. De auteurs geven geen gegevens over financiering van ingesloten onderzoeken door farmaceutische bedrijven, maar hebben hiervoor wel een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. [88](#)
- Weill: in dit cohortonderzoek in een Frans cohort vrouwen met een leeftijd van 15 tot 49 jaar werd onder andere onderzocht wat het risico op hersen- en myocardinfarct was bij gebruik van orale combinatiepreparaten, uitgesplitst naar oestrogeendosering en progestageentype. Het risico werd vergeleken met orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel. Tussen 2010 en 2012 werden vrouwen deel van het cohort vanaf het moment van declaratie van een oraal anticonceptivum bij de zorgverzekeraar tot het moment van de diagnose hersen- of myocardinfarct, of tot eind 2012. Vrouwen die post partum startten met een oraal combinatiepreparaat werden pas 2 maanden na de bevalling toegelaten tot het cohort. Gegevens over de duur van het gebruik ontbraken. Vrouwen met eerdere HVZ, VTE of maligniteiten werden uitgesloten. Er waren 5.443.916 vrouwjaren anticonceptivagebruik en 1046 vrouwen met hersen- en 407 met myocardinfarct. De 4 meest gebruikte orale combinatiepreparaten waren levonorgestrel met 30-40 microg ethinylestradiol (58%), levonorgestrel met 20 microg ethinylestradiol (15%), desogestrel met 20 microg ethinylestradiol (14%) en desogestrel met 30 microg ethinylestradiol (13%). In de analyses werd gecorrigeerd voor onder andere leeftijd, opleidingsniveau, sociaal-economische status, behandeling met antihypertensiva en antidiabetica. In de analyses naar de invloed van verschillende ethinylestradioldoseringen werd tevens gecorrigeerd voor het progestageentype, en andersom. Gegevens over roken waren beperkt tot diagnosegegevens tabaksmisbruik en gebruik van nicotinevervangende middelen, dus daarvoor kon slechts gedeeltelijk gecorrigeerd worden. [89](#)
- Hannaford: in een groot eerstelijns cohort met 46.000 vrouwen dat gestart is in 1968 werd de mortaliteit aan alle oorzaken vergeleken bij ooit-pilgebruiksters en nooit-pilgebruiksters. De mortaliteit werd ook apart onderzocht voor hart- en vaatziekten, en verschillende soorten kanker. Er werd onder andere gecorrigeerd voor leeftijd, roken, pariteit. De meeste vrouwen in het onderzoek gebruikten een pil met 50 microg ethinylestradiol. Er waren gegevens over 819.000 vrouwjaren van ooit-gebruiksters van combinatiepreparaten, van wie er 2864 overleden tijdens de follow-up (501 aan hart- en vaatziekten), en 378.000 vrouwjaren van nooit-gebruiksters, van wie 1747 vrouwen overleden tijdens follow-up (763 aan hart- en vaatziekten). Het onderzoek werd deels gefinancierd door farmaceutische bedrijven. [90](#)

Kwaliteit van bewijs

In het algemeen bestaat in de onderzoeken een risico op vertekening van de resultaten doordat niet meegewogen kan worden in hoeverre bij de keuze voor combinatiepreparaten het risico op ischemische HVZ al is meegewogen. Vrouwen met een bekend verhoogd risico kunnen bijvoorbeeld een andere anticonceptiemethode of ander preparaat aanbevolen hebben gekregen.

Orale combinatiepreparaten als groep, in vergelijking met geen gebruik

Lage kwaliteit van bewijs voor de uitkomsten op de incidentie van myocard- en herseninfarct, vanwege de observationele opzet van de gevonden onderzoeken. Vanwege het vinden van een dosisgradiënt werd de kwaliteit met een punt opgewaardeerd, maar in de meeste onderzoeken was er veel risico op bias, waardoor daarvoor werd afgewaardeerd. Een risico op bias ontstond bijvoorbeeld doordat 19 onderzoeken zich voor wat betreft gegevens over gebruik van hormonale anticonceptie alleen op informatie van de deelnemers baseerden. Daarnaast werd in 6 onderzoeken de diagnose myocard- of herseninfarct niet objectief bevestigd. Een 3e voorbeeld van een risico op bias is dat de helft van de onderzoeken controlepersonen uit een ziekenhuispopulatie includeerde. Er was sprake van een hoge mate van inconsistentie in de meta-analyses.

Er is een zeer lage kwaliteit van bewijs voor de uitkomst op de mortaliteit, vanwege de observationele opzet; verder werd afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (slechts bewijs uit een onderzoek met brede betrouwbaarheidsintervallen), en indirect bewijs, omdat de meeste vrouwen combinatiepreparaten gebruikten met 50 microg ethinylestradiol, een dosering die tegenwoordig niet meer gebruikelijk is en mogelijk het risico op hart- en vaatziekten meer verhoogt dan lage doseringen.

Orale combinatiepreparaten met verschillende ethinylestradioldoseringen en progestageentypes in vergelijking met geen gebruik

Zeer lage kwaliteit van bewijs voor de uitkomsten op de incidentie van myocard- en herseninfarct, vanwege de observationele opzet. Er is extra afgewaardeerd doordat er maar beperkt onderzoek beschikbaar was, en inconsistentie.

Orale combinatiepreparaten met verschillende ethinylestradioldosering en progestageentypes in vergelijking met orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel

Zeer lage kwaliteit van bewijs, vanwege de observationele opzet, en afwaardering in verband met onnauwkeurigheid (slechts bewijs uit een onderzoek, in een aantal vergelijkingen een heel beperkt aantal patiënten, en risico op bias vanwege het gedeeltelijk ontbreken van correctie voor roken).

Effect

Orale combinatiepreparaten versus niet-gebruik hormonale anticonceptie

Myocardinfarct. Het relatieve risico bedroeg 1,6 (95%-BI 1,2 tot 2,1). Het absolute risico nam toe van 0,13 naar 0,21 per 1000 vrouwen per jaar (absolute risicotoename 0,08; 95%-BI 0,03 tot 0,14).

Herseninfarct. Het relatieve risico bedroeg 1,7 (95%-BI 1,5 tot 1,9). Het absolute risico nam toe van 0,24 naar 0,41 per 1000 vrouwen per jaar (absolute risicotoename 0,17; 95%-BI 0,12 tot 0,22).

Of een onderzoek wel of niet financiering kreeg van een farmaceutisch bedrijf maakte geen verschil voor de gevonden risicotoename.

De invloed op het risico op myocard- of herseninfarct nam toe naarmate de ethinylestradioldosering in het combinatiepreparaat hoger was: bij lage dosering ethinylestradiol (20 microg) bedroeg het relatief risico 1,6 (95%-BI 1,4 tot 1,8); bij gemiddelde dosering ethinylestradiol (30-49 microg) 2,0 (95%-BI 1,4 tot 3,0) en bij hoge dosering ethinylestradiol (> 49

microg) 2,4 (95%-BI 1,8 tot 3,3).

Er was geen duidelijk verschil in uitkomsten tussen progestageentypes. [88](#)

Orale combinatiepreparaten versus orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel

Orale sub-30-combinatiepreparaten met levonorgestrel en gestodeen gaven een significant kleiner risico op herseninfarct (resp. RR 0,68; 95%-BI 0,53 tot 0,86 en RR 0,72; 95%-BI 0,50 tot 0,99) en myocardinfarct (resp. RR 0,28; 95%-BI 0,15 tot 0,53 en RR 0,28; 95%-BI 0,09 tot 0,66) dan orale sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel (RR 1). De invloed van overige onderzochte orale combinatiepreparaten verschilde niet significant van die van orale sub-50-combinatiepreparaten. [89](#)

Sub-30 versus sub-50

In vergelijking met sub-50-combinatiepreparaten gaven sub-30-combinatiepreparaten een kleinere risicotoename op zowel hersen- (RR 0,82; 95%-BI 0,70 tot 0,96) als myocardinfarct (RR 0,56; 95%-BI 0,39 tot 0,79). [89](#)

Gestodeen of desogestrel versus levonorgestrel

In vergelijking met levonorgestrel was het risico op herseninfarct bij gestodeen significant lager (RR 0,49; 95%-BI 0,22 tot 0,94). Er was geen verschil in het RR op myocardinfarct. Tussen levonorgestrel en desogestrel werd zowel op hersen- als op myocardinfarct geen verschil in risico gevonden. [89](#)

Mortaliteit

Bij ooit-pilgebruiksters was de mortaliteit aan HVZ lager dan bij nooit-gebruiksters (RR 0,86; 95%-BI 0,77 tot 0,96). De sterfte aan ischemische hartziekten was ook significant lager bij ooit-pilgebruiksters (RR 0,75; 95%-BI 0,63 tot 0,88). Voor de sterfte aan ischemisch herseninfarct was er geen significant verschil (RR 1,05; 95%-BI 0,84 tot 1,30). [90](#)

Conclusie

Gebruik van orale combinatiepreparaten verhoogt mogelijk het risico op ischemische HVZ (gemiddeld met een factor 1,6).

Er is onzekerheid of de risicotoename sterker is naarmate de dosering ethinylestradiol in het preparaat hoger is.

Het is onzeker of de risicotoename is gerelateerd aan het progestageentype in het preparaat.

Er zijn geen gegevens over de risicotoename door niet-orale combinatiepreparaten.

Er is onzekerheid over de invloed van combinatiepreparaten op de sterfte aan HVZ.

Overwegingen

De mogelijke invloed van combinatiepreparaten op het absolute risico op HVZ is klein, door de lage incidentie van HVZ bij vrouwen in deze leeftijdsgroep (myocardinfarct 0,13 per 1000 vrouwen per jaar, en herseninfarct 0,24 per 1000 vrouwen per jaar).



Het is aannemelijk dat de risicotoename door niet-orale combinatiepreparaten vergelijkbaar is met orale combinatiepreparaten.

Detail nr. 18 Risico op maligniteiten bij combinatiepreparaten

Risico op maligniteiten bij combinatiepreparaten

Achtergrond

Combinatiepreparaten kunnen zorgen voor een stijging van het risico op sommige maligniteiten, maar kunnen op andere maligniteiten juist een beschermend effect hebben. Mogelijk verschillen combinatiepreparaten in de mate waarin zij invloed hebben op het risico op maligniteiten.

Uitgangsvraag

Welke toename van het risico op maligniteiten veroorzaken combinatiepreparaten als groep, en per combinatiepreparaat, in vergelijking met geen gebruik?

Welke invloed hebben variabelen, zoals de gebruiksduur, de tijd sinds het laatste gebruik en leeftijd, bij start gebruik hierop?

Cruciale uitkomstmaten

- Incidentie alle maligniteiten
- Incidentie mammacarcinoom
- Incidentie cervixcarcinoom
- Incidentie ovariumcarcinoom
- Mortaliteit alle maligniteiten

Voor het beantwoorden van de vraag is gebruikgemaakt van de systematische reviews van Gierisch, Zhu, Havrilesky en Peng. [91](#) [92](#) [93](#) [94](#) Een aanvullende search naar later verschenen publicaties over de invloed van combinatiepreparaten op het risico op mammacarcinoom en cervixcarcinoom leverde de publicaties op van Roura, Beaver, Morch en Iversen en Busund. [95](#) [96](#) [97](#) [98](#) [99](#) Er is geen search gedaan naar na de systematische reviews verschenen onderzoeken naar de invloed van combinatiepreparaten op het risico op ovariumcarcinoom. Het cohortonderzoek van Hannaford is gebruikt voor gegevens over mortaliteit aan maligniteiten. [90](#)

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Gierisch et al. onderzochten de invloed van gebruik van orale combinatiepreparaten in vergelijking met geen gebruik van hormonale anticonceptie op het risico op mamma-, cervix, colorectaal- en endometriumcarcinoom. Zij includeerden over mammacarcinoom 44 onderzoeken, waarvan 29 patiënt-controle-, 14 cohortonderzoeken en 1 gepoolde analyse. Over cervixcarcinoom includeerden zij 12 onderzoeken, waarvan 9 patiënt-controle- en 3 cohortonderzoeken. Over colorectaalcarcinoom vonden zij 11 onderzoeken (3 patiënt-controle-, 7 cohortonderzoeken en 1 gepoolde analyse). Over endometriumcarcinoom vonden zij 9 onderzoeken (4 patiënt-controle- en 5 cohortonderzoeken). Zij analyseerden de invloed van 'ooit' versus 'nooit' gebruik, de invloed van de duur van het gebruik en de tijd na het laatste gebruik. De publicatie bevat geen gegevens over

financiering van ingesloten onderzoeken door farmaceutische bedrijven. [91](#)

Zhu et al. onderzochten in hun systematische review en meta-analyse de invloed van het gebruik van orale combinatiepreparaten op het risico op mammacarcinoom, en de invloed van de duur van het gebruik. Zij includeerden alleen prospectieve cohortonderzoeken waarin de incidentie van mammacarcinoom uitkomstmaat was en waarin ook de duur van het gebruik was meegenomen. Onderzoeken met cohorten vrouwen met een positieve familieanamnese voor mammacarcinoom werden uitgesloten. Zij vonden 13 onderzoeken met 11.722 vrouwen met de diagnose mammacarcinoom, en 859.894 deelnemers. In het merendeel van deze onderzoeken werd gecorrigeerd voor veel confounders, zoals leeftijd, BMI, roken, alcoholconsumptie, familieanamnese en meer. Slechts 5 onderzoeken leverden bruikbare gegevens over de invloed van de duur van het gebruik. De helft van de onderzoeken is ook ingesloten door Gierisch et al. De publicatie bevat geen gegevens over financiering van ingesloten onderzoeken door farmaceutische bedrijven. [92](#)

Peng et al. onderzochten in een systematische review de invloed van gebruik van orale anticonceptiva op het risico op cervixcarcinoom. Zij includeerden alleen patiënt-controleonderzoeken, en zij vonden er 16 met 7433 vrouwen met cervixcarcinoom en 8186 controles. Hiervan zijn er 8 ook ingesloten in de systematische review van Gierisch, 3 zijn van latere datum, en 3 ontbreken omdat het cohortonderzoeken zijn. Peng et al. vonden over de periode waarin Gierisch et al. ook hebben gezocht nog 5 extra patiënt-controleonderzoeken. Mogelijk is het verschil te verklaren door verschillen in de in- en exclusiecriteria. Er werden subanalyses verricht naar de invloed van gebruiksduur van het anticonceptivum, HPV-status van de vrouwen en etnische achtergrond. De publicatie bevat geen gegevens over financiering van ingesloten onderzoeken door farmaceutische bedrijven. [94](#)

Roura et al. onderzochten prospectief bij vrouwen (n = 370.000) uit een groot cohort dat in de periode van 1992 tot 2000 in 10 Europese landen is samengesteld risicofactoren voor het cervixcarcinoom, carcinoma in situ en intra-epitheliale neoplasie (CIN) graad 3. Zij keken daarbij ook naar de invloed van het gebruik van combinatiepreparaten. Vrouwen met een (pre)maligniteit bij aanvang van het onderzoek, of bij wie de vragenlijst over leefstijl op dat moment niet volledig was ingevuld, en vrouwen met hysterectomie in de voorgeschiedenis of met incomplete follow-up werden uitgesloten. Gegevens over de diagnose cervixcarcinoom werden ontleend aan kankerregistratiesystemen, zorgverzekeringsgegevens en ziekenhuisgegevens. De vrouwen werden onderzocht op HPV-infectie en soa. Er werd gecorrigeerd voor onder andere burgerlijke staat, roken, BMI, opleidingsniveau en aantal zwangerschappen. De follow-up eindigde tussen 2003 en 2006. De mediane follow-upperiode was 9 jaar. Er waren gegevens over 308.036 vrouwen, waarvan er bij 261 cervixcarcinoom en bij 804 een cervixcarcinoom in situ of CIN 3 optrad. Om te corrigeren voor positieve HPV-en soaserologie werd binnen het cohort een genest patiënt-controleonderzoek opgezet. Voor elke vrouw met de diagnose cervixcarcinoom en een beschikbaar bloedmonster werden 2 controles uit het cohort gematcht. In dit deel van het onderzoek werden 184 vrouwen met cervixcarcinoom en 425 vrouwen met cervixcarcinoom in situ of CIN 3 geïncludeerd en 1218 controles. [95](#)

Havrilesky et al. onderzochten de invloed van het gebruik van orale combinatiepreparaten in vergelijking met geen gebruik van hormonale anticonceptie op het risico op ovariumcarcinoom. Zij vonden 55 observationele onderzoeken. De meta-analyse voor ooit- versus nooit-gebruik kon verricht worden op 17 patiënt-controleonderzoeken (10.031 patiënten, 21.025 controles) en 7 cohortonderzoeken (625.999 vrouwen en 3.981.072 vrouwjaren). Er werden ook meta-analyses


verricht naar de invloed van de duur van het gebruik, de leeftijd bij het 1e gebruik, de tijd sinds het laatste gebruik, de oestrogeendosering en het progestageentype. [93](#)

Beaber et al. verrichtten een genest patiënt-controleonderzoek in de Verenigde Staten waarin het risico op mammacarcinoom bij recent gebruik van orale combinatiepreparaten werd onderzocht. Patiënten waren 1102 vrouwen met een leeftijd van 20 tot 49 jaar bij wie tussen 1990 en 2009 de diagnose mammacarcinoom werd gesteld. Deze werden geselecteerd uit de lokale kankerregistratie. Er werden 21.952 controles gematcht aan de patiënten. Gegevens over het gebruik van orale anticonceptiva werden ontleend aan gegevens van de apotheek, en er werd uitgesplitst naar het type combinatiepreparaat, en naar eenfase- en meefasepreparaten. In de uiteindelijke analyses werd niet gecorrigeerd voor confounders anders dan leeftijd (zoals BMI, mammacarcinoom in de familie, aantal zwangerschappen), omdat uit eerdere analyses gebleken was dat geen van de confounders relevante invloed had op de uitkomsten. [96](#)

In het Deens landelijk cohortonderzoek van Morch et al werden tussen 1995 en 2012 1.800.000 vrouwen met een leeftijd van 15 tot 49 jaar gevolgd (gemiddelde follow-upduur 10,9 jaar). Zij keken naar de invloed van alle vormen van hormonale anticonceptie op het risico op mammacarcinoom. Gegevens over het gebruik van hormonale anticonceptie werden ontleend aan gegevens van de apotheek, en er werd uitgesplitst naar dosering ethinylestradiol (20-40 microg en 50 microg) en naar type progestageen. In de analyses werd onder andere gecorrigeerd voor leeftijd, opleidingsniveau, aantal zwangerschappen, familieanamnese voor mamma- of ovariumcarcinoom. Gegevens over de diagnose mammacarcinoom werden ontleend aan de nationale kankerregistratie. Er waren gegevens over 4.348.722 vrouwjaren van huidige of recente gebruiksters (2883 vrouwen met diagnose mammacarcinoom) en 7.815.180 vrouwjaren van nooit-gebruiksters (5955 vrouwen met diagnose mammacarcinoom). Het merendeel gebruikte orale combinatiepreparaten, maar er waren ook gegevens over 10.842 vrouwjaren voor het gebruik van de pleister (2 vrouwen met de diagnose mammacarcinoom) en 91.313 voor de ring (20 vrouwen met de diagnose mammacarcinoom). Dit onderzoek leverde ook gegevens over vrouwen die methodes met alleen progestageen gebruikten, zie onderstaand detail Risico op mammacarcinoom bij methodes met alleen progestageen. Dit onderzoek werd door een farmaceutisch bedrijf gesponsord. [97](#)

Iversen et al. publiceerden in 2017 in een vervolganalyse van gegevens uit een cohort met 46.000 vrouwen dat in het Verenigd Koninkrijk gestart is in 1968, over het risico op maligniteiten bij gebruik van orale combinatiepreparaten. De 1e resultaten uit dit onderzoek zijn in 2007 gepubliceerd en zijn opgenomen in de systematische review van Gierisch. De vrouwen in het cohort waren in de periode 1968 tot 1969 gerecruteerd door 1400 huisartsen, waarbij zij onderscheid maakten in vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten (n = 23.000) en vrouwen die nooit gebruikten (n = 23.000). Vanaf het moment van het 1e voorschrift voor een oraal anticonceptivum werden vrouwen uit deze laatste groep mee-geanalyseerd in de groep gebruikers. De meeste vrouwen in het onderzoek gebruikten een pil met 50 microg ethinylestradiol. Gegevens over het optreden van maligniteiten werden ontleend aan de nationale kankerregistratie en gegevens van de huisartsen. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, aantal zwangerschappen, roken en opleidingsniveau. Er waren gegevens van 885.000 vrouwjaren van gebruikers met minimaal 1 kankerdiagnose en 388.500 vrouwjaren niet-gebruikers met minimaal 1 kankerdiagnose. Dit onderzoek werd deels door een farmaceutisch bedrijf gesponsord. [98](#)

In een Noors populatie-cohortonderzoek onderzochten Busund et al. bij 172.000 vrouwen met een leeftijd van 30 tot 70 jaar tussen 1991 en 2007 het verband tussen gebruik van hormonale



anticonceptiva en het optreden van mammacarcinoom. Dit werd onderzocht voor alle mammacarcinomen gezamenlijk, en per subtype, afhankelijk van hormoongevoeligheid. Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag zijn alleen de gegevens over alle mammacarcinomen gezamenlijk meegenomen. Alleen de gegevens van vrouwen die bij aanvang van het onderzoek premenopauzaal en < 53 jaar waren werden geanalyseerd. Vrouwen die hormonale suppletie therapie gebruikten, en vrouwen met maligniteiten bij aanvang van het onderzoek werden uitgesloten. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, BMI, mammacarcinoom bij de moeder in het verleden, leeftijd bij de menarche, alcoholgebruik, aantal zwangerschappen en leeftijd bij de 1e zwangerschap (niet voor roken). De helft van de vrouwen uit het cohort vulde met tussenpozen van 4 tot 6 jaar de vragenlijst met onder andere gegevens over anticonceptivagebruik in, waardoor er uiteindelijk gegevens waren van 74.862 vrouwen (580.017 vrouwjaren, gemiddelde follow-upperiode 7,8 jaar, 1245 vrouwen met de diagnose mammacarcinoom). Gegevens over het optreden van mammacarcinoom werden ontleend aan de nationale kankerregistratie. In de analyses werd gestratificeerd voor het gebruik van combinatiepreparaten en methodes met alleen progestageen. Deze laatste categorie werd niet per methode apart geanalyseerd, en de bevindingen worden daarom niet besproken in het onderstaand detail Risico op mammacarcinoom bij methodes met alleen progestageen. [99](#)

Het onderzoek van Hannaford betrof hetzelfde eerstelijnscohort als het hierboven beschreven onderzoek van Iversen. [98](#) In deze analyse werd specifiek de mortaliteit onderzocht bij ooit-pilgebruiksters en nooit-pilgebruiksters. De mortaliteit werd apart onderzocht voor hart-vaatziekten, en verschillende soorten kanker. Er waren gegevens over 819.000 vrouwjaren van ooit-gebruiksters van combinatiepreparaten, waarvan er 2864 overleden tijdens de follow-up (1312 aan maligniteiten), en 378.000 vrouwjaren van nooit-gebruiksters, waarvan 1747 vrouwen overleden tijdens follow-up (776 aan maligniteiten). Het onderzoek werd deels gefinancierd door farmaceutische bedrijven. [90](#)

Kwaliteit van het bewijs

Mammacarcinoom: redelijk voor ooit- versus nooit-gebruik en huidig/recent-gebruik versus nooit-gebruik Het betreft observationeel onderzoek, maar de resultaten over deze uitkomsten zijn consistent. Zeer laag voor de invloed van de verschillende variabelen, zoals de duur van het gebruik en de ethinylestradioldosering, op de risicotoename, vanwege grote heterogeniteit en onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen). Zeer laag voor de uitkomsten over niet-orale combinatiepreparaten, omdat er slechts gegevens zijn uit 1 onderzoek, met vooral voor de pleister kleine aantallen gebruikersjaren en zeer weinig vrouwen met mammacarcinoom.

Cervixcarcinoom: zeer laag voor de uitkomsten op de incidentie van cervixcarcinoom. Afwaardering wegens een verhoogd risico op bias door gebrekkige correctie voor HPV-status van de vrouw en het ontbreken van gegevens over correctie voor overige confounders, zoals roken en wisselende seksuele contacten. Daarnaast werd geen onderscheid gemaakt naar het gebruikte type oraal anticonceptivum (combinatiepreparaat of pil met alleen progestageen). Daarnaast afwaardering wegens onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen) en inconsistentie tussen de resultaten van de verschillende onderzoeken.

Voor mamma- en cervixcarcinoom geldt dat onduidelijk is in hoeverre een bestaand bevolkingsonderzoek van invloed is op de resultaten uit de verschillende onderzoeken.

Ovariumcarcinoom: laag voor de uitkomsten op de incidentie van ovariumcarcinoom. Afwaardering vanwege inconsistentie, opwaardering vanwege het vinden van een dosisgradiënt.

Colorectaalcarcinoom: laag voor de uitkomstmaat ooit- versus nooit-gebruik voor de uitkomsten op de incidentie van colorectaalcarcinoom, vanwege de observationele onderzoeksopzet. Zeer laag voor overige uitkomstmaten, vanwege inconsistentie.

Endometriumcarcinoom: laag, vanwege de observationele onderzoeksopzet.

Voor alle maligniteiten geldt dat de kwaliteit van het bewijs voor de uitkomst op de mortaliteit zeer laag is, vanwege de observationele opzet; verder werd afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (slechts bewijs uit een onderzoek met brede betrouwbaarheidsintervallen), en indirect bewijs, omdat de meeste vrouwen combinatiepreparaten gebruikten met 50 microg ethinylestradiol, een dosering die tegenwoordig niet meer gebruikelijk is en mogelijk het risico op maligniteiten meer verhoogt dan lagere doseringen.

Effect

Mammacarcinoom

Orale combinatiepreparaten

Ooit- versus nooit-gebruik:

- Systematische review Gierisch: OR 1,08; 95%-BI 1,00 tot 1,17
- Systematische review Zhu: OR 1,08; 95%-BI 0,99 tot 1,17
- Iversen: OR 1,04; 95%-BI 0,91 tot 1,17
- Busund: HR 1,10; 95%-BI 0,97 tot 1,26

Recent of huidig gebruik versus nooit- en/of ooit-gebruik:

- Beaber: OR laatste voorschrift voor de pil < 1 jaar geleden ten opzichte van nooit- of ooit-pilgebruik 1,5 (95%-BI 1,3 tot 1,9).
- Morch: RR pilgebruik < 6 maanden geleden ten opzichte van nooit-gebruik 1,19 (95%-BI 1,13 tot 1,26). In absolute aantallen betekent dit dat er 13 (95%-BI 10 tot 17) extra gevallen van mammacarcinoom per 100.000 vrouwjaren zouden zijn (toename incidentie van 55 naar 68 per 100.000 vrouwen per jaar).
- Iversen: RR huidige pilgebruiksters en vrouwen die < 5 jaar geleden zijn gestopt in vergelijking met nooit-gebruik 1,48 (95%-BI 1,10 tot 1,97).
- Busund: RR huidige gebruiksters versus nooit-gebruiksters 1,32 (95%-BI 0,99 tot 1,77).

Invloed gebruiksduur op risicotoename:

- Systematische review Gierisch: geen verband tussen de gebruiksduur en risicotoename (1-12 maanden versus 13-60 maanden versus 61-120 maanden versus > 120 maanden).
- Systematische review Zhu: RR per 5 jaar gebruik 1,07 (95%-BI 1,03 tot 1,11).
- Beaber: OR bij ≥ 190 verstrekte pillen in het afgelopen jaar 1,8 (95%-BI 1,5 tot 2,3) ten opzichte van OR bij < 190 pillen 1,2 (95%-BI 0,9 tot 1,6).
- Morch: risico ten opzichte van nooit-gebruik nam toe naarmate de gebruiksduur lager was (< 1 jaar OR 1,03; 95%-BI 0,89 tot 1,19; 1-5 jaar RR 1,17; 95%-BI 1,07 tot 1,27; 5-10 jaar RR 1,27; 95%-BI 1,16 tot 1,38; > 10 jaar RR 1,46; 95%-BI 1,32 tot 1,61).
- Busund: geen relatie met de gebruiksduur (< 5 jaar versus > 5 jaar).

Invloed tijdsduur sinds laatste gebruik op risicotoename:

- Systematische review Gierisch: alleen bij kortere tijd sinds het laatste gebruik (0 tot 5 jaar) significante en klinisch relevante risicotoename (OR 1,12; 95%-BI 1,04 tot 1,41).
- Morch: geen relatie met de tijd sinds het laatste gebruik.
- Iversen: bij het laatste gebruik van de pil > 5 jaar geleden was het risico niet langer verhoogd.

Invloed dosering ethinylestradiol op risicotoename:

- Beaber: OR combinatiepreparaten met 20 microg ethinylestradiol 1,0 (95%-BI 0,6 tot 1,7); OR combinatiepreparaten met dosering ethinylestradiol van 30 tot 35 microg 1,6 (95%-BI 1,3 tot 2,0), OR combinatiepreparaten met dosering ethinylestradiol van 50 microg 2,7 (95%-BI 1,1 tot 6,2). De verschillen tussen de OR's per dosering waren niet significant.
- Morch: geen invloed gevonden (preparaten met 50 microg en anderzijds preparaten met 20 resp. 40 microg ethinylestradiol).

Invloed type progestageen op risicotoename:

- Beaber: niet-significante verschillen in risicotoename tussen de combinatiepreparaten met ethinylestradioldosering 30-35 microg met verschillende progestageen. OR eenfasepreparaten met levonorgestrel 1,3 (95%-BI 0,7 tot 2,5); OR eenfasepreparaten met norgestimaat 1,4 (95%-BI 0,6 tot 3,2); OR driefasenpreparaat met levonorgestrel 1,8; 95%-BI 1,0 tot 3,3).
- Morch: niet-significante verschillen in risicotoename tussen de combinatiepreparaten met ethinylestradioldosering van 20-40 microg en verschillende progestageen. RR combinatiepreparaten met levonorgestrel 1,33 (95%-BI 1,20 tot 1,48); met norgestimaat 1,22 (95%-BI 1,2 tot 1,48); met norethisteron 1,09 (95%-BI 0,80 tot 1,50); met drospirenon 1,05 (95%-BI 0,86 tot 1,28).

Niet-orale combinatiepreparaten

Morch: Recent of huidig gebruik versus nooit-gebruik: RR pleister 0,85 (95%-BI 0,21 tot 3,41) en RR ring 0,97 (95%-BI 0,62 tot 1,50)

Cervixcarcinoom (alleen gegevens over orale combinatiepreparaten)

Ooit- versus nooit-gebruik:

- Systematische review Gierisch: OR 1,21 (95%-BI 0,91 tot 1,61)
- Systematische review Peng: OR 1,12 (95%-BI 0,90 tot 1,38)
- Roura: HR 1,6 (95%-BI 1,1 tot 2,3)
- Iversen: RR 1,31 (95%-BI 0,84 tot 2,04)

Huidig versus nooit-gebruik:

Roura: HR 2,2 (95%-BI 1,3 tot 4,0)

Invloed mate van blootstelling:

- Systematische review Gierisch: er was geen relatie met de duur van het gebruik
- Systematische review Peng: bij geen enkele gebruiksduur (< 5 jaar, 5-10 jaar en > 10 jaar) significante risicotoename
- Roura: er was een niet-significante trend voor een hoger risico naarmate de gebruiksduur langer was

Invloed tijdsduur sinds laatste gebruik:

- Roura: geen invloed
- Iversen: ten opzichte van nooit-gebruik was alleen bij < 5 jaar geleden gestopte (en huidige) gebruiksters het risico verhoogd (RR 2,32; 95%-BI 1,24 tot 4,34). Bij langere tijd sinds het laatste gebruik geen invloed meer

Invloed HPV-status:

- Systematische review Peng: zowel bij vrouwen met als zonder HPV-infectie geen significante toename risico op cervixcarcinoom
- Roura: in het geneste patiënt-controleonderzoeksdeel, waarin gecorrigeerd kon worden voor positieve HPV- of soaserologie, waren de bevindingen in lijn met de bevindingen in het hele cohort

Ovariumcarcinoom (alleen gegevens over orale combinatiepreparaten)

Ooit- versus nooit-gebruik:

- Systematische review Havrilesky: klinisch relevante risicoreductie (OR 0,73; 95%-BI 0,66 tot 0,81). Op basis van het geschatte gemiddelde 'lifetime'-risico van 1,38% en de prevalentie van ooit-gebruik van combinatiepreparaten van 83% schatten de auteurs dat de absolute risicoreductie door pilgebruik 0,54% bedraagt, en het number needed to treat 185
- Iversen: klinisch relevante risicoreductie (RR 0,67; 99%-BI 0,50 tot 0,89)

Invloed duur van het gebruik:

Systematische review Havrilesky: de risicoreductie nam toe met de duur van het gebruik. Vanaf 13 maanden gebruik was de risicoreductie significant (OR 0-12 maanden 0,91; 95%-BI 0,78 tot 1,07; OR 13-60 maanden 0,77; 95%-BI 0,66 tot 0,89; OR 61-120 maanden 0,65; 95%-BI 0,55 tot 0,77; OR > 120 maanden 0,43; 95%-BI 0,37 tot 0,51).

Invloed leeftijd bij 1e gebruik:

Systematische review Havrilesky: de risicoreductie nam toe naarmate de leeftijd bij het 1e gebruik lager was. Bij starten met de pil na het 30e levensjaar was er geen significante risicoreductie meer.

Invloed tijd na het laatste gebruik:

- Systematische review Havrilesky: significante risicoreductie tot 20 jaar na het laatste gebruik (OR 0-10 na laatste gebruik 0,41; 95%-BI 0,34 tot 0,50; OR 10-20 jaar na laatste gebruik 0,65; 95%-BI 0,56 tot 0,74; OR > 20 jaar na laatste gebruik niet meer significant).
- Iversen: alleen in de groep bij wie het gebruik > 35 jaar geleden was de risico-afname significant (RR > 35 jaar geleden gebruik 0,50; 95%-BI 0,29 tot 0,84).

Ethinylestradioldoseringen en progestageentype: geen invloed.

Colorectaalcarcinoom (alleen gegevens over orale combinatiepreparaten)

'Ooit' gebruik versus 'nooit' gebruik:

- Gierisch: significante afname van het risico op colorectaalcarcinoom (OR 0,86; 95-BI 0,79 tot 0,95). De absolute afname van het risico werd berekend op 0,76% (number needed to treat 132).

- Iversen: significant lager risico bij 'ooit' gebruik (RR 0,81; 99%-BI 0,66 tot 0,99).

Invloed duur van gebruik:

Systematische review Giersich: er was geen relatie met de duur van het gebruik.

Invloed tijdsduur sinds laatste gebruik:

Iversen: alleen in de groep bij wie het gebruik > 35 jaar geleden was, was de risico-afname significant (RR 0,67; 95%-BI 0,49 tot 0,91).

Endometriumcarcinoom (alleen gegevens over orale combinatiepreparaten)

- Systematische review Gierisch: 'Ooit' gebruik gaf een significante afname van het risico (OR 0,57; 95%-BI 0,43 tot 0,77). De absolute risicoafname werd berekend op 1,77% (number needed to treat 60).
- Iversen: significant lager risico op endometriumcarcinoom (RR 0,66; 99%-BI 0,48 tot 0,89).

Mortaliteit alle maligniteiten

Bij 'ooit' pilgebruiksters was de mortaliteit aan maligniteiten lager dan bij 'nooit' gebruiksters (RR 0,85; 95%-BI 0,78 tot 0,93). Er was geen significant verschil in sterfte aan mammacarcinoom (RR 0,90; 95%-BI 0,74 tot 1,08) en ook niet aan cervixcarcinoom (RR 1,34; 95%-BI 0,74 tot 2,44). De sterfte aan ovariumcarcinoom was significant lager (RR 0,53; 95%-BI 0,38 tot 0,72). Hetzelfde gold voor colorectaal- (RR 0,62; 95%-BI 0,46 tot 0,83) en endometriumcarcinoom (RR 0,43; 95%-BI 0,21 tot 0,88).

Conclusie

Mammacarcinoom:

- Waarschijnlijk verhoogt huidig of recent gebruik van orale combinatiepreparaten het risico op mammacarcinoom, ongeveer met een factor 1,3.
- Er is onzekerheid over de invloed van de duur van het gebruik, de tijdsduur sinds het laatste gebruik, de ethinylestradioldosering en het type progestageen.
- Er is onzekerheid over de invloed van de pleister en ring op het risico op mammacarcinoom.

Cervixcarcinoom:

Er is onzekerheid over de invloed van orale combinatiepreparaten op het risico op cervixcarcinoom.

Ovariumcarcinoom:

- Mogelijk veroorzaken orale combinatiepreparaten een daling van het risico op ovariumcarcinoom, ongeveer met een factor 0,70.
- De risicoafname neemt mogelijk toe naarmate de duur van het gebruik langer is en de leeftijd waarop de vrouw begon lager is. Bij starten na het 30e jaar treedt mogelijk geen risicoreductie meer op. Na het stoppen met de pil normaliseert het risico mogelijk geleidelijk. Oestrogeendosering en progestageentype hebben mogelijk geen invloed op de risicoreductie.

Overige maligniteiten:

- 
- Er is bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat orale combinatiepreparaten ook een afname van het risico op endometrium- en colorectaalcarcinoom veroorzaken.
 - Er zijn met betrekking tot de pleister en ring geen gegevens over het risico op overige maligniteiten.

Mortaliteit:

Er zijn geen aanwijzingen dat combinatiepreparaten negatieve effecten hebben op de mortaliteit aan maligniteiten.

Overwegingen

Mammacarcinoom:

- Het bewijs voor toename van het risico op mammacarcinoom bij huidig of recent gebruik van combinatiepreparaten is van lage kwaliteit, maar wel consistent. Het in dit detail besproken onderzoek van Morch et al. levert de meest bruikbare gegevens voor voorlichting aan de vrouw (toename incidentie van 55 naar 68 per 100.000 vrouwen per jaar). Het risico is niet duidelijk verhoogd bij ooit- versus nooit-gebruik. Gezien de aanwijzingen die er zijn dat het risico een aantal jaar na stoppen met combinatiepreparaten weer normaliseert, komt dit mogelijk doordat in de groep ooit-gebruiksters ook vrouwen zitten bij wie het risico al afneemt, omdat het gebruik al langer geleden is.
- De incidentie van mammacarcinoom bij vrouwen in de vruchtbare levensfase is laag. De kleine toename van het relatieve risico op mammacarcinoom resulteert daardoor in een zeer kleine toename van het absolute risico, tenzij sprake is van een reeds verhoogd risico op mammacarcinoom.

Ovariumcarcinoom: de reductie van het risico op ovariumcarcinoom lijkt groot, maar is in absolute zin klein, omdat de kans dat een vrouw gedurende haar leven ovariumcarcinoom krijgt zeer klein is. In de systematische review van Havrilesky wordt deze kans geschat op 1,38%. De absolute risicoreductie door pilgebruik zou dan 0,54% bedragen, en het number needed to treat 185 (en dit geldt voor het hele leven). Ter vergelijking: het risico voor vrouwen om gedurende hun leven mammacarcinoom te krijgen is ongeveer 12% (zie de [NHG-Standaard Borstkanker](#)).

Cervixcarcinoom: er is onzekerheid over de invloed van combinatiepreparaten op het risico op cervixcarcinoom. Net als bij het mammacarcinoom is het mogelijk dat een toename van het risico alleen gevonden kan worden bij huidige of recente gebruiksters in vergelijking met nooit-gebruiksters. In het enige onderzoek dat deze vergelijking heeft gemaakt, wordt wel degelijk een verhoogd risico gevonden.

De invloed van de pleister en de ring op het risico op maligniteiten is niet bekend. Aangenomen wordt dat deze vergelijkbaar is aan die van orale combinatiepreparaten.

Detail nr. 19 Ernstige bijwerkingen methodes met alleen progestageen

Risico op VTE en ischemische HVZ bij methoden met alleen progestageen

Achtergrond

Net als combinatiepreparaten kunnen ook methodes met alleen progestageen mogelijk een toename van het risico op VTE en HVZ veroorzaken.

Uitgangsvraag

Welke toename van het risico op VTE en ischemische hart- en vaatziekten (HVZ) veroorzaken de verschillende methodes met progestageen in vergelijking met geen gebruik van hormonale anticonceptie?

Cruciale uitkomstmaten


- Incidentie van VTE (diepe veneuze trombose en longembolieën)
- Incidentie ischemische HVZ (myocardinfarct, herseninfarct)
- Mortaliteit VTE, HVZ

Voor het beantwoorden van de vraag over VTE en HVZ is gebruikgemaakt van de systematische review van Tepper. [22](#) Er zijn geen onderzoeken gevonden met de uitkomstmaat mortaliteit.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

In deze systematische review werd onderzocht wat de invloed van methodes met alleen progestageen is op het risico op VTE en HVZ bij vrouwen in de algemene populatie en bij vrouwen met specifieke aandoeningen, in vergelijking met vrouwen die geen hormonale anticonceptie gebruikten. De bevindingen bij vrouwen met specifieke aandoeningen blijven in dit detail buiten beschouwing. Over het risico op VTE bij vrouwen in de algemene populatie vonden de reviewers 11 onderzoeken. Hiervan leverden 3 patiënt-controleonderzoeken (1626 patiënten, 4080 controles) gegevens over de prikpil. In een van deze onderzoeken (646 patiënten en 2322 controles) gebruikten niet alle vrouwen de prikpil met medroxyprogesteron, maar een andere variant van de prikpil. Een groot retrospectief cohortonderzoek (> 9 miljoen vrouwjaren) leverde gegevens over het implantatiestaafje. 3 grote retrospectieve cohortonderzoeken (met per stuk gegevens over > 8 miljoen vrouwjaren) en 2 patiënt-controleonderzoeken (977 patiënten, 1845 controles) leverden gegevens over de hormoonspiraal. 2 retrospectieve cohortonderzoeken (met per stuk gegevens over > 8 miljoen vrouwen) en 5 patiënt-controleonderzoeken (1440 patiënten, 4890 controles) leverden gegevens over de pil met alleen progestageen. Onderzoeken die het risico op VTE voor meerdere methodes met progestageen als geheel berekenden, of waarin niet nader werd benoemd om welke specifieke methode met alleen progestageen het ging, zijn buiten beschouwing gelaten. Over het risico op HVZ vonden zij 6 onderzoeken. Hiervan leverde slechts 1



patiënt-controleonderzoek (2059 patiënten, 6066 controles) gegevens over de prikpil. 2 onderzoeken (een groot retrospectief cohortonderzoek met gegevens over > 10 miljoen vrouwen, en een patiënt-controleonderzoek met 825 patiënten en 2596 controles) leverden gegevens over het implantatiestaafje. Een retrospectief cohortonderzoek met gegevens over > 14 miljoen vrouwen leverde gegevens over het risico op HVZ bij de hormoonspiraal. 9 onderzoeken (1 retrospectief cohortonderzoek met gegevens van > 14 miljoen vrouwen en 8 patiënt-controleonderzoeken, met 3196 patiënten en 11.518 controles) leverden gegevens over de pil met alleen progestageen (desogestrel). In de meeste onderzoeken werden vrouwen met een verhoogd risico op VTE uitgesloten. Het merendeel van de geïncludeerde onderzoeken werd gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. [22](#)

Kwaliteit van bewijs

Prikpil, hormoonspiraal voor uitkomst risico VTE: lage kwaliteit van bewijs, vanwege de observationele onderzoeksopzetten. Vanwege het feit dat de puntschattingen redelijk consistent waren, is niet afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid.

Overige methodes met alleen progestageen, en overige uitkomsten: zeer lage kwaliteit van bewijs, vanwege de observationele onderzoeksopzetten. Daarnaast waren er bij deze methodes en uitkomsten redenen om af te waarderen wegens onnauwkeurigheid door het lage aantal vrouwen met VTE of HVZ in alle onderzoeken (resultierend in brede betrouwbaarheidsintervallen), en de kans op vertekening van de resultaten door gebrekkige correctie voor confounders, zoals recente zwangerschap/bevalling.

Effect op risico VTE in vergelijking met geen gebruik hormonale anticonceptie

Prikpil: in beide onderzoeken met alleen vrouwen die de prikpil met medroxyprogesteron gebruikten, werd een significante toename van het risico gevonden (resp. OR 3,0; 95%-BI 1,2 tot 7,5 en OR 2,2; 95%-BI 1,3 tot 4,0). In het onderzoek waarin niet alle vrouwen de prikpil met medroxyprogesteron gebruikten (maar wel de meeste) werd een niet statistisch significante risicotename gevonden (OR 2,2; 95%-BI 0,7 tot 7,3).

Implantatiestaafje: niet statistisch significant verhoogd risico (OR 1,4; 95%-BI 0,6 tot 3,4).

Hormoonspiraal: in geen van de onderzoeken een verhoogd risico. Puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen uiteenlopend van 0,3 (0,1 tot 1,3) naar 0,9 (0,6 tot 1,3).

Pil met alleen progestageen: in geen van de onderzoeken een statistisch significant verhoogd risico. Puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen uiteenlopend van 0,6 (0,3 tot 1,4) naar 5,9 (1,2 tot 30,1).

Effect op risico op HVZ in vergelijking met geen gebruik hormonale anticonceptie

In geen van de onderzoeken een significante toename van het risico op myocardinfarct of herseninfarct.

Conclusie

Mogelijk verhoogt de prikpil het risico op VTE.

Mogelijk heeft de hormoonspiraal geen invloed op het risico op VTE.

We zijn onzeker over de invloed van de pil met alleen progestageen en het implantatiestaafje op het risico op VTE.

We zijn onzeker over de invloed van methodes met alleen progestageen op het risico op HVZ.

Er zijn geen gegevens over de invloed van methodes met alleen progestageen op de mortaliteit aan VTE en ischemische HVZ.

Overweging

Op basis van het beschikbare bewijs is een negatieve invloed van de prikpil op het risico op VTE voldoende aannemelijk. De mate waarin er negatieve invloed is, is onduidelijk. Invloed van andere methodes met alleen progestageen op het risico op VTE is op grond van het wetenschappelijke bewijs en pathofysiologische overwegingen niet volledig uit te sluiten. De (piek)blootstelling aan hormonen is bij andere methodes met alleen progestageen lager dan bij de prikpil, en vermoedelijk is een eventuele invloed op het risico op VTE daardoor kleiner dan van de prikpil.

Het beschikbare bewijs is onvoldoende om invloed van methodes met alleen progestageen op het risico op HVZ uit te sluiten of aan te tonen. Tepper et al. bespreken in hun review dat pathofysiologisch enige invloed van progestageen op het HVZ-risico mogelijk is, omdat bijvoorbeeld voor de prikpil en diverse pillen met alleen progestageen is gevonden dat deze daling van het HDL en stijging van het totaal cholesterol en triglyceriden en insulineresistentie kunnen veroorzaken. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk, maar de auteurs durven niet te concluderen dat methodes met alleen progestageen geen invloed hebben op het risico op HVZ. [22](#)

Risico op mammacarcinoom bij methodes met alleen progestageen

Net als combinatiepreparaten veroorzaken ook methodes met alleen progestageen mogelijk een toename van het risico op mammacarcinoom.

Uitgangsvraag

Welke invloed hebben de verschillende methodes met progestageen op het risico op mammacarcinoom, in vergelijking met geen gebruik van hormonale anticonceptie?


Cruciale uitkomstmaten

- Incidentie en mortaliteit mammacarcinoom

Voor het beantwoorden van de vraag is gebruikgemaakt van de systematische review van Samson. [100](#) Daarnaast wordt een aantal observationele onderzoeken gebruikt. Met uitzondering van het onderzoek van Dinger zijn deze verschenen na publicatie van Samson et al.. [97](#) [101](#) [102](#) [103](#) [104](#) [105](#) Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin mortaliteit een uitkomstmaat was.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

- 
- Samson: in deze systematische review worden 6 onderzoeken besproken waarin de invloed van methodes met alleen progestageen op het risico op mammacarcinoom wordt onderzocht. In 2 patiënt-controleonderzoeken (5059 vrouwen met mammacarcinoom) werd de invloed van de prikpil onderzocht. In 1 van deze onderzoeken werd ook de invloed van het implantatiestaafje onderzocht, maar een andere versie dan in Nederland op de markt is. De resultaten voor het implantatiestaafje zijn in dit onderzoek samengevoegd met de resultaten voor de prikpil, en het is dus niet mogelijk om ze in dit detail apart te bespreken. De invloed van de hormoonspiraal werd onderzocht in een retrospectief cohortonderzoek (n = 141.892, waarvan 17.360 gebruiksters van de hormoonspiraal en 165 vrouwen met mammacarcinoom). De invloed van de pil met alleen progestageen werd onderzocht in een patiënt-controleonderzoek (n = 11.938, waarvan 4575 vrouwen met mammacarcinoom) en een prospectief cohortonderzoek (n = 103.027, waarvan 54 vrouwen met mammacarcinoom). In de helft van de onderzoeken werd gecorrigeerd voor inhoudelijke confounders met betrekking tot het risico op mammacarcinoom, in 1 onderzoek alleen voor algemene niet-inhoudelijke factoren, zoals leeftijd, etnische afkomst en opleidingsniveau. In 1 onderzoek had correctie voor confounders geen invloed op de resultaten en in 1 onderzoek is in het geheel niet gecorrigeerd. De publicatie bevat geen gegevens over financiering van ingesloten onderzoeken door farmaceutische bedrijven. [100](#)
 - Morch: in dit Deense cohortonderzoek werden tussen 1995 en 2012 1.800.000 vrouwen met een leeftijd van 15 tot 49 jaar gevolgd (gemiddelde follow-upduur 10,9 jaar). De onderzoekers keken naar de invloed van alle vormen van hormonale anticonceptie op het risico op mammacarcinoom. Gegevens over het gebruik van hormonale anticonceptie werden ontleend aan gegevens van de apotheek, en er werd uitgesplitst per type. In de analyses werd onder andere gecorrigeerd voor leeftijd, opleidingsniveau, aantal zwangerschappen, familieanamnese voor mamma- of ovariumcarcinoom. Er waren voor de pil met alleen progestageen gegevens over 217.242 vrouwjaren, waarvan 77.847 over de pil met het in Nederland gangbare progestageen desogestrel, 128.848 over de versie met norethisteron en 10.547 over de versie met levonorgestrel. Voor de prikpil waren er gegevens over 19.308 vrouwjaren, voor het implantatiestaafje 42.217 vrouwjaren en voor de hormoonspiraal 503.441 vrouwjaren. Het onderzoek werd door een farmaceutisch bedrijf gesponsord. [97](#)
 - Dinger: in dit Duits/Finse patiënt-controle 'non-inferiority'-onderzoek (n= 5113 patiënten met mammacarcinoom en 20.452 controles) werd het risico op mammacarcinoom bij gebruiksters van een hormoonspiraal vergeleken met het risico bij gebruiksters van een koperspiraal. De nulhypothese was: het risico op mammacarcinoom door gebruik van een hormoonspiraal is groter dan door gebruik van de koperspiraal (OR \geq 1,5). De patiënten (< 50 jaar ten tijde van de diagnose) werden in Duitsland geselecteerd uit registratiesystemen en (borst)kankercentra; controles waren random getrokken burens. In Finland werden patiënten geselecteerd uit het nationale kankerregistratiesysteem; controles waren random getrokken uit het bevolkingsregister. De patiënten en controles waren gematcht voor geboortjaar en woongebied. De data over de blootstelling en prognostische factoren werden bij de patiënten en de controles verkregen door middel van vragenlijsten. In de analyses werd gecorrigeerd voor BMI, familieanamnese voor mammacarcinoom, leeftijd bij geboorte 1e kind en bij menarche en lichamelijke activiteit. Dit onderzoek werd door een farmaceutisch bedrijf gesponsord. [101](#)

- 
- Heikkinen: in dit Finse patiënt-controleonderzoek werden patiënten met mammacarcinoom (n = 13.265, leeftijd ten tijde van de diagnose 22 tot 60 jaar) geselecteerd uit het Finse nationale kankerregistratiesysteem. Controles (n = 64.353) werden op leeftijd bij diagnose of geboortjaar gematcht, uit het bevolkingsregister. Onderzocht werd wat de invloed van blootstelling aan exogene hormonen (hormonale anticonceptie, hormonale suppletie therapie) op het risico op mammacarcinoom was. De potentiële deelnemers kregen een vragenlijst met vragen over onder andere familiair voorkomen mammacarcinoom, leeftijd menarche, roken, alcohol, BMI, gebruik van hormonale anticonceptie, hormoon- of koperspiraal, en gebruik van hormoontherapie vanwege overgangsklachten. De respons bedroeg in de patiëntgroep 69% en in de controlegroep 55%. De resultaten werden apart geanalyseerd voor vrouwen die bij inclusie 25-50 jaar waren en vrouwen die 51-64 jaar waren. De gemiddelde leeftijd van de gehele onderzoeksgroep bedroeg 57,5 jaar. Het onderzoek biedt alleen bruikbare data over de hormoonspiraal, aangezien deze apart zijn getoond. De (overige) data over de invloed van hormonale anticonceptiva worden niet uitgesplitst naar methode (bijvoorbeeld combinatiepreparaten, methodes met alleen progestageen). [102](#)
 - Soini: in dit cohortonderzoek selecteerde men uit het Finse vergoedingsregister tussen 1994 en 2007 93.843 vrouwen van 30 tot 49 jaar die een hormoonspiraal vergoed hadden gekregen vanwege de indicatie 'menorrhagie'. Dit register bevat gegevens over wanneer en hoe vaak een hormoonspiraal is gekocht, maar niet de duur van het werkelijke gebruik. De gemiddelde follow-up bedroeg 11 jaar. Het optreden van mammacarcinoom in dit cohort werd geëxtraheerd uit de Finse kankerregistratie (tot 31 december 2012). Er werd vergeleken met incidentiecijfers van mammacarcinoom in de algemene populatie. [103](#)
 - Jareid: in een Noors populatie-cohortonderzoek werd onder andere bij vrouwen met een leeftijd van 30 tot 70 jaar tussen 1991 en 2007 het verband tussen gebruik van hormonale anticonceptiva en het optreden van mammacarcinoom onderzocht. Vanaf 1998 werd daarbinnen een cohort vrouwen gevormd om het risico op maligniteiten, onder andere mammacarcinoom, te onderzoeken bij de hormoonspiraal. Vanaf 1998 werd aan de vragenlijst die bij aanvang en in de follow-up werd afgenomen de vraag toegevoegd of de vrouw ooit een hormoonspiraal had gebruikt. Vrouwen die de vraag niet beantwoordden (n = 33.182), met een hysterectomie in de voorgeschiedenis, of een maligniteit, werden uitgesloten. Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, mammacarcinoom bij de moeder, BMI, lichamelijke activiteit, en menopauzale status. Er waren aldus gegevens over 104.380 vrouwen, van wie 9146 ooit een hormoonspiraal hadden gebruikt. De mediane leeftijd bij inclusie was 52 jaar en de gemiddelde follow-upduur bedroeg 12,5 jaar. In totaal waren er gegevens over 1.305.435 vrouwjaren. [104](#)

- Siegelman: in een retrospectief cohortonderzoek werd de invloed van het hormoonspiraal op het risico op mammacarcinoom bij perimenopauzale vrouwen onderzocht. Vrouwen die vanuit een grote Israëlische zorgverzekering vergoeding kregen voor een hormoonspiraal en op leeftijd gematchte controles werden geselecteerd uit ruim 300.000 vrouwen die 40-50 jaar oud waren in de periode tussen 2003 en 2013. De onderzoekers melden dat deze zorgverzekering het hormoonspiraal vergoedt voor meerdere indicaties. Exclusiecriteria waren: recente diagnose mammacarcinoom, gebruik van hormonen voor vruchtbaarheidsbehandeling of postmenopauzale hormoonsuppletie, profylactisch gebruik van tamoxifen in 5 jaar voorafgaand aan het onderzoek. Gegevens over de diagnose mammacarcinoom werden ontleend aan de kankerregistratie. De follow-up werd gestart vanaf dag 1 na insertie van de het spiraaltje. In de onderzoeksperiode kregen 17.667 van de ruim 300.000 vrouwen in de zorgverzekeringsdatabase vergoeding voor een hormoonspiraal. Van hen voldeden 13.354 aan de inclusiecriteria, waarvan bij 223 de diagnose mammacarcinoom werd gesteld. Van de 27.324 gematchte controles kregen 565 vrouwen mammacarcinoom. De gemiddelde leeftijd was 44 jaar. Dit onderzoek werd door een farmaceutisch bedrijf gesponsord. [105](#)

Kwaliteit van bewijs

Methodes met alleen progestageen, met uitzondering van de hormoonspiraal: zeer lage kwaliteit van bewijs. Alle onderzoeken zijn observationele onderzoeken. Er werd afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (laag aantal gebruiksters van methodes met alleen progestageen, laag aantal vrouwen met mammacarcinoom), kans op vertekening (gebrekkige correctie voor confounders) en indirect bewijs. De heterogeniteit tussen de onderzoeken was groot, bijvoorbeeld met betrekking tot de populatie (Europees, Amerikaans, Afrikaans), het toegepaste progestageen (desogestrel in Europa, maar niet in de Verenigde Staten) en het gebruik (continu versus cyclisch). De geïncludeerde onderzoeken vonden grotendeels plaats voor het jaar 2000. Daarna zijn er nieuwere versies van het implantatiestaafje op de markt gekomen.

Hormoonspiraal: zeer lage kwaliteit van bewijs vanwege de observationele onderzoeksopzetten. Er werd afgewaardeerd vanwege inconsistentie en kans op vertekening, vanwege gebrekkige correctie voor confounders in een onderzoek, en vanwege het alleen includeren van vrouwen die de vragenlijst retourneren een risico op selectiebias in 2 onderzoeken. Er was ook in enige mate sprake van indirect bewijs op het niveau van de onderzoekspopulatie in het onderzoek van Soini, omdat in dit onderzoek de indicatie voor de hormoonspiraal menorrhagie was, en niet anticonceptie. Dat maakt dat de resultaten uit dit onderzoek niet zonder meer van toepassing zijn op vrouwen die de hormoonspiraal gebruiken als anticonceptivum. In de meeste andere onderzoeken ontbreken echter überhaupt gegevens over de indicatie voor het gebruik van het anticonceptivum. Dus hiervoor is niet afgewaardeerd.

Effect op risico mammacarcinoom in vergelijking met nooit gebruik hormonale anticonceptie

Pil met alleen progestageen:

- Samson: in geen van beide onderzoeken een significant verhoogd risico 'ooit'/'huidig' gebruik.
- Morch: huidig of recent gebruik van pillen met desogestrel gaf geen significante toename van het risico op mammacarcinoom (RR 1,18; 95%-BI 0,87 tot 1,60). [97](#)

Prikkpil:

- Samson: in geen van beide onderzoeken een significant verhoogd risico 'ooit'/'huidig' gebruik.

- Morch: huidig of recent gebruik in vergelijking met 'nooit' gebruik gaf geen verhoogd risico op mammacarcinoom (RR 0,95; 95%-BI 0,40 tot 2,29). Absolute afname van de incidentie van mammacarcinoom per 100.000 vrouwjaren: -4 (95%-BI -49 tot 42). [97](#)

Implantatiestaafje:

Huidig of recent gebruik gaf geen verhoogd risico (RR 0,93; 95%-BI 0,48 tot 1,79). Absolute invloed op de incidentie van mammacarcinoom per 100.000 vrouwjaren: -9 (95%-BI -42 tot 25). [97](#)

Hormoonspiraal:

- Samson: geen significant verhoogd risico op mammacarcinoom, ook niet bij langere gebruiksduur.
- Jareid: geen significant verhoogd risico op mammacarcinoom (RR 1,03; 95%-BI 0,91 tot 1,17).
- Morch: significante risicotename bij huidig of recent gebruik (RR 1,21; 95%-BI 1,11 tot 1,33). Absolute invloed op de incidentie van mammacarcinoom per 100.000 vrouwjaren: +16 (95%-BI 9 tot 22). [97](#)
- Dinger: geen verschil in risico tussen hormoon- en koperspiraal (OR 0,85; 95%-BI 0,52 tot 1,39).
- Heikkinen: in de leeftijdsgroep 25-50 jaar significant lager risico bij 'ooit' gebruik (OR 0,59, 95%-BI 0,42 tot 0,82). In de leeftijdsgroep 51-64 jaar juist een significant hoger risico (OR 1,52; 95%-BI 1,14 tot 2,02).
- Soini: 'ooit' aankoop hormoonspiraal gaf in vergelijking met algemene populatie een significant verhoogde gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) van lobulair en ductaal mammacarcinoom (respectievelijk 1,33; 95%-BI 1,20 tot 1,46 en 1,20; 95%-BI 1,14 tot 1,25). Na aankoop van ≥ 2 of meer hormoonspiralen bedroeg de SIR respectievelijk 1,73 (95%-BI 1,37 tot 2,15) en 1,37 (95%-BI 1,21 tot 1,53).
- Siegelman: er was geen significant verschil tussen de 5-jaars Kaplan Meiercurve voor de diagnose mammacarcinoom bij de hormoonspiraal en bij controles, hoewel er wel een trend was richting lichte risicoverhoging (van vrouwen die de hormoonspiraal gebruikten kreeg 1,06% in 5 jaar de diagnose mammacarcinoom en van de controles 0,93% ($p = 0,051$)).

Conclusie

We zijn onzeker of:

- de hormoonspiraal het risico op mammacarcinoom verhoogt, maar hier zijn wel (zwakke) aanwijzingen voor;
- overige methodes met alleen progestageen het risico op mammacarcinoom verhogen, maar hier zijn geen aanwijzingen voor.

Er zijn geen gegevens over de invloed van methodes met alleen progestageen op de mortaliteit ten gevolge van mammacarcinoom.

Overwegingen

Op grond van pathofysiologische overwegingen is invloed van methodes met alleen progestageen op het risico op mammacarcinoom mogelijk.

Er mist goed opgezet en onafhankelijk onderzoek naar de invloed van de hormoonspiraal op het risico op mammacarcinoom, ook bijvoorbeeld over de invloed van de duur van het gebruik.



Detail nr. 20 Ernstige bijwerkingen koper- en hormoonspiraal

Ernstige bijwerkingen spiralen

Vasovagale collaps

Tijdens plaatsing van een spiraal kan een vasovagale collaps (0,2%) soms met tonisch-klonische krampen, dan wel bradycardie (1,8%) plaatsvinden. [106](#)

Uterusperforatie

Afhankelijk van het onderzoek is het risico op uterusperforatie 0,4 tot 2,6 (mediaan 1,4) per 1000 inserties. Er zijn geen duidelijke verschillen in risico tussen koper- en hormoonspiralen. [107](#) [108](#) [109](#) [110](#) [111](#) [112](#) [52](#)

Ernstige bijwerkingen gerelateerd aan hormonen

Ten aanzien van de hormoonspiraal zijn er zwakke aanwijzingen voor toename risico mammacarcinoom. Daarnaast is enige toename van het risico op trombose en hart- en vaatziekten niet uit te sluiten, maar dit is niet in onderzoek gevonden. Zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes, ernstige bijwerkingen](#).

Detail nr. 21 Definitieve methodes

Bespreking definitieve methoden

De aanbevelingen voor het bespreken van definitieve methodes sluiten aan op de richtlijn Sterilisatie van de vrouw van de NVOG en de Leidraad Vasectomie van de NVU. [8](#) [32](#) Na vasectomie is de kans op een nabloeding of scrotaal hematoom 4-22%. De kans op infectie varieert van 1-32%. Meestal hebben deze een mild beloop, maar soms leidt infectie tot scrotaal gangreen. Orchialgie komt bij 2-5% van de mannen voor. Persisteren van zaadcellen in het spermamonster, waarvoor revasectomie, komt voor bij 0,2-5% van de mannen, en rekanalisatie na aangetoonde azoöspermie bij 0,03-1,2%. [32](#)

Sterilisatie kan bij zwangere vrouwen met indicatie voor sectio ceasarea eventueel gecombineerd met de sectio in dezelfde ingreep uitgevoerd worden.

Detail nr. 22 Bespreking methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

Bespreking methodes die rekening houden met vruchtbare dagen

De aanbevelingen voor het bespreken van methodes die rekening houden met vruchtbare dagen zijn gebaseerd op de aanbevelingen uit een Britse richtlijn over toepassing van deze methoden. Antibiotica, pijnstillers, antihistaminica, chemotherapie en corticosteroïden beïnvloeden de indicatoren waar methodes die rekening houden met vruchtbare dagen op gebaseerd zijn, zoals lichaamstemperatuur en cervixslijm. Daardoor kunnen zij de betrouwbaarheid van deze methodes verminderen. [10](#)

Detail nr. 23 Factoren met relevantie voor afweging voor- en nadelen bij relatieve contra-indicaties

Factoren met relevantie voor afweging voor- en nadelen bij relatieve contra-indicaties

Hogere leeftijd

Er gelden geen contra-indicaties op basis van leeftijd, maar bij oudere vrouwen geldt wel het advies om extra zorgvuldig het individuele risico op ernstige bijwerkingen af te wegen tegen de mogelijke voordelen. [113](#)

Een literatuursearch leverde geen publicaties over ernstige bijwerkingen door hormonale anticonceptie bij oudere vrouwen op. Op basis van het in onderzoek met vrouwen in de reproductieve levensfase aangetoonde verhoogde risico op VTE, HVZ en mammacarcinoom door combinatiepreparaten ligt het voor de hand dat het absolute risico op deze bijwerkingen door de hogere incidentie bij oudere vrouwen groter is. Aan de andere kant beschermen combinatiepreparaten tegen ovarium- en endometriumcarcinoom, maar de incidentie hiervan is laag.

Obesitas/roken

Obesitas en roken zijn additionele risicofactoren om rekening mee te houden bij de afweging in de keuze voor combinatiepreparaten bij relatieve contra-indicatie vanwege een verhoogd uitgangrisico op VTE, bijvoorbeeld door een positieve familieanamnese voor VTE. [14](#) [13](#) In een onderzoek is gevonden dat overgewicht en obesitas zorgen voor een stijging van het risico op VTE: bij niet-pilgebruiksters met overgewicht is een oddsratio voor VTE gevonden van 1,93; 95%-BI 1,64-2,03. Bij niet-pilgebruiksters met obesitas is nog een sterkere risicotoename gevonden (OR 3,36; 95%-BI 2,74 tot 4,12). In dat onderzoek werd gevonden dat het risico op VTE bij pilgebruiksters met overgewicht en obesitas nog veel sterker toeneemt. Bij pilgebruik in combinatie met een BMI \geq 25 was in vergelijking met niet-pilgebruik en een normaal lichaamsgewicht de oddsratio op VTE OR 11,63 (95%-BI 7,46 tot 18,14). Bij BMI \geq 30 en pilgebruik bedroeg deze zelfs 23,78 (95%-BI 13,35 tot 42,34). Ter illustratie: in dit onderzoek werd voor pilgebruiksters met een normaal lichaamsgewicht ten opzichte van niet-pilgebruik een oddsratio voor VTE gevonden van 4,15 (95%-BI 2,85 tot 6,03). [114](#) [13](#) In een ander onderzoek deden Abdollahi soortgelijke bevindingen. [115](#) Het absolute risico op VTE bij vrouwen met overgewicht of obesitas is niet bekend. Roken is een zwakke risicofactor voor VTE, met een ongeveer 1,4-voudige stijging ten opzichte van niet-rokers. Bij rokende pilgebruikers bedraagt het relatieve risico op VTE 8,8 (95%-BI 5,7 tot 13,5). [116](#) [13](#)

Detail nr. 24 Keuze voor combinatiepreparaat

Keuze voor oraal combinatiepreparaat

Achtergrond

Bij orale combinatiepreparaten is er keuze uit preparaten met verschillende progestageentypes en oestrogeendoseringen. Daarnaast is er keuze uit eenfase- en meerfasenpreparaten. Het [NHG- Standpunt Werkwijze keuze geneesmiddelen](#) biedt handvatten om op gestructureerde wijze voorkeursmiddelen aan te wijzen.

Stap 1 Inventarisatie geregistreerde middelen

De volgende orale combinatiepreparaten zijn geregistreerd voor anticonceptie:

- Eenfasepreparaten met stopweek:
 - levonorgestrel 100 microg/ethinylestradiol 20 microg
 - levonorgestrel 150 microg/ethinylestradiol 30 microg
 - levonorgestrel 125 microg/ethinylestradiol 50 microg
 - norgestimaat 250 microg/ethinylestradiol 35 microg
 - desogestrel 150 microg/ethinylestradiol 20 of 30 microg
 - gestodeen 75 microg/ethinylestradiol 20 microg
 - gestodeen 75 microg/ ethinylestradiol 30 microg
 - drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 30 microg
- Eenfasepreparaten met placebopillen:
 - gestodeen 60 microg/ethinylestradiol 15 microg
 - drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 20 microg
 - nomegestrol 2,5 mg/estradiol 1,5 mg
- Meerfasenpreparaat met stopweek: levonorgestrel, afhankelijk van fase 50-125 microg/ethinylestradiol, afhankelijk van fase 30-40 microg
- Meerfasenpreparaat met placebopillen: dienogest, afhankelijk van fase 0-3 mg/estradiolvaleraat, afhankelijk van fase 1-3 mg
- 'Continu gefaseerd' preparaat: levonorgestrel/ethinylestradiol 30 microg (voor 3 maanden, zonder stopweek, met aan het einde 7 tabletten met 10 microg ethinylestradiol)

Het combinatiepreparaat met cyproteronacetaat is niet geregistreerd voor anticonceptie, maar tegen acne. Vanwege de bevinding dat dit preparaat een significant sterkere toename van het risico op VTE veroorzaakt dan sub-50-combinatiepreparaten met levonorgestrel, wordt off-labeltoepassing voor anticonceptie niet aanbevolen. Er is daarnaast geen bewijs dat de pil met cyproteronacetaat effectiever is tegen acne dan andere combinatiepreparaten (zie de [NHG-Standaard Acne](#)).

Het combinatiepreparaat 'continu gefaseerd' is < 5 jaar op de markt, en het is niet bekend wat de invloed van dit doseerschema is op de veiligheid en bijwerkingen. Daarom is de beoordeling in stap 2 voor deze pil niet te maken.

Stap 2 Beoordeling middelen op basis van 5 criteria

Effectiviteit (betrouwbaarheid)

De betrouwbaarheid staat voor geen enkel oraal combinatiepreparaat ter discussie, al geldt wel dat voor de preparaten met lagere oestrogeendosering, meerfasenpreparaten en nieuwe combinatiepreparaten het bewijs voor effectiviteit beperkter en van lagere kwaliteit is (zie ook [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, Betrouwbaarheid methodes](#)). Daarom is er met betrekking tot de effectiviteit een lichte voorkeur voor sub-50-combinatiepreparaten die al wat langer op de markt zijn.

Veiligheid

Invloed op VTE-risico: de pil met levonorgestrel 100 microg/ethinylestradiol 20 microg en levonorgestrel 150 microg/ethinylestradiol 30 microg zijn voor wat betreft het risico op VTE het veiligst. De pillen met norgestimaat 250 microg/ ethinylestradiol 35 microg en met gestodeen 75 microg/ethinylestradiol 20 microg veroorzaken een niet-statistisch significant sterkere toename van het risico op VTE. Gezien de puntschatting en de waarden die binnen het 95%-betrouwbaarheidsinterval liggen, is niet uit te sluiten dat dit verschil klinisch relevant is.

Invloed op risico ischemische HVZ/mammacarcinoom: er is onzekerheid over het bestaan van verschillen tussen combinatiepreparaten voor wat betreft invloed op het risico op ischemische HVZ en mammacarcinoom. Er is onzekerheid over de invloed van ethinylestradioldosering op toename van het risico op HVZ en mammacarcinoom. Het is niet geheel uitgesloten dat een hogere dosering ethinylestradiol, zoals in de pil met norgestimaat 250 microg/ ethinylestradiol 35 microg, gepaard gaat met sterkere risicotename. Zie ook [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, Ernstige bijwerkingen](#)).

Tolerantie (bijwerkingen)

Er is geen bewijs voor het bestaan van klinisch relevante verschillen in bijwerkingen tussen de verschillende orale combinatiepreparaten, bijvoorbeeld voor wat betreft het progestageentype, de dosering van het oestrogeen en doseerregimes (eenfase, meerfasen):

- **Progestageentype:** de invloed van het progestageentype is vooral onderzocht in het kader van ernstige bijwerkingen. Er is beperkt gepubliceerd over niet-ernstige bijwerkingen. Van combinatiepreparaten met drospirenon wordt geclaimd dat zij een gunstig effect hebben op premenstruele klachten. Een cochrane review levert hier geen bewijs voor. In de cochrane review worden 5 RCT's (n = 1600) beschreven waarin de invloed van de pil met drospirenon (en ethinylestradiol 20 of 30 microg) op het hele spectrum van premenstruele klachten, variërend van het premenstrueel syndroom tot het ernstige premenstrueel dysphoric disorder (PMDD) werd onderzocht, in vergelijking met placebo of andere combinatiepillen. 3 RCT's waren gesponsord door de fabrikant. Er was sprake van een grote mate van uitval. Het enige onderzoek met een looptijd van 2 jaar rapporteerde geen verschil in het voorkomen van premenstruele klachten tussen vrouwen die een combinatiepreparaat met drospirenon gebruikten en vrouwen die een combinatiepreparaat met desogestrel gebruikten. Bij 2 onderzoeken bij vrouwen met PMDD waren er in de drospirenongroep in vergelijking met placebo minder premenstruele klachten na 3 maanden (WMD: 7,83; 95%-BI 10,91 tot 4,75). De auteurs concluderen dat een pil met drospirenon een effect kan hebben op PMDD, echter er was ook een groot placebo-effect waarneembaar (1 onderzoek respectievelijk 48% versus 36%). [117](#) Deze review levert dus geen overtuigend bewijs voor de claim. Er is ook geen bewijs dat de combinatiepil met dienogest en estradiol minder bijwerkingen veroorzaakt dan de combinatiepil met levonorgestrel 100 microg/ethinylestradiol 20 microg (met 7 placebopillen tijdens de stopweek). Dit werd onderzocht in een multicenter, dubbelblind onderzoek (n = 798), gedurende 7 cycli. Primaire uitkomstmaten waren bloedingsspatroon en cycluscontrole. In de 1e 90 dagen had de dienogestgroep significant minder bloedings- en spottingdagen ($17,3 \pm 10,4$ versus $21,5 \pm 8,6$; per cyclus 5,8 versus 7,2 dagen, $p < 0,0001$). In de daaropvolgende 90 dagen is het verschil nauwelijks meer klinisch relevant (4,5 versus 5,3 dagen). Doorbraakbloedingen kwamen in beide groepen evenveel voor. [118](#)
- **Oestrogeendosering:** in een cochrane review worden aanwijzingen gevonden dat combinatiepreparaten met 20 microg ethinylestradiol vaker doorbraakbloedingen veroorzaken dan combinatiepreparaten met een hogere dosering ethinylestradiol. De kwaliteit van het bewijs is door diverse methodologische tekortkomingen in de onderzoeken echter onvoldoende om betrouwbare conclusies te trekken. [119](#)
- **Eenfase- versus meerfasenpreparaten:** cochrane reviews leveren onvoldoende bewijs voor het bestaan van verschillen in bijwerkingen tussen eenfase- en meerfasenpreparaten. [41](#) [42](#) [43](#)

Omdat de werkgroep de ervaring heeft dat met combinatiepreparaten met 20 microg ethinylestradiol daadwerkelijk vaker doorbraakbloedingen voorkomen is er met betrekking tot de niet-ernstige bijwerkingen een lichte voorkeur voor combinatiepreparaten met 30 microg ethinylestradiol boven preparaten met 20 microg ethinylestradiol. Er is geen reden om specifieke preparaten binnen deze groep de voorkeur te geven boven andere.

Toepasbaarheid

Er zijn geen verschillen in toepasbaarheid.

Gebruiksgemak

Voor wat betreft het gebruiksgemak gaat de voorkeur mogelijk uit naar eenfasepreparaten, maar hier is geen wetenschappelijk bewijs voor. Door een risico op onjuist gebruik is de betrouwbaarheid van meerfasenpreparaten in de praktijk mogelijk lager dan van eenfasepreparaten.

Conclusie na stap 2

Op basis van weging van effectiviteit, veiligheid, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak gaat bij starten met een oraal combinatiepreparaat de voorkeur uit naar eenfasepreparaten met levonorgestrel 150 microg/ethinylestradiol 30 microg. Tweedekeuspreparaten (alleen bij duidelijke voorkeur van de vrouw, of als het eerstekeuzepreparaat niet voldoet) zijn het eenfasepreparaat met levonorgestrel 100 microg/ethinylestradiol 20 microg (risicotoename op VTE vergelijkbaar of lager dan met preparaat van voorkeur, maar mogelijk meer risico op onregelmatig bloedverlies), het eenfasepreparaat met gestodeen 75 microg/ethinylestradiol 20 microg (niet geheel uitgesloten dat er een iets groter risico op VTE is dan met voorkeurspreparaat, mogelijk meer risico op onregelmatig bloedverlies), en het eenfasepreparaat met norgestimaat 250 microg/ethinylestradiol 35 microg (niet geheel uitgesloten dat er een iets groter risico op VTE, HVZ en mammacarcinoom is dan met voorkeurspreparaat).

Het voorschrijven van het combinatiepreparaat met cyproteronacetaat voor anticonceptie wordt afgeraden, omdat deze niet geregistreerd is voor deze indicatie, en daarnaast bekend is dat het een relatief grote toename van het VTE-risico veroorzaakt.

Stap 3 Weging kosten

Voor het eerstekeuspreparaat gaat vanwege de kosten de voorkeur uit naar de generieke versie. Deze kost respectievelijk € 0,37 per maand, ten opzichte van het specialité dat € 1,95 per maand kost. Voor de preparaten van 2e keuze kan naast de gegevens over veiligheid en bijwerkingen de prijs een rol spelen bij de keuze van de vrouw. Het eenfasepreparaat met levonorgestrel en 20 microg ethinylestradiol kost € 0,43 per maand (generieke versie). Het eenfasepreparaat met gestodeen en 20 microg ethinylestradiol € 1,65 (generiek) en het eenfasepreparaat met norgestimaat en 35 microg ethinylestradiol € 4,40 (alleen generieke versie beschikbaar). Zie www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd maart 2019.

Overweging

Bij het aanwijzen van voorkeursmiddelen is uitgegaan van de situatie waarin de vrouw start met een oraal combinatiepreparaat. Daarbij is van doorslaggevend belang dat bij pilgebruik het risico op VTE zo min mogelijk zou moeten toenemen. Actief omzetten van vrouwen die al naar tevredenheid een niet-voorkeursmiddel gebruiken wordt niet aanbevolen, mede gezien het feit dat de risicotoename waarschijnlijk tijdens het 1e jaar van gebruik het grootst is (al blijft het risico ook daarna duidelijk verhoogd). [120](#) [121](#)

Detail nr. 25 Continu gebruik orale combinatiepreparaten

Continu gebruik combinatiepreparaten

Achtergrond

Continu gebruik van combinatiepreparaten kan een optie zijn als de vrouw geen onttrekkingsbloeding wil, of deze wil uitstellen. Ook bij het optreden van klachten in de stopweek, zoals hoofdpijn of dysmenorroe, kan doorslikken een optie zijn. Combinatiepreparaten zijn niet geregistreerd voor continu gebruik.

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en wat is de veiligheid van het continueren van hormonale combinatiepreparaten in vergelijking met cyclisch gebruik bij vrouwen?

Cruciale uitkomstmaten

- Tevredenheid van de vrouwen
- Therapietrouw
- Aantal bloedingsdagen en dagen met spotting; bloedingsdag is gedefinieerd als een bloeding waarvoor verband nodig is
- Endometriumdikte of histologie
- Menstruatiegerelateerde bijwerkingen, zoals hoofdpijn, acne, misselijkheid
- Zwangerschap
- Ernstige bijwerkingen (VTE, ischemische HVZ, mammacarcinoom)

Voor het beantwoorden van deze vraag werd gebruikgemaakt van een cochrane review. [122](#)

Bewijs

Beschrijving onderzoek

In de cochrane review van Edelman et al. werd cyclisch gebruik van combinatiepreparaten vergeleken met continu gebruik. Ze vonden 12 RCT's. In 9 RCT's (n = 2256) werden orale combinatiepreparaten onderzocht, in 2 de vaginale ring (n = 1329), en in 1 de pleister (n = 239). De onderzochte orale combinatiepreparaten varieerden per onderzoek. Ook de interventie verschilde per onderzoek. In 9 RCT's werd een langere gebruiksduur (variërend van 49 tot 364 dagen) vergeleken met cyclisch gebruik; in 2 RCT's werd een flexibele inzet van stopdagen onderzocht (3-4 stopdagen bijvoorbeeld bij aanhoudende spotting). De follow-upduur was in de meeste RCT's 12 maanden. Relevante uitkomstmaten waren de tevredenheid van de vrouw, stoppen met de interventie vanwege spotting of andere nadelige effecten, menstruatiegerelateerde klachten, het bloedingspatroon, de kans op zwangerschap en de endometriumdikte. De helft van de ingesloten onderzoeken werd gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. [122](#)

Kwaliteit van het bewijs

Redelijke kwaliteit van bewijs. Er werd afgewaardeerd vanwege heterogeniteit in de onderzochte combinatiepreparaten en gebruiksregimes, en het meten van uitkomstmaten, waardoor het niet mogelijk is om de bevindingen van de onderzoeken te poolen en kwantitatieve conclusies te trekken. 1 onderzoek was onduidelijk over de 'intention to treat'-analyse, een ander onderzoek sloot patiënten uit van de berekeningen van de zwangerschapskans wanneer zij de pil niet goed hadden ingenomen. Een aanzienlijk deel van de onderzoeken werd gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf.

Effect

- Tevredenheid van de vrouw: er waren geen duidelijke verschillen.
- Therapietrouw: geen verschil (op basis van 5 RCT's).
- Menstruatiegerelateerde bijwerkingen: geen verschil tussen beide groepen, of minder klachten bij continu c.q. verlengd gebruik.
- Bloedingspatroon: geen verschil, of minder dagen met bloedverlies bij continu c.q. verlengd gebruik. In een aantal onderzoeken wel meer dagen met spotting bij continu c.q. verlengd gebruik.
- Kans op zwangerschap: er werd geen verschil in zwangerschapskans gevonden tussen cyclisch en continu gebruik, maar geen van de onderzoeken had voldoende deelnemers over hierover betrouwbare uitspraken te kunnen doen.
- Endometriumdikte: geen verschil (4 RCT's).
- Ernstige bijwerkingen: onvoldoende gegevens.

Conclusie

Vrouwen zijn tevreden over zowel cyclisch als continu c.q. verlengd gebruik. Bij continu c.q. verlengd gebruik waren er minder menstruatiegerelateerde klachten, en minder bloedingsdagen. Wel lijkt het erop dat meer spotting optreedt. In de meeste onderzoeken werd na maximaal een half jaar een stopweek ingelast. De maximale tijdsduur van gecontinueerd gebruik bedroeg een jaar. Effecten op de lange termijn van doorslikken zijn onbekend. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid op harde eindpunten, zoals kans op zwangerschap, of risico op trombose of maligniteit.

Overweging


De kwaliteit van het bewijs voor continu c.q. verlengd gebruik van combinatiepreparaten is redelijk. De maximale follow-upduur in de onderzoek is echter 1 jaar, en er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid.

Bij continu gebruik is de blootstelling aan hormonen hoger, en dus zou in theorie bij continu gebruik het risico op ernstige bijwerkingen, zoals VTE, ischemische HVZ en mammacarcinoom groter kunnen zijn dan bij cyclisch gebruik.

Combinatiepreparaten zijn niet geregistreerd voor continu gebruik, en er is veel meer ervaring opgedaan met cyclisch gebruik. Het is op grond van het beschikbare onderzoek niet mogelijk om een aanbeveling te doen over de maximale duur van het doorslikken van de pil.

Aanbeveling

Bespreek met vrouwen de mogelijkheid om de pil door te gebruiken zonder stopweek, bijvoorbeeld



bij klachten in de stopweek of bij de wens om de menstruatie uit te stellen. De vrouw kan alsnog een stopweek van 4 tot 7 dagen inlassen bij aanhoudende spotting of een doorbraakbloeding. Bespreek dat bij langer doorslikken dan een jaar de effecten niet bekend zijn.

Detail nr. 26 Plaatsing

Plaatsing

De instructies voor het plaatsen van een implantatiestaafje zijn in januari 2020 door de fabrikant aangepast, naar aanleiding van meldingen dat het staafje niet altijd op zijn plaats blijft zitten en daardoor schade aan zenuwen of bloedvaten kan veroorzaken. De fabrikant raadt aan om het implantatiestaafje alleen in te brengen en te verwijderen na het volgen van een training over het gebruik en de technieken voor inbrengen en verwijderen. Vraag eventueel supervisie. Indien het staafje niet voelbaar is, mag deze alleen worden verwijderd door een zorgverlener die ervaren is in het verwijderen van diepgeplaatste implantaten en bekend is met het lokaliseren van implantaten en de anatomie van de arm. Zie <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2020/01/16/instructies-voor-het-inbrengen-anticonceptiestaaftje-implanon-nxt-aangepast>.

Detail nr. 27 Keuze voor de prikpil

Keuze van de prikpil

Achtergrond

Bij de prikpil is er keuze uit een intramusculaire vorm, die 150 mg medroxyprogesteron bevat en elke 12 weken toegediend moet worden, en een subcutane vorm, die 104 mg medroxyprogesteron bevat en elke 13 weken toegediend moet worden. Bij het aanwijzen van een voorkeursmiddel wordt een afweging gemaakt op grond van effectiviteit (betrouwbaarheid), veiligheid, tolerantie (bijwerkingen), toepasbaarheid, en gebruiksgemak. In het geval van gelijkwaardige middelen wordt het aantal middelen op basis van de kosten beperkt tot maximaal 3 (zie [NHG-Standpunt Werkwijze keuze van geneesmiddelen](#)). Het criterium toepasbaarheid is niet van toepassing, aangezien anticonceptiva in principe altijd toepasbaar zijn bij vrouwen in de vruchtbare levensfase.

Stap 1: Weging per factor

Effectiviteit (betrouwbaarheid)

In een gerandomiseerd enkelgeblindeerd onderzoek (n = 534) gesponsord door de fabrikant, waarin vrouwen 3 jaar werden gevolgd, was het risico op zwangerschap na 1 jaar 0% bij gebruik van de subcutane prikpil en 0,8% (95%-BI 0,00 tot 2,37) bij gebruik van de intramusculaire prikpil. In dit onderzoek kregen alle vrouwen na 91 ± 7 dagen een herhaalinjectie. Bij een tussenpose van 98 dagen werd eerst een zwangerschap uitgesloten alvorens een nieuwe prikpil werd toegediend. [123](#) In 2 niet-vergelijkende onderzoeken (160.234 menstruatiecycli) werden geen zwangerschappen gevonden bij gebruik van de subcutane prikpil. [124](#)

Veiligheid

In het onderzoek van Kaunitz werd ook het effect op de botdichtheid vergeleken tussen de intramusculaire en subcutane prikpil. Bij aanvang van het onderzoek mocht de T-score van de lumbale wervelkolom of femur niet < -1 zijn. Na 3 jaar was bij 8,1% en 5,6% van de vrouwen, die respectievelijk de subcutane prikpil en intramusculaire prikpil gebruikten, de T-score van de heup gedaald tot < -1, bij respectievelijk 14,5% en 19,2% was de T-score van lumbale wervelkolom gedaald tot < -1. [123](#)

Bijwerkingen

In het onderzoek van Kaunitz werden bij de subcutane prikpil werden meer lokale huidreacties gerapporteerd (8% versus 0,4%). Verder waren er geen verschillen in bijwerkingen tussen beide vormen. [123](#) In de hierboven ook genoemde niet-vergelijkende onderzoeken nam bij gebruiksters van de subcutane toedieningsvorm het percentage met amenorroe toe van 26% in de 3e maand tot 55% in de 12e maand van het gebruik. > 5% van de vrouwen rapporteerde hoofdpijn en gewichtstoename (< 2% na 12 maanden) en tussentijdse bloedingen. Er werden geen significante veranderingen van de bloeddruk gevonden. [124](#)



Gebruiksgemak

De intramusculaire vorm moet door een zorgverlener toegediend worden. De vrouw moet dus elke 12 weken naar de huisartsenpraktijk voor toediening. De subcutane vorm is geschikt om zelf toe te dienen. Dit kan een voordeel zijn voor vrouwen die hiertoe in staat zijn.

Stap 2: Kosten

De intramusculaire vorm kost per injectie € 9,80 (gemiddelde eigen bijdrage € 2,21) en de subcutane vorm € 14,70 (gemiddelde eigen bijdrage € 7,13) (zie www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd april 2020).

Conclusie

De intramusculaire en de subcutane prikpil zijn beide zeer betrouwbaar. Beide toedieningsvormen lijken hetzelfde bijwerkingenpatroon te hebben. De subcutane vorm veroorzaakt wel meer lokale huidreacties. De subcutane vorm is eventueel geschikt voor zelftoediening, mits de vrouw hiertoe in staat is. De kosten voor de subcutane prikpil zijn hoger dan voor de intramusculaire vorm.

Aanbeveling

Bespreek de varianten van de prikpil met de vrouw. Op grond van ervaring en kosten gaat de voorkeur uit naar de intramusculaire vorm. Als de vrouw de wens heeft, en in staat is, om zichzelf de prikpil toe te dienen, kan de subcutane vorm een optie zijn.



Detail nr. 28 Toediening

Toediening

De instructie voor de toediening van de prikpil sluit aan bij het Farmacotherapeutisch Kompas. [60](#)

Detail nr. 29 Keuze voor de koperspiraal

Keuze van koperspiraal

Achtergrond

Bij het aanwijzen van een voorkeursmiddel binnen de koperspiralen wordt een afweging gemaakt op grond van effectiviteit (betrouwbaarheid), veiligheid, tolerantie (bijwerkingen), toepasbaarheid, en gebruiksgemak. In het geval van gelijkwaardige middelen wordt het aantal middelen op basis van de kosten beperkt tot maximaal 3 (zie [NHG-Standpunt Werkwijze keuze geneesmiddelen](#)). Gebruiksgemak is bij spiralen geen relevant criterium. Zie [tabel 10](#) voor in Nederland verkrijgbare koperspiralen. Niet-vermelde koperspiralen van MI-DIU bevatten naast koper ook zilver en zijn in deze inventarisatie niet meegenomen.

Tabel 10 Overzicht in Nederland beschikbare koperspiralen[#]

Type	Cu (mm ²)	Stamlengte (mm)	Duur registratie (jaar)
T-vormige spiralen			
T-Safe Cu 380A QL	380	36	10
TCu 380A Be Free	380	36	10
T-Protect 380 TCu	380	36	10
Etherena 380 TCuA Be Free	380	36	10
MI-DIU T 380 Cu	380	30,5/33/36	10
Hoefijzervormige spiralen			
Multi Safe Cu 375	375	35	5
Multi Safe Short Cu 375 SL	375	30	5
Multi-arm Cu 375 Be Free	375	35,5	5
Multi-arm Cu 375 Short Be Free	375	29,5	5
Flexi-T-spiralen			
Flexi T 300	300	29	5
Flexi T plus 300	300	32	5
Flexi T plus 380	380	32	5
Gynefix			
Gynefix 220	220	20	5
Koperballetjes			
Ballerine MIDI Cu 300 IUB*	300	nvt	5
[#] Dit overzicht beoogt niet volledig te zijn en er kunnen geen rechten aan worden ontleend, raadpleeg voor een actueel overzicht de websites van leveranciers van koperspiralen. [*] Zie detail Intra-uteriene koperballetjes			

Stap 1: Weging per factor

Betrouwbaarheid:

In een cochrane review zijn de betrouwbaarheid en de bijwerkingen van 10 verschillende koperspiralen vergeleken. Er werden 35 gerandomiseerde onderzoeken geïnccludeerd met 18 verschillende vergelijkingen. De Tcu 380A (in Nederland verkrijgbaar in de vorm van meerdere generieke varianten, zie [tabel 10](#)) werd onderzocht in 15 RCT's (n = 19.231). De Multiload Cu 375, in Nederland verkrijgbaar in de vorm van generieke varianten, zie [tabel 10](#)) werd onderzocht in 9 RCT's (n = 9448), waarvan in 3 (n = 7048) de vergelijking werd gemaakt met de Tcu 380A spiraal. Een voorloper van de Flexi T 300, de Cu Safe 300, werd in een onderzoek (n = 600) vergeleken met de Tcu 380A spiraal. Conclusie van de review is dat de betrouwbaarheid van de Tcu 380A (en van Tcu 380S, die niet in Nederland op de markt is) het hoogst is. Na 1 jaar is met Tcu 380A de kans op zwangerschap 0,0-1,0%, voor Multiload Cu 375 was dit 0,3-1,2%. In het algemeen was de betrouwbaarheid van koperspiralen met ≥ 300 mm² Cu hoger dan van de koperspiralen met < 300 mm² Cu (0,0-1,2% versus 0,3-2,2% kans op zwangerschap na 1 jaar). [77](#)

In een cochrane review bespreken O'Brien et al. 2 RCT's (n = 4946) waarin de Gynefix-spiraal wordt vergeleken met de Tcu 380A of Tcu 380S. Er werd geen significant verschil gevonden in zwangerschapskans na 1 jaar en 3 jaar. [76](#) Daarna is een vervolg van 1 van deze RCT's gepubliceerd. Het gaat om een RCT vanuit 22 deelnemende centra, onder andere in Brazilië, Chili en China, met 4063 deelnemsters. De follow-upduur was 8 jaar. Bij vrouwen met de Gynefix traden in het 1e jaar meer zwangerschappen op: met Gynefix 1,3% (95%-BI 0,9 tot 2,0) en met Tcu 380A 0,5% (95%-BI 0,3 tot 0,9). Tussen jaar 2 tot 8 werd de cumulatieve zwangerschapskans bij de Gynefix geleidelijk lager dan bij de Tcu 380A: na 8 jaar met Gynefix 2,5% (95%-BI 1,8 tot 3,4) en met Tcu 380A 2,9 (95%-BI 2,2 tot 3,9). [78](#)

Veiligheid

In de besproken cochrane reviews werden tussen de verschillende koperspiralen geen klinisch relevante verschillen gevonden in het risico op extra-uteriene graviditeit (EUG) en uterusperforatie. [77](#) [76](#) In de vervolg-RCT vonden Meirik et al. na 8 jaar een lager cumulatief risico op EUG's bij gebruiksters van de Gynefix (0,1; 95%-BI 0,0 tot 0,4) dan bij gebruiksters van de Tcu 380A (0,5; 95%-BI 0,2 tot 1,0). Er waren geen uterusperforaties. [78](#)

Bijwerkingen

In de besproken cochrane reviews werden tussen de verschillende koperspiralen geen klinisch relevante verschillen gevonden in het risico op bijwerkingen, zoals pijn en overmatig bloedverlies. Ook bestonden er geen verschillen in het risico op voortijdig laten verwijderen van het spiraaltje. [77](#) [76](#) In de vervolg-RCT vonden Meirik et al. na 8 jaar bij gebruiksters van de Gynefix een kleiner cumulatief risico op verwijdering van het spiraaltje vanwege pijn, maar het totale aantal verwijderingen vanwege medische klachten verschilde niet. [78](#)

Toepasbaarheid

In de hierboven besproken cochrane review van Kulier werden geen aanwijzingen voor verschillen

in risico op een mislukte plaatsing van de verschillende koperspiralen gevonden. Het risico op expulsie leek hoger te zijn bij de Multiload Cu 375 en bij de Tcu 380S, maar kwantitatieve gegevens hierover zijn lastig uit de review te extraheren. [77](#) Het risico op een mislukte plaatsing van Gynefix lijkt wel groter te zijn dan bij de Tcu 380A. Het grootste onderzoek, waarvan Meirik et al. de vervolganalyse hebben gepubliceerd, mislukten 53 van de 2155 plaatsingen van de Gynefix, ten opzichte van 1 van 2185 bij de Tcu 380A. Het risico op expulsie is groter bij de Gynefix (6 versus 3%). [76](#) [78](#)

Gebruiksgemak

Mogelijk is voor het gebruiksgemak de registratietermijn relevant. Deze is het langst voor de T-spiralen: 10 jaar. De overige koperspiralen zijn geregistreerd voor 5 jaar.

Stap 2: Kosten


Per gebruiksjaar zijn de hoefijzervormige spiralen en Flexi-T-spiralen iets duurder dan de T-spiralen, maar in aanschaf zijn de hoefijzervormige spiralen en Flexi-T-spiralen het goedkoopst: ongeveer € 52-55 tegen € 70 voor een T-spiraal. De Gynefix is met ongeveer € 135 het duurst, ook per gebruiksjaar (prijzen gebaseerd op informatie op de corporate websites, geraadpleegd september 2019).

Conclusie

- Spiralen met > 300 mm² koper zijn in het algemeen betrouwbaarder dan spiralen met minder koperoppervlak. De TCu 380A, Multiload Cu 375 en Gynefix zijn het betrouwbaarst.
- Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor het bestaan van klinisch relevante verschillen in veiligheid en bijwerkingen tussen de verschillende koperspiralen.
- Er zijn geen onderzoeksgegevens gevonden over:
 - de specifieke varianten van de TCu 380A en Multiload Cu 375 die in Nederland op de markt zijn (zie [tabel 10](#))
 - Flexi-T-spiralen, met uitzondering van het onderzoek met de voorloper van de Flexi T 300, de Cu Safe 300
 - koperspiralen met korte stamlengte
- De Gynefix is door de speciaal vereiste inbrengtechniek mogelijk minder makkelijk toepasbaar dan andere koperspiralen (mogelijk groter risico op mislukte plaatsing of expulsie).
- De registratietermijn van T-spiralen is 10 jaar en die van hoefijzervormige koperspiralen en Gynefix 5 jaar.

Overwegingen

- De kwaliteit van het bewijs uit de cochrane review van Kulier is matig. De kwaliteit van de ingesloten RCT's was laag, door onduidelijkheid over de methode voor randomisatie en de toegepaste analyses, het ontbreken van duidelijke criteria over uitkomstmaten, meestal geen of beperkte blindering, en de korte follow-upduur (korter dan de gebruiksduur van een spiraal). De review biedt alleen relatieve risico's per gemaakte vergelijking, en geen absolute aantallen. Hierdoor is het niet mogelijk de relevantie van gevonden verschillen in te schatten. Ook de kwaliteit van het bewijs uit de cochrane review van O'Brien is matig. Het relevantste onderzoek uit deze review is dat waarover Meirik et al. een vervolg hebben gepubliceerd. In dit onderzoek ontbreekt blindering, is de methode voor allocatie niet duidelijk omschreven, en vooral in de vervolgpublishatie is het verlies van follow-up hoog: ongeveer 20%.

- 
- Het is onduidelijk op basis waarvan een koperspiraal als ‘generieke’ variant van een andere koperspiraal gezien mag worden. Omdat koperspiralen een medisch hulpmiddel zijn, gelden voor het op de markt brengen daarvan andere, minder strenge, eisen dan voor geneesmiddelen. Voor het aantonen van effectiviteit van bijvoorbeeld een koperspiraal die vergelijkbaar is aan een versie die reeds op de markt is, volstaan kopieën van het onderzoek naar die eerdere versie. Zie voor meer informatie <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/medische-hulpmiddelen>. In deze NHG-Standaard is ervan uitgegaan dat onderzoeksgegevens extrapol eerbaar zijn naar de generieke varianten, omdat ze qua koperhoeveelheid, stamlengte en dergelijke vergelijkbaar zijn met de merkvarianten. Kwaliteitsverschillen tussen spiralen zijn echter niet uit te sluiten.
 - Het bezwaar ten aanzien van Gynefix is dat deze spiraal een specifieke inbrengtechniek vereist, die sterk afwijkt van andere koperspiralen. Ook voor andere koperspiralen geldt dat de inbrengtechniek per spiraal verschillend is. Daarom is het van belang dat de huisarts bepaalt welke spiraal geplaatst wordt, zodat de huisarts ervaring op kan doen met 1 of 2 koperspiralen.

Intra-uteriene koperballetjes

Intra-uteriene koperballetjes ontvouwen zich na insertie tot een driedimensionale sferische vorm en zouden dezelfde anticonceptieve werking hebben als de koperspiraal. Er is vrijwel geen onderzoek gepubliceerd over de effectiviteit en bijwerkingen van intra-uteriene koperballetjes. Het onderzoek van Yaron et al. is het enige gepubliceerde onderzoek met het soort koperballetjes dat in Nederland op de markt is (zie tabel 10 in detail Keuze van koperspiraal). In dit retrospectieve observationele onderzoek vulden 207 vrouwen die ≥ 1 jaar (gemiddeld 14 maanden) geleden deze koperballetjes hadden laten plaatsen een vragenlijst in. Bij 67% van de vrouwen waren de koperballetjes nog in situ. Bij 5% had expulsie plaatsgevonden, en bij 1,4% zwangerschap. Ongeveer 2/3e van de vrouwen was redelijk tot zeer tevreden over de koperballetjes.⁵ Daarnaast zijn er enkele onderzoeken gepubliceerd met soorten koperballetjes die niet in Nederland op de markt zijn.⁶⁻⁷ In het prospectieve onderzoek van Wiebe et al. (n = 51, gemiddelde leeftijd 27 jaar, follow-up 1 jaar) waren er na 8 weken 9 expulsies, en bij 2 vrouwen werden de balletjes verwijderd vanwege klachten, zoals pijn of bloeden. Na 1 jaar waren er 14 expulsies, waren de balletjes bij 9 vrouwen verwijderd, meestal vanwege klachten, en was 1 vrouw zwanger geraakt. Slechts 15 van de 51 vrouwen hadden de koperballetjes na 1 jaar nog in situ. De auteurs concluderen dan ook dat deze methode nog niet voldoet.⁶ In het cohortonderzoek (n = 15, follow-up 1 jaar) concluderen Baram et al. dat de insertie makkelijk ging, en er geen expulsies, perforaties of zwangerschappen voorkwamen. De rapportage is summier en daardoor lastig te interpreteren.⁷

Vanwege het beperkte onderzoek, en het feit dat er met deze methode in de praktijk nog nauwelijks ervaring is opgedaan worden de intra-uteriene koperballetjes voornamelijk niet aanbevolen.

Detail nr. 30 Keuze voor de hormoonspiraal

Keuze van hormoonspiraal

Achtergrond

Er zijn 2 verschillende spiralen met levonorgestrel op de markt, namelijk de hormoonspiraal met 52 mg levonorgestrel (LNG-IUD 52) en met 19,5 mg levonorgestrel (LNG-IUD 19,5) (zie [tabel 12](#)). Geclaimde voordelen van LNG-IUD 19,5 zijn dat het vanwege zijn kleinere afmetingen makkelijker in te brengen is en geschikter is voor nulliparae. Daarnaast zou door de lagere hormoon dosering de kans op amenorroe en hormoongerelateerde bijwerkingen kleiner zijn.

In dit detail wordt voor het aanwijzen van een voorkeursspiraal een afweging gemaakt op grond van effectiviteit (betrouwbaarheid), veiligheid, tolerantie (bijwerkingen), toepasbaarheid, en gebruiksgemak. In het geval van gelijkwaardigheid wegen de kosten mee (zie [NHG-Standpunt Werkwijze keuze van geneesmiddelen](#)). Gebruiksgemak is bij spiralen geen relevant criterium. De afweging is voornamelijk gebaseerd op een review van het Geneesmiddelenbulletin waarin de plaats van LNG-IUD 19,5 ten opzichte van LNG-IUD 52 wordt besproken. [125](#) De auteurs van deze review hebben geen enkel onderzoek gevonden waarin deze spiralen direct met elkaar worden vergeleken. Wel is er De gevonden Pearl Index na drie jaar behandeling met de LNG-IUD 16 was 0,82 (0,27-1,92) ten opzichte van 0 (0-0,59) voor de LNG-IUD 52, waarbij geen dosis-responsrelatie kon worden vastgesteld. De gevonden Pearl Index na drie jaar behandeling met de LNG-IUD 16 was 0,82 (0,27-1,92) ten opzichte van 0 (0-0,59) voor de LNG-IUD 52, waarbij geen dosis-responsrelatie kon worden vastgesteld. Een fase II-RCT (n = 502) gevonden waarin een op LNG-IUD 19,5 lijkend spiraaltje wordt vergeleken met LNG-IUD 52. Het geteste spiraaltje in het onderzoek was iets kleiner (28 x 28 x 3,8 mm) dan de LNG-IUD 19,5. De follow-up duurde 3 jaar. [75](#) De kwaliteit van het bewijs is voor de vergelijking van beide spiralen zeer laag. Ten 1e door een gebrek aan mogelijkheid om te blinderen, door het verschil in uiterlijk van de spiralen. Dit kan de resultaten, vooral over het gemak van inbrengen door het arts, en door de vrouw ervaren pijn daarbij, vertekenen. Ten 2e doordat er slechts gegevens zijn uit 1 onderzoek, en dit onderzoek is gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf. Aanvullend is sprake van een risico op indirect bewijs, omdat de onderzochte spiraal niet helemaal hetzelfde was als LNG-IUD 19,5. Bovendien is de steekproefgrootte na publicatie van het onderzoeksprotocol naar beneden aangepast.

Tabel 12 Overzicht in Nederland beschikbare hormoonspiralen

	Inhoud (mg levonorgestrel)	Afmeting (b,h,Ø in mm)	Afgifte (microg/dag)*	Duur registratie (jaar)
LNG-IUD 52	52	32 x 32 x 4,4	Initieel: 20 Na 1 jaar: 18 Na 5 jaar: 10 Na 6 jaar: 9 Gemiddeld over 6 jaar: 15	6
LNG-IUD 19,5	19,5	28 x 30 x 3,8	Initieel: 17,5 Na 1 jaar: 9,8 Na 5 jaar: 7,4 Gemiddeld over 5 jaar: 9,0	5

* Bron: SmPC-teksten [23](#)

Stap 1: Weging per factor

Betrouwbaarheid

Bij het op LNG-IUD 19,5 lijkende spiraaltje was de kans op zwangerschap na 3 jaar 0,82 per 100 vrouwjaren (95%-BI 0,27 tot 1,92) en bij het LNG-IUD 52 0 (95%-BI 0 tot 0,59). [75](#) Er zijn uit onderzoeken waarin de LNG-IUD 19,5 werd vergeleken met andere spiralen geen aanwijzingen voor belangrijke verschillen in betrouwbaarheid tussen LNG-IUD 19,5 en LNG-IUD 52 gevonden. [126](#) [127](#)

Veiligheid

Relevant voor veiligheid zijn het optreden van uterusperforatie, pelvic inflammatory disease (PID) en extra-uteriene graviditeit (EUG). In het fase II-onderzoek van Gemzell waren 2 van de 5 zwangerschappen bij het gebruik van het op LNG-IUD 19,5 lijkende spiraaltje extra-uterien. Bij gebruiksters van het LNG-IUD 52 traden geen zwangerschappen op. Er trad in beide groepen geen enkele uterusperforatie op, en er waren geen verschillen in het voorkomen van PID. [75](#)

Bijwerkingen

In het onderzoek waarin een op LNG-IUD 19,5-lijkend spiraaltje wordt vergeleken met LNG-IUD 52 werd voor het optreden van amenorroe geen significant verschil gevonden tussen de spiralen (LNG-IUD 19,5 18,9% en LNG-IUD 52 23,6%). Klinisch relevant is vooral het aantal verwijderingen vanwege bloedingsproblemen, omdat lang niet alle vrouwen bijvoorbeeld amenorroe problematisch vinden. Daar waren helaas geen gegevens over. Over het geheel was er geen significant verschil in het aantal vrouwen dat het spiraaltje liet verwijderen (ongeveer 28%). Er werd geen significant verschil gevonden in hormoongerelateerde bijwerkingen. [75](#) [125](#)

Toepasbaarheid

In de fase-II-RCT vonden significant meer artsen de plaatsing van het op LNG-IUD 19,5 lijkende spiraaltje makkelijk dan de plaatsing van de LNG-IUD 52 (94% versus 86%). Significant meer vrouwen die het op de LNG-IUD 19,5-lijkende spiraaltje kregen vonden de plaatsing niet of nauwelijks pijnlijk (72,3 versus 57,9% bij LNG-IUD 52). Ook een kleinere kans op expulsie zou een voordeel kunnen zijn van de kleinere LNG-IUD 19,5, hoewel er geen aanwijzingen zijn dat bij het LNG-IUD 52 meer expulsie optreedt dan bij koperspiralen. In de RCT trad expulsie in beide groepen even vaak op (bij 2% van de vrouwen met het op LNG-IUD 19,5 lijkende spiraaltje en bij 1,6% van de vrouwen met het LNG-IUD 52). [75](#) [125](#)

Stap 2: Kosten

Beide spiralen zijn even duur (\pm € 130). Zie www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd april 2020.

Conclusie

De LNG-IUD 19,5 is waarschijnlijk even betrouwbaar als de LNG-IUD 52.

- Er is onzekerheid over het bestaan van klinisch relevante verschillen in veiligheid en bijwerkingen tussen de LNG-IUD 19,5 en de LNG-IUD 52.

- 
- Er is onzekerheid over het bestaan van verschillen in inbrenggemak en ervaren pijn bij het inbrengen tussen de LNG-IUD 19,5 en de LNG-IUD 52.

Overwegingen

- Het beschreven onderzoek levert aanwijzingen voor beter inbrenggemak van de LNG-IUD 19,5, terwijl er verder geen aanwijzingen zijn voor verschillen in effectiviteit en bijwerkingen. De kosten zijn hetzelfde. De kwaliteit van het bewijs uit dit onderzoek is echter onvoldoende om op basis hiervan de plaats van de LNG-IUD 19,5 ten opzichte van de LNG-IUD 52 te kunnen bepalen.
- Er is weinig klinische ervaring met de toepassing van de LNG-IUD 19,5. Door de lagere hormoon dosering in de LNG-IUD 19,5 kan deze in theorie vaker spotting geven in plaats van amenorroe. Dit blijkt niet uit het beschreven onderzoek, maar ook hier geldt dat de kwaliteit van het bewijs onvoldoende is om deze zorg te weerleggen.

Detail nr. 31 Soadiagnostiek

Van bewijs naar aanbeveling

Soa-onderzoek is vooral relevant bij vrouwen met een verhoogd risico op soa. De identificatie van risicogroepen is niet altijd makkelijk. De [NHG-Standaard Het soa-consult](#) geeft hier handvatten voor, zoals vragen naar (partners met) wisselende contacten, en afkomst uit gebieden waar soa's vaker voorkomen, zoals onder andere in Suriname, op de Nederlandse Antillen en Aruba. Vrouwen < 25 jaar hebben een verhoogd risico op chlamydia.

De resultaten uit de onderzoeken bieden geen informatie over het beloop bij vrouwen bij wie anamnestiche evidente aanwijzingen bestaan voor een soa of PID.

Samenvatting van bewijs

Uitgangsvraag

Kan soadiagnostiek direct voorafgaand aan insertie van een spiraal worden verricht en kan behandeling van een soa plaatsvinden met het spiraaltje in situ?

Een prospectief en een retrospectief cohortonderzoek vormen de basis voor beantwoording van de uitgangsvraag. [128](#) [129](#)

Achtergrond

Uit onderzoek blijkt dat het risico op PID bij vrouwen met een soa na plaatsing van een spiraal is verhoogd, vooral in de 1e weken na plaatsing. In een review (12 gerandomiseerde onderzoeken, 1 niet-gerandomiseerd pilotonderzoek, n = 22.908, koper- en hormoonspiraalen) bleek dat het risico op PID in de 1e 20 dagen na insertie van het spiraaltje 6-maal hoger is dan daarna (RR 6,30; 95%-BI 3,42 tot 11,6). [130](#) Ook uit andere reviews blijkt dat in de 1e weken na insertie het risico is toegenomen. [131](#) [132](#) In een review wordt beschreven dat vrouwen met een chlamydia-infectie of gonorrhoe die een spiraal kregen, een verhoogd risico op PID hadden ten opzichte van niet-besmette vrouwen die een spiraal kregen. [133](#) In een recenter uitgevoerd prospectief cohortonderzoek is gevonden dat bij vrouwen na insertie van een spiraal het risico op PID bij afwezigheid van een soa (n = 4280) zeer klein is: 0,44% (95%-BI 0,24 tot 0,64); bij een aangetoonde soa (n = 91) is dit hoger: 1,10% (95%-BI 0,00 tot 3,28). Bij vrouwen die kozen voor andere anticonceptiemethodes was het risico op PID het laagst: 0,09% (95%-BI 0,00 tot 0,20). [134](#) Een PID kan complicaties geven, zoals pelveoperitonitis, tubo-ovarieel abces, dyspareunie, onvruchtbaarheid en EUG (zie [NHG-Standaard Pelvic Inflammatory Disease](#)). Hoewel het absolute risico op PID, ook bij vrouwen met een soa, klein is, is het vanwege de mogelijke complicaties van belang om PID zoveel mogelijk te voorkomen. Voor vrouwen met een verhoogd risico op soa, of met klachten die passen bij een soa, geldt daarom de aanbeveling om voorafgaand aan plaatsing van een spiraal soadiagnostiek te verrichten, de uitslag af te wachten en een eventueel aanwezige soa te behandelen. Dit is niet altijd efficiënt en levert soms praktische problemen op.

Resultaten

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

- Het cohortonderzoek van Turok is een multicenter, fase III, prospectief onderzoek, oorspronkelijk opgezet om de effectiviteit en veiligheid van de hormoonspiraal te onderzoeken. Bij het onderzoek waren 29 centra betrokken die vrouwen tussen 16 en 45 jaar gedurende 2 jaar na plaatsing van een hormoonspiraal hebben gevolgd. In deze analyse (n = 1714) werd onderzocht wat het risico op PID is bij het plaatsen van een hormoonspiraal en testen op soa op dezelfde dag. Het risico bij vrouwen met positieve soatesten werd daarbij vergeleken met het risico bij vrouwen met negatieve soatesten. Vrouwen met wisselende partners, PID in de voorgeschiedenis of aanwijzingen voor het bestaan van een soa werden geëxcludeerd. Een klinische diagnose PID of endometritis van een zorgverlener gold als diagnose PID.
- In het retrospectieve cohortonderzoek van Sufrin werd onderzocht wat het risico op PID in de 1e 3 maanden na insertie van een koper- of hormoonspiraal was. Er waren 57.728 IUD-inserties, bij vrouwen tussen de 14 en 49 jaar oud. Er werd onderscheid gemaakt naar het moment waarop soascreening had plaatsgevonden. Mogelijkheden waren: soascreening op de dag van insertie ($\pm 10\%$); op 1 dag tot 8 weken voor insertie ($\pm 15\%$); 8 weken tot 1 jaar na de insertie (25%); en geen screening in het voorafgaande jaar (50%). Voor diagnosegegevens over PID werd gekeken naar de bijbehorende ICD-code in combinatie met voorschrijven van antibiotica die toegepast worden voor behandeling van PID. Bij vrouwen met alleen de ICD-diagnose PID, zonder antibiotica, of ICD-diagnose onderbuikspijn met antibiotica, zijn medische dossiers geanalyseerd om na te gaan of zij mogelijk ook PID hadden. Er werd met propensity-scores gecorrigeerd voor de invloed van leeftijd en etniciteit.

Kwaliteit van bewijs

Zeer laag, vanwege het ontbreken van correctie voor confounders, het ontbreken van objectieve diagnosegegevens en criteria voor de diagnose. In het onderzoek van Sufrin kan het feit dat bij een vrouw de soascreening niet op dezelfde dag als de plaatsing heeft plaatsgevonden een indicator zijn van een ingeschat verhoogd risico op aanwezigheid van een soa. Dit kan de resultaten dus vertekenen.

Uitkomsten

- Turok: in totaal hadden 29 vrouwen (1,7%) een positieve soatest (merendeel chlamydia) bij plaatsing van het spiraaltje. Bij alle vrouwen met positieve soatesten, zonder PID, werd de soa behandeld met het spiraaltje in situ. Er waren na 2 jaar 9 vrouwen (0,5%) met PID, maar geen van deze vrouwen had positieve soatesten bij plaatsing van het spiraaltje. De incidentie van PID in het 1e jaar na plaatsing van het spiraaltje was 0,47% (95%-BI 0,14 tot 0,79). Bij 7 van de 9 vrouwen kon de PID ambulantly behandeld worden, bij 2 was ziekenhuisopname noodzakelijk.
- Sufrin: de incidentie van PID in het hele cohort was 0,54% (95%-BI 0,48 tot 0,60). Het risico op PID was vergelijkbaar bij vrouwen die wel en geen soascreening hadden ondergaan. Ook was er geen relevant verschil tussen de verschillende tijdstippen van screening.



Conclusie

Er is zeer lage kwaliteit van bewijs dat soascreening direct voorafgaand aan plaatsing van een spiraal, gevolgd door adequate behandeling van een eventueel vastgestelde soa, in vergelijking met screening en behandeling voorafgaand aan plaatsing geen verhoogd risico op PID veroorzaakt. Het spiraaltje kan bij de behandeling in situ blijven.

Detail nr. 32 Behandeling soa

Behandeling soa

De aanbeveling om een reeds geplaatste spiraal te verwijderen indien na 72 uur geen verbetering is opgetreden sluit aan bij de NVOG-richtlijn Pelvic Inflammatory Disease. [135](#)

Als de plaatsing van het spiraaltje uitgesteld is vanwege een vermoedelijke soa, is er na behandeling daarvan in principe geen belemmering voor het plaatsen van een spiraal. Bij een blijvend verhoogd risico op een recidief-soa is het risico op het ontstaan van PID mogelijk verhoogd, ook al blijft dit waarschijnlijk klein. In dit geval geldt het advies om het risico te bespreken met de vrouw en terughoudend te zijn met plaatsing van een spiraal. [14](#)

Detail nr. 33 Plaatsing spiraal

Moment van plaatsen spiraal

Het aanbevolen moment van plaatsing van spiralen hangt samen met de betrouwbaarheid, maar ook met het risico op complicaties en pijn tijdens het inbrengen.

Betrouwbaarheid

Volgens de productinformatie (SmPC-tekst) dienen hormoonspiralen op dag 1-7 van de menstruatie geplaatst te worden. Dan zijn ze meteen betrouwbaar. Zwangerschap is in deze fase ook vrijwel uitgesloten. [23](#) Dit advies wordt geëxtrapoleerd naar de koperspiraal.

Complicaties en pijn

In een Nederlands non-inferiority gerandomiseerd onderzoek (n = 120, 60 nulliparae, 60 multiparae) in de 2e lijn werd onderzocht wanneer in de cyclus een spiraal het beste geplaatst kan worden. De primaire uitkomstmaat was pijn tijdens insertie (middels VAS-score). Secundaire uitkomstmaten waren expulsie, zwangerschap, bloeding patroon en of de insertie gemakkelijk verliep. Zowel bij nulli- als bij multiparae verschilde de pijn bij plaatsing tijdens de menstruatie niet significant van de pijn bij plaatsing buiten de menstruatie: bij nulliparae bedroeg de gemiddelde VAS-score respectievelijk 74 mm (95%-BI 67 tot 81) en 66 mm (95%-BI 59 tot 74); bij multiparae was dit respectievelijk 30 mm (95%-BI 20 tot 40) en 43 mm (95%-BI 32 tot 53). Er waren ook voor de andere uitkomstmaten geen verschillen. Expulsies kwamen niet voor. De auteurs concludeerden dat er geen verschil was in pijn (en andere uitkomstmaten) bij plaatsing tijdens of buiten de menstruatie. [136](#) Omdat het een tweedelijns populatie betreft, is het niet duidelijk of de resultaten ook voor de 1e lijn van toepassing zijn.

Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen dat het voor de mate van pijn en de kans op complicaties uitmaakt op welk moment van de cyclus een spiraal wordt geplaatst. Maar plaatsing tijdens de eerst 7 dagen van de menstruatie heeft als belangrijk voordeel dat het spiraaltje meteen betrouwbaar is, en dat zwangerschap vrijwel uitgesloten is.

Detail nr. 34 Pijnstilling bij plaatsing spiraal

Pijnstilling bij plaatsing spiraal

Achtergrond

Bij insertie van een spiraal ervaren veel vrouwen pijn. Voor het verminderen daarvan zijn mogelijk orale pijnstillers (paracetamol, NSAID's), maar ook lokale pijnstilling met misoprostol of lidocaïnegeel effectief. NSAID's zijn effectiever dan paracetamol voor de behandeling van menstratiepijn (zie de [NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies](#) en de [NHG-Behandelrichtlijn Dysmenorroe](#)). Mogelijk geldt dit ook voor pijn bij het inbrengen van een spiraal. Misoprostol 'verzacht' de cervix, wat de insertie eenvoudiger zou kunnen maken. Lidocaïne is een veel toegepast lokaal anestheticum.

Uitgangsvraag

Welke interventie is effectief tegen pijn bij plaatsing van een spiraal?

Relevante uitkomstmaten

- Ervaren pijn tijdens plaatsing van het spiraaltje, gemeten op een gevalideerde schaal
- Idem, in de uren na plaatsing van het spiraaltje
- Bijwerkingen/complicaties
- Tevredenheid

Voor het beantwoorden van de vraag is vooral gebruikgemaakt van de cochrane review van Lopez. [137](#) Aanvullend werd gebruikgemaakt van een later verschenen publicatie over de effectiviteit van naproxen. [138](#) Onderzoeken waarin niet in Nederland verkrijgbare middelen, of gecombineerde interventies, werden onderzocht worden in dit detail buiten beschouwing gelaten.

Resultaten

Beschrijving onderzoeken

Lopez 2015: in een cochrane review onderzochten Lopez et al. de effectiviteit van interventies tegen pijn gerelateerd aan het inbrengen van een spiraal. Zij vonden 33 RCT's (n = 5710), waarvan in 7 het effect van NSAID's werd onderzocht. In 5 daarvan werden relevante vergelijkingen gemaakt: in 4 (n = 2356) werd inname van ibuprofen 400-800 mg een half tot 4 uur voorafgaand aan plaatsing van het spiraaltje vergeleken met placebo, en in 1 (n = 103) werd inname van naproxen 550 mg 1 uur voor plaatsing vergeleken met inname van tramadol 50 mg en placebo. In 5 RCT's (n = 673) werd lidocaïnegeel 2% vergeleken met placebo. In 1 RCT (n = 200) werd lidocainespray 10% vergeleken met placebospray. In 1 RCT (n = 92) werd een combinatiepreparaat met lidocaïne 2,5% en prilocaïne 2,5% vergeleken met placebocrème. De gels of crèmes werden enkele minuten voor de plaatsing van het spiraaltje aangebracht op, soms deels ook in, de cervix. In 8 RCT's werd gebruik van misoprostol (400 microg sublinguaal, buccaal of vaginaal) enkele uren voor plaatsing van het spiraaltje vergeleken met placebo. De publicatie bevat geen gegevens over financiering van onderzoeken door farmaceutische bedrijven.

Ngo 2016: [138](#) in een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT (n = 118, voornamelijk nulliparae) werd de effectiviteit van inname van naproxen 550 mg 1 uur voorafgaand aan plaatsing van een spiraal (koper of hormoon) vergeleken met placebo.

Kwaliteit van het bewijs

Effectiviteit

- NSAID's: redelijk. Afwaardering wegens inconsistente onderzoeksresultaten.
- Tramadol/lidocaïnespray 10%/combinatiepreparaat met lidocaïne 2,5% en prilocaïne 2,5%: redelijk tot laag. Afwaardering wegens onnauwkeurigheid (slechts gegevens uit 1 onderzoek, vaak met beperkt aantal deelnemers).
- Lidocaïnegel 2%, misoprostol: hoog.

Bijwerkingen/tevredenheid: zeer laag, omdat deze in de meeste onderzoeken niet gestructureerd zijn bijgehouden, de follow-uptijd te kort was en het aantal deelnemers per onderzoek te laag was om verschillen tussen de groepen te detecteren.

Effect en bijwerkingen

NSAID's

Naproxen versus placebo:

- Systematische review Lopez: op de 10-punts VAS-score bedroeg het gemiddelde verschil in pijn tijdens plaatsing -1,94 (95%-BI -2,35 tot -1,53). Er waren geen bijwerkingen, voor zover hierover werd gerapporteerd. Vrouwen die naproxen kregen waren tevredener dan vrouwen die placebo kregen.
- Ngo: geen klinisch relevant verschil in ervaren pijn tijdens de plaatsing van het spiraaltje (mediane VAS in de interventiegroep 6,9 cm en in de placebogroep 6,6 cm), tijdens aanhaken van de portio (mediane VAS respectievelijk 6,0 en 5,8 cm). Na 5 minuten wel: mediane VAS 1,7 versus 2,6; en na 15 minuten ook: mediane VAS 1,3 versus 2,4. Er was tussen de groepen geen verschil in bijwerkingen en tevredenheid 15 minuten na plaatsing.

Naproxen versus tramadol

Op de 10-punts VAS-score was er geen klinisch relevant verschil in pijn tijdens plaatsing: -0,63 (95%-BI -0,94 tot -0,32). Over de tevredenheid van tramadolgebruiksters biedt de review geen gegevens.

Ibuprofen versus placebo

Er was geen significant verschil in pijnscores. Er waren geen bijwerkingen, voor zover dit gerapporteerd werd. Er waren geen gegevens over tevredenheid van de deelnemende vrouwen.

Lidocaïne lokaal versus placebo

Voor de lidocaïne crème 2% werd geen verschil gevonden in pijnscores tijdens insertie (op basis van meta-analyse van 3 RCT's met deze uitkomstmaat, n = 409). Ook waren er geen significante verschillen in bijwerkingen en ongewenste effecten. Ten slotte waren er geen verschillen in tevredenheid, voor zover hierover werd gerapporteerd

Voor de lidocainespray 10% werd tijdens het inbrengen van het spiraaltje significant minder pijn gevonden in vergelijking met placebo (mediane pijnscore op VAS 1,0 (range 0-6) versus 3,0 (range 0-7); op basis van 1 RCT, n = 200).

Combinatiepreparaat lidocaïne 2,5% en prilocaïne 2,5% versus placebo:

Significant lagere score op de VAS bij het aanhaken (1 RCT, n = 92): gemiddelde verschil op 10-punts VAS-score -2,78 (95%-BI -3,66 tot -1,90). Ook na verwijdering van de insertietube was er een significant lagere score op de VAS: gemiddelde verschil -1,96 (95%-BI -3,00 tot -0,92). Er waren geen gegevens over bijwerkingen en tevredenheid.

Misoprostol 400 microg versus placebo

Er was geen klinisch relevant verschil in pijn tijdens de plaatsing (gestandaardiseerde gemiddelde verschil op basis van meta-analyse van 4 RCT's, n = 400: 0,27; 95%-BI 0,07 tot 0,46). Wel hadden vrouwen vaker last van buikkrampen (OR 2,64; 95%-BI 1,46 tot 4,76). In 1 RCT (n = 179) was bij vrouwen die misoprostol gebruikten de kans dat zij de plaatsing niet vervelend of een beetje vervelend vonden groter dan bij placebogebruiksters (OR 4,34; 95%-BI 2,32 tot 8,12). In de overige 4 RCT's die hierover gegevens rapporteerden werden geen verschillen in tevredenheid gevonden.

Conclusie

Voor pijnstilling tijdens het plaatsen van een spiraal is:

- naproxen 550 mg waarschijnlijk effectief
- ibuprofen niet effectief
- tramadol 50 mg waarschijnlijk niet effectiever dan naproxen 550 mg
- lokale toepassing van lidocaïnegeel of -crème 2% niet effectief
- lokale toepassing van lidocainespray 10% waarschijnlijk effectief (beperkt bewijs)
- lokale toepassing van een combinatiepreparaat van lidocaïnegeel 2,5% met prilocaïne 2,5% op en in de cervix waarschijnlijk effectief (beperkt bewijs)
- misoprostol 400 microg sublinguaal, vaginaal of buccaal niet effectief
- er veel onzekerheid over de bijwerkingen van alle interventies

Er zijn vrijwel geen gegevens over het pijnstillende effect van interventies in de uren na plaatsing.

Overwegingen

Het bewijs voor effectiviteit van naproxen voor pijnbestrijding tijdens en kort na plaatsing van een spiraal is van redelijke kwaliteit. Er is geen logische verklaring waarom ibuprofen niet, en naproxen wel, effectief zou zijn. Op basis van het werkingsmechanisme, het type pijn bij plaatsing van een spiraal, en ervaring van de werkgroep is de verwachting dat NSAID's in het algemeen effectiever zijn dan paracetamol. Het effect van paracetamol als pijnstilling bij plaatsing van een spiraal is echter niet onderzocht. Er is wel enig indirect bewijs dat paracetamol bij soortgelijke pijn, namelijk dysmenorroe, mogelijk minder effectief is dan NSAID's. Dit bewijs is afkomstig uit 3 cross-over RCT's (n = 187), die in een cochrane review worden besproken, waarin voor de behandeling van dysmenorroe paracetamol is vergeleken met ibuprofen of naproxen. In geen van deze RCT's werd een significant verschil in kans op pijnvermindering (als dichotome

uitkomstmaat) gevonden. Uit de meta-analyse komt echter een statistisch significant verschil ten gunste van NSAID's (OR pijnvermindering 1,89; 95%-BI 1,05 tot 3,43). Gezien de waarden in het betrouwbaarheidsinterval is het onzeker of dit verschil klinisch relevant is. De kwaliteit van de onderzoeken wordt door de auteurs van de cochrane review als laag beoordeeld. [139](#)

Daar staat tegenover dat NSAID's meer bijwerkingen veroorzaken dan paracetamol. Juist vlak na het starten van de behandeling is het risico op gastro-intestinale bijwerkingen verhoogd (zie de [NHG-Standaard Pijn](#)). Vrouwen die een spiraal krijgen behoren in het algemeen niet tot de risicogroepen voor ernstige bijwerkingen, maar uitgesloten zijn ze niet.

Gezien de onduidelijke meerwaarde van NSAID's, en het grotere risico op (ernstige) bijwerkingen van NSAID's kan op zijn minst de voorkeur van de vrouw, en eerdere ervaringen met de pijnstillende werking van paracetamol en NSAID's, meegewogen worden in de keuze voor een pijnstillertje.

Toepassing van lidocainespray 10% (maar niet lidocaïne crème of -gel 2%) en het combinatiepreparaat van lidocaïne 2,5%/prilocaine 2,5% is waarschijnlijk effectief tegen pijn bij het aanhaken van de portio en/of inbrengen van een spiraal. Het bewijs is echter beperkt, en er zijn verschillende bezwaren bij te maken. Zo is er nauwelijks iets bekend over de bijwerkingen van deze middelen bij cervicale toepassing. Deze middelen zijn ook niet geregistreerd voor deze toepassing. Daarnaast is niet bekend wat het effect van lokale pijnstilling is op krampen tijdens de 1e uren na het inbrengen. Overigens is dit van orale medicatie ook niet bekend, maar het ligt voor de hand dat orale medicatie daar meer effect op zal hebben. Al met al is er het beschikbare onderzoek bij deze off-labelindicatie onvoldoende voor plaatsbepaling in de 1e lijn.

Toepassing van tramadol bij plaatsing van een spiraal is, naast het feit dat er slechts beperkt bewijs voor is, in de praktijk niet aan te bevelen, omdat dit middel vaak acute bijwerkingen, zoals duizeligheid en misselijkheid, veroorzaakt. Om deze te voorkomen wordt aanbevolen de dosering langzaam op te titreren, terwijl bij spiraalplaatsing snel effect is gewenst (zie de [NHG-Standaard Pijn](#)).

Er is geen onderzoek gevonden naar het effect van misoprostol oraal. In Nederland is misoprostol alleen voor orale toediening (met registratie-indicatie preventie van door NSAID's veroorzaakte peptische ulcera) en een vaginale toediening (met registratie-indicatie inleiding van de bevalling bij een onrijpe cervix). Het gebruik van misoprostol als pijnbestrijding bij plaatsing van een spiraal is dus off-label. De gegevens uit de onderzoeken wijzen op meer klachten bij de vrouw en leveren dus geen onderbouwing voor het aanbevelen van off-labelgebruik in de 1e lijn.

Detail nr. 35 Profylactisch antibiotica bij plaatsing spiraal

Profylactisch antibiotica bij plaatsing spiraal

In een systematisch review is gekeken naar het effect van het profylactisch geven van antibiotica voor insertie van een spiraal. 6 RCT's van goede kwaliteit werden geïncludeerd. Profylactisch gebruik van doxycycline (200 mg gedurende 3 dagen) of azitromycine (500 mg, 1 voor insertie) leidde niet tot minder vaak optreden van PID dan placebobehandeling of geen behandeling (OR 0,89; 95%-BI 0,53 tot 1,51). Profylactisch geven van antibiotica voor insertie van een spiraal ging wel gepaard met een kleine reductie van het aantal ongeplande bezoeken aan de arts (OR 0,82; 95%-BI 0,70 tot 0,98). Er was geen effect op het aantal spiralen dat verwijderd werd binnen 90 dagen (OR 1,05; 95%-BI 0,68 tot 1,63). [140](#)

Detail nr. 36 Beleid bij vergeten eenfasecombinatiepil met ethinylestradiol

Beleid bij vergeten van de eenfasecombinatiepil met ethinylestradiol

Achtergrond

Er bestaan verschillende adviezen voor het beleid bij het vergeten van de pil. Ten 1e zijn er de adviezen in de productinformatie van combinatiepillen (SmPC-tekst levonorgestrel 150 microg met ethinylestradiol 30 microg), waar de bijsluiters op gebaseerd zijn. [23](#) De adviezen in de SmPC-teksten zijn gebaseerd op onderzoeken die voor de registratie als geneesmiddel, onder toezicht van, en beoordeeld door, de Europese landen en de European Medicines Agency (EMA), zijn uitgevoerd. Deze adviezen gaan uit van de van oudsher gehanteerde regel van 7 die inhoudt dat anticonceptie veilig is zolang het gebruik ervan niet > 7 dagen wordt onderbroken. Ook de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) baseert zich op deze registratieonderzoeken en hanteert eveneens de 7-dagenregel.

Sinds 2006 zijn er de minder risicomijdende adviezen van de WHO, die pas maatregelen adviseren bij het vergeten van bij ≥ 3 vergeten sub-50-pillen of ≥ 2 sub-30-pillen. Deze adviezen zijn in 2016 herzien. [141](#) De WHO baseert zich voornamelijk op gegevens uit een systematische review van Zapata. [142](#) Deze review wordt in dit detail besproken. Zie [tabel 14](#) voor een overzicht van de adviezen van de WHO en in de SmPC-tekst van levonorgestrel 150 microg met ethinylestradiol 30 microg.

Tabel 14 Adviezen bij vergeten pil bijsluiter, WHO

	Week 1
SmPC/bijsluiter	Maatregelen nodig bij ≥ 1 vergeten pillen: <ul style="list-style-type: none">• condoom of geen seks totdat de vrouw 7 aaneengesloten dagen de pil (met actief bestanddeel) heeft genomen• bij onbeschermd seks: overweeg noodanticonceptie
WHO	Maatregelen uit SmPC/bijsluiter pas nodig bij ≥ 3 vergeten sub-50-pillen of ≥ 2 sub-30-pillen.
	Week 2
SmPC/bijsluiter	Maatregelen nodig bij ≥ 2 vergeten pillen: condoom of geen seks totdat de vrouw 7 aaneengesloten dagen de pil (met actief bestanddeel) heeft ingenomen
WHO	Maatregelen nodig bij ≥ 3 vergeten sub-50-pillen of ≥ 2 sub-30-pillen: condoom of geen seks totdat de vrouw 7 aaneengesloten dagen de pil (met actief bestanddeel) heeft genomen
	Week 3
SmPC/bijsluiter	Maatregelen nodig bij vergeten van ≥ 1 pil: <ul style="list-style-type: none">• optie om stopweek (van maximaal 7 dagen) in te laten gaan vanaf de 1e vergeten pil, of• de pil volgens schema te hervatten en de stopweek vervolgens over te slaan, of• het gebruikelijke innameschema aan te houden, maar dan condoom gebruiken of seks vermijden tot 7 dagen de pil (met actief bestanddeel) is gebruikt
WHO	Maatregelen nodig bij ≥ 3 vergeten sub-50-pillen of ≥ 2 sub-30-pillen: <ul style="list-style-type: none">• condoom of geen seks totdat de vrouw 7 aaneengesloten dagen de pil (met actief bestanddeel) heeft genomen, en zonder stopweek/placebopillen door met volgende strip/ pillen met actief bestanddeel

Bewijs

Beschrijving onderzoek: in de review van Zapata worden 26 onderzoeken besproken waarin het effect van het vergeten van combinatiepreparaten wordt onderzocht. [142](#) De onderzoeksopzetten varieerden van RCT tot kleine beschrijvende onderzoeken, en farmacodynamische onderzoeken. Uitkomstmaten waren bijvoorbeeld concentratie van geslachtshormonen in het bloed, of follikelactiviteit bij echo-onderzoek van de ovaria. Het merendeel van de onderzoeken had < 50 deelnemende vrouwen (range 5 tot 99).

Kwaliteit van bewijs

Deze is zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege de niet-RCT-opzet van een deel van de onderzoeken, heterogeniteit en indirectheid. De grote heterogeniteit is waarschijnlijk deels te verklaren door de verschillen in onderzoeksopzetten, uitkomstmaten en afkappunten voor het vaststellen van de ovulatie. Dat maakt de resultaten lastig te interpreteren. Van indirectheid is sprake vanwege het hanteren van surrogaatuitkomstmaten voor het risico op zwangerschap. Het is niet duidelijk in hoeverre een vastgestelde ovulatie daadwerkelijk een hoger risico op zwangerschap veroorzaakt. Zo waren er bijvoorbeeld in de onderzoeken waarin vrouwen ovulaties hadden aanwijzingen dat de hormoonconcentraties in hun bloed en de kwaliteit van hun cervixslijm nog wel beschermend waren tegen zwangerschap.

Bevindingen

Verlenging van het hormoonvrije interval (10 onderzoeken):


- In het algemeen werd gevonden dat de mate van ontwikkeling van follikels en mate waarin ovulatie plaatsvond sterk varieerde tussen de onderzoeken;
- In 5 onderzoeken met een hormoonvrij interval van 8-11 dagen (207 onderzochte cycli): geen ovulaties;
- In de overige 5 onderzoeken (168 onderzochte cycli): 18 veronderstelde ovulaties, waarvan 1 bij een hormoonvrij interval van 8 dagen (op basis van 9 onderzochte cycli), 5 bij 9 dagen (op basis van 69 onderzochte cycli), 6 bij 10 dagen (op basis van 70 onderzochte cycli) en 6 na 14 dagen (op basis van 20 onderzochte cycli).

In de 2 onderzoeken met een verlengd hormoonvrij interval van 8-11 dagen, waarin de kwaliteit van het cervixslijm werd onderzocht, werd vastgesteld dat alle vrouwen gedurende hun hele cyclus cervixslijm van slechte kwaliteit hadden.

Vergeten van de pil in week 2 (10 onderzoeken):

- In 8 onderzoeken (132 onderzochte cycli) werd na het vergeten van 1-4 (meestal 2-3) opeenvolgende pillen geen aanwijzing gevonden voor ovulatie.
- In 1 onderzoek (n = 54, 54 cycli) traden 15 veronderstelde ovulaties op na het vergeten van 2 opeenvolgende pillen tussen dag 7 en 17. Het cervixslijm van deze vrouwen bleef dik en ondoorgankelijk.
- In 1 onderzoek (n = 72, 70 cycli) traden 12 ovulaties op bij vergeten pillen op dag 8-11 van de strip.

Verschil tussen sub-30- en sub-50-pillen (2 onderzoeken):


- 
- In 1 onderzoek (69 cycli) traden bij vrouwen die een sub-30-pil gebruikten in 3 van de 34 en bij vrouwen die een sub-50-pil gebruikten in 2 van de 35 een ovulatie op na een hormoonvrij interval van 9 dagen.
 - In 1 onderzoek (98 cycli) trad bij 40% van de vrouwen die een sub-30-pil gebruikten en bij 24% van de vrouwen die een sub-50-pil gebruikten ovulatie op na een hormoonvrij interval van 10 dagen.

Conclusie

- Bij verlenging van het hormoonvrije interval ≥ 24 uur neemt de kans op ovulatie mogelijk toe, al is daarmee nog onzeker hoe sterk het risico op zwangerschap toeneemt (zeer lage kwaliteit van bewijs).
- Bij 2-3 vergeten pillen in week 2 is het risico op ovulatie mogelijk zeer klein (zeer lage kwaliteit van bewijs).
- Bij de vrouwen bij wie in de onderzoeken een ovulatie optrad na het vergeten van de pil, bleef het cervixslijm van slechte kwaliteit, waardoor de kans op zwangerschap mogelijk nog steeds zeer klein was (zeer lage kwaliteit van bewijs).
- Er is geen onderzoek waarin het risico op zwangerschap na het vergeten van de pil is onderzocht.

Overwegingen

- Het is op grond van het huidige bewijs niet goed mogelijk om evidence-based aanbevelingen te geven over het beleid bij vergeten pillen.
- De adviezen in SmPC-teksten/bijsluiters gaan uit van minimalisering van het risico op zwangerschap, terwijl de WHO meer rekening houdt met het beperken van nadelen van onnodig geadviseerde maatregelen.
- Het NHG baseert zijn adviezen bij voorkeur op het (beperkte) gepubliceerde bewijs uit de systematische review van Zapata, omdat dit ondanks de beperkte bewijskracht wel degelijk aanwijzingen levert dat de adviezen in SmPC-teksten (te) risicomijdend zijn. Daarom sluit het NHG-advies grotendeels aan op het WHO-advies, met een paar kanttekeningen:
 - Het NHG-advies volgt het WHO-advies voor sub-30-pillen, om verwarring te voorkomen, en om het verschil met de adviezen in de bijsluiter te beperken. In week 2 wordt het risico op zwangerschap bij 2 vergeten pillen zo laag geschat dat ervoor is gekozen om in die week pas aanvullende maatregelen te adviseren bij ≥ 3 vergeten pillen, ongeacht de dosering ethinylestradiol.
 - Op theoretische gronden is het te laat starten met de pil na de stopweek riskant, omdat het hormoonvrije interval dan > 7 dagen duurt. In navolging van een Britse richtlijn is ook in deze standaard gekozen voor het compromis om in deze situatie voorzichtiger te zijn dan bij het vergeten van pillen niet direct aansluitend aan de stopweek. [143](#)
- In de review van Zapata wordt het risico op ovulatie bij vergeten pillen mogelijk overschat, doordat de vrouwen in de onderzoeken waarschijnlijk niet de instructie kregen om de laatste vergeten pil alsnog zo snel mogelijk in te nemen. Dit advies wordt wel gegeven in de SmPC-tekst en door de WHO. In theorie verlaagt dit het risico op ovulatie.

- 
- Er is inconsistentie over de gehanteerde definitie voor een vergeten pil. Hoewel dit niet letterlijk wordt beschreven, valt uit de review van Zapata op te maken dat een pil als vergeten geldt bij ≥ 24 uur na het gebruikelijke tijdstip, terwijl in SmPC-teksten uitgegaan wordt van ≥ 12 uur. De WHO geeft in haar adviezen geen afkappunt. Het NHG volgt op dit punt de SmPC-tekst, wat betekent dat sneller sprake is van 2 vergeten pillen dan volgens de onderzoeken van Zapata. Het risico op ovulatie zal bij afkappunt ≥ 12 uur kleiner zijn dan gevonden in onderzoeken in Zapata.
 - Belangrijke aspecten om rekening mee te houden in het beleid bij vergeten pillen zijn:
 - het belang dat de vrouw/het stel stelt in minimalisering van het risico op zwangerschap;
 - nadelen van onnodig geadviseerde maatregelen, vooral het gebruik van noodanticonceptie, maar ook van het advies om tijdelijk condooms te gebruiken of seks te vermijden;
 - bezwaar van onnodige stress over het mogelijke bestaan van een zwangerschap;
 - ook bij goed gebruik van de pil is er altijd een (zeer klein) risico op zwangerschap.
 - Noodanticonceptie is alleen zinvol als de onbeschermd seks uiterlijk 5 dagen geleden heeft plaatsgevonden.

Detail nr. 37 Beleid bij vergeten van overige combinatiepreparaten en andere methodes

Beleid bij vergeten van overige combinatiepreparaten en andere methodes

Er is weinig bekend over de gevolgen van overige combinatiepreparaten (de pil met estradiol en meerfasenpreparaten), het vergeten van de ring of pleister. [142](#) De WHO extrapoleert voor het beleid bij vergeten van de ring of pleister het bewijs voor orale combinatiepreparaten. [141](#) De farmacodynamiek van ring en pleister zijn echter verschillend van die van orale combinatiepreparaten (continue versus piekafgifte).

De WHO geeft ook over het beleid bij vergeten van de pil met alleen progestageen adviezen, maar dit lijkt niet gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek naar de gevolgen van vergeten pillen met alleen progestageen. [141](#)

Gezien het gebrek aan bewijs, en het feit dat relatief weinig vrouwen deze methodes gebruiken, is gekozen om voor deze methodes te verwijzen naar de adviezen in de bijsluiters.

Detail nr. 38 Opties voor noodanticonceptie

Beleid noodanticonceptie

In Nederland heeft 1 op de 5 vrouwen de morning-afterpil ooit gebruikt volgens Rutgers Monitor Seksuele Gezondheid 2017. [3](#) In Nederland zijn verkrijgbaar voor noodanticonceptie: levonorgestrel 1,5 mg (in te nemen binnen 72 uur na het onbeschermd contact), ulipristal 30 mg (in te nemen binnen 120 uur) en de koperspiraal (te plaatsen binnen 120 uur). De hormoonspiraal is niet geregistreerd en niet onderzocht voor noodanticonceptie.

Werking

Levonorgestrel en ulipristal onderdrukken de ovulatie. De koperspiraal veroorzaakt een steriele ontsteking van het endometrium en deels in de tuba en verhindert de innesteling van de bevruchte eicel in de baarmoeder.

Effectiviteit

Levonorgestrel:

Levonorgestrel is in Nederland al geruime tijd beschikbaar als morning-afterpil. Bij gebruik van levonorgestrel als morning-afterpil bedraagt de effectiviteit ongeveer 1-2 %. De effectiviteit neemt af wanneer de tijd tussen seksueel contact en tijdstip van inname toeneemt. In de cochrane review van Shen et al. variëren de absolute risico's op zwangerschap van 10 tot 20 per 1000 vrouwen bij gebruik < 72 uur. [144](#)

Een meta-analyse van 3 onderzoeken (n = 6653) liet zien dat er geen statistisch significant verschil was in het voorkomen van het aantal zwangerschappen bij de 2 verschillende doseringsschema's van levonorgestrel, eenmalig 1,5 mg of tweemaal 0,75 mg met een interval van 12 uur (RR 0,84; 95%-BI 0,53 tot 1,33).

Er waren ook geen verschillen tussen de beide groepen wat betreft bijwerkingen, behalve dat er meer hoofdpijn werd gerapporteerd in de eenmalige doseringsgroep (RR 1,14; 95%-BI 1,01 tot 1,30) en heviger menstruatie (RR 1,48; 95%-BI 1,08 tot 2,04). [144](#)

Ulipristal:

Sinds 2009 is ulipristal in Nederland verkrijgbaar. In 2 onderzoeken met 1716 gebruiksters van ulipristalacetaat traden 22 zwangerschappen op (zwangerschapskans 1,3%). [144](#)

Levonorgestrel versus ulipristal:

In een cochrane review bespreken Shen et al. 2 non-inferiority trials (n = 3893) waarin noodanticonceptie met levonorgestrel wordt vergeleken met ulipristal. Ulipristal leek meer zwangerschappen te voorkomen dan levonorgestrel in de periode 0-72 uur na onbeschermd contact, maar het effect was niet significant (RR 0,63, 95%-BI 0,37 tot 1,07). Bij splitsing naar verstreken tijd sinds het onbeschermd contact (< 24, 24-48, > 48-72 uur) was er ook geen significant verschil (zie [tabel 16](#)). Vergelijking van effectiviteit bij gebruik langer na het onbeschermd contact is niet relevant, aangezien levonorgestrel daar niet voor geregistreerd is.

Er waren geen aanwijzingen voor verschillen in bijwerkingen, maar deze werden niet gestructureerd gerapporteerd. Gebruiksters van ulipristal hadden een kleinere kans op sneller dan verwacht optreden van de 1e menstruatie, en een grotere kans op vertraging van de daaropvolgende menstruatie. De auteurs adviseren meer onafhankelijk onderzoek om de effectiviteit te beoordelen. [144](#)

Tabel 16 Aantal zwangerschappen na levonorgestrel vs. ulipristalacetaat

Tijd inname MAP na onbeschermd contact	Aantal vrouwen/aantal zwangerschappen		Relatief risico (95%-BI)
	Levonorgestrel	Ulipristal	
< 24 uur	600/14	585/5	0,40 (0,15 tot 1,05)
24-48 uur	617/10	596/13	1,33 (0,59 tot 3,00)
> 48 tot 72 uur	409/11	437/4	0,34 (0,11 tot 1,06)

Koperspiraal

Cleland et al. onderzochten in een systematische review (42 onderzoeken, waarvan 28 Chinees en 14 Engelstalig) hoe groot het risico op zwangerschap is bij vrouwen die na onbeschermd seksueel contact een koperspiraal krijgen. De insertie vond in de meeste onderzoeken na maximaal 5 dagen plaats, maar er waren uitzonderingen naar boven en beneden. Na in totaal 7034 post-coïtale inserties traden 10 zwangerschappen op (0,14%, 95%-BI 0,08 tot 0,25). [145](#)

Koperspiraal versus morning-afterpil

Uit een cochrane review bleek dat de effectiviteit van een koperspiraal als morning-aftermethode alleen in 2 kleine gerandomiseerd onderzoeken (n = 395) is onderzocht in vergelijking met de morning-afterpil mifepriston (niet in Nederland verkrijgbaar). Er waren geen zwangerschappen in de koperspiraalgroep (n = 150) en 3 zwangerschappen in de mifepristongroep (n = 245). [144](#)

Overgewicht

De huidige literatuur geeft geen uitsluitsel over de rol van BMI of lichaamsgewicht op de effectiviteit van noodanticonceptie. De EMA heeft in 2014 een review gemaakt naar aanleiding van aanpassing van de bijsluitertekst van levonorgestrel. De EMA heeft geconcludeerd dat er onvoldoende robuust bewijs is om te concluderen dat bij vrouwen met overgewicht de morning-afterpil minder effectief zou zijn. [146](#) Jatlaoui et al. verrichtten een systematische review op basis van gegevens uit onderzoeken die niet over deze onderzoeksvraag gingen. 3 van de 4 analyses waren gedeeltelijk gebaseerd op dezelfde data. De meeste informatie over het gewicht was gebaseerd op zelfrapportage. De resultaten waren inconsistent. Concluderend is er onvoldoende bewijs dat de morning-afterpil niet effectief is bij vrouwen met overgewicht. [147](#) In de FSRH-richtlijn over obesitas en (nood)anticonceptie adviseert men juist om vrouwen met lichaamsgewicht van ≥ 70 kg of BMI > 26 te informeren dat de koperspiraal de meest effectieve methode voor noodanticonceptie is en dat morning-afterpillen, vooral levonorgestrel, mogelijk verminderd effectief zijn. [21](#) Voor de NHG-Standaard is ervoor gekozen om aan te sluiten bij de bijsluitertekst, en dus bij het EMA-advies.



Interacties

De FSRH-richtlijn Clinical Guidance Drug Interactions with Hormonal Contraception (2017) meldt dat vrouwen die leverenzyminducerende medicatie gebruiken, of tot een maand geleden hebben gebruikt, als een koperspiraal geen optie is, eventueel een dubbele dosis levonorgestrel kunnen gebruiken. Voor ulipristal geldt een contra-indicatie. [29](#) De KNMP voegt aan het advies toe dat het bij gebruik van rifampicine onwaarschijnlijk is dat dit toereikend is. [31](#) Bij gebruik van maagzuurremmers is de werking van ulipristal mogelijk verminderd en gaat de voorkeur uit naar een van de andere methodes. [29](#)

Kosten

De in de tabel weergegeven kosten zijn gebaseerd op de prijs op de website van Etos, Kruidvat en www.medicijnkosten.nl en de website van de fabrikanten van koperspiralen (alle geraadpleegd april 2020).

Conclusie

Bij indicatie voor noodanticonceptie zijn de opties: levonorgestrel (tot maximaal 72 uur na het contact), ulipristal (tot maximaal 120 uur na het contact) of een koperspiraal (tot maximaal 120 uur na het contact). Er zijn geen redenen om ulipristal te verkiezen boven levonorgestrel. Er is onvoldoende bewijs dat levonorgestrel en ulipristalacetaat niet effectief zijn bij vrouwen met overgewicht.

Detail nr. 39 Beleid bij spotting bij hormonale anticonceptie

Beleid bij spotting of onregelmatig bloedverlies bij hormonale anticonceptie

Uitgangsvraag

Welk beleid, zoals NSAID's, oestrogeen, antiprogestageen of tranexaminezuur, is effectief bij spotting of onregelmatig bloedverlies bij hormonale anticonceptie?

Relevante uitkomstmaten

- Aantal dagen met vaginaal bloedverlies of spotting
- Bijwerkingen

De vraag wordt beantwoord aan de hand van de cochrane review van Abdel-Aleem. [148](#) Er is geen onderzoek gevonden over spotting bij combinatiepreparaten.

Bewijs

Beschrijving onderzoek

Abdel-Aleem: deze cochrane review onderzocht de effectiviteit van interventies tegen onregelmatig bloedverlies bij methodes met alleen progestageen. Zij vonden 33 RCT's (n = 3677). Toepassing van oestrogeen (meestal de pleister, 0,1 mg/24 uur afgifte) werd onderzocht in 7 RCT's (n = 574). NSAID's (bijvoorbeeld ibuprofen 2-3 dd 800 mg gedurende 5 dagen, of aspirine 1 dd 80 mg gedurende 10 dagen) in 8 RCT's (n = 890), en toepassing van antiprogestageen in 2 RCT's (n = 279). Toepassing van tranexaminezuur werd onderzocht in 1 RCT (n = 100). Verreweg de meeste onderzoeken vergeleken interventies bij gebruiksters van een implantatiestaafje met levonorgestrel (een versie die niet in Nederland op de markt is), en in veel mindere mate de prikpil. Bij gebruiksters van het implantatiestaafje met etonogestrel is alleen de effectiviteit van antiprogestageen (in 1 RCT, n = 100), en NSAID's (1 RCT, n = 50) onderzocht. Bij gebruiksters van een hormoonspiraal of de pil met alleen desogestrel is geen enkele therapeutische interventie onderzocht. In vrijwel alle onderzoeken werd de interventie vergeleken met placebo. De gebruiksduur van de anticonceptiemethode verschilde per onderzoek; sommige onderzoeken includeerden alleen vrouwen die een methode minimaal een bepaalde periode (bijvoorbeeld een maand of half jaar gebruikten), andere onderzoeken stelden geen eisen aan de gebruiksduur. De duur van de interventie varieerde van 28 dagen tot 3 maanden. De follow-up in de onderzoeken varieerde van 3 tot 18 maanden. De publicatie bevat geen gegevens over de financiering van ingesloten onderzoeken door farmaceutische bedrijven.

Onderzoeken waarin interventies werden gecombineerd, of waarin profylactische toepassing werd onderzocht, zijn buiten beschouwing gelaten.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor een risico op bias, omdat in veel onderzoeken de uitval hoog was en/of een gebrek aan blindering bestond. Daarnaast werd

afgevaardigd vanwege inconsistentie, waardoor het niet mogelijk was meta-analyse te verrichten. Ook werd afgevaardigd vanwege indirect bewijs, omdat het meest onderzochte implantatiestaafje een ander progestageen bevat dan het implantatiestaafje dat in Nederland verkrijgbaar is.

Effectiviteit/bijwerkingen

- Oestrogeen: per onderzoek wisselende bevindingen, variërend van geen significante verschillen, tot minder dagen bloedverlies bij oestrogeen in vergelijking met placebo (tijdens behandeling). In de interventiegroepen stopten meer vrouwen met de behandeling, vanwege bijwerkingen, zoals maagklachten.
- NSAID's: per onderzoek wisselende bevindingen, variërend van geen significante verschillen, tot minder dagen bloedverlies bij NSAID's in vergelijking met placebo (tijdens behandeling). Geen verschillen in bijwerkingen.
- Antiprogestageen: in het ene onderzoek geen significant verschil, in het andere onderzoek op korte termijn geen significante verschillen in aantal bloedingsdagen, na 6 maanden minder dagen bloedverlies in interventiegroep (gewogen gemiddelde verschil -8,0; 95%-BI -12,41 tot -3,59). Na afloop van de behandeling was er geen verschil meer. In beide onderzoeken was er geen verschil in bijwerkingen.
- Tranexaminezuur: op korte termijn waren er minder dagen met bloedverlies in de interventiegroep (gemiddelde aantal dagen respectievelijk $5,7 \pm 2,5$ versus $17,5 \pm 7,2$ dagen).


Conclusie

Er is onzekerheid over de effectiviteit van behandelingen, zoals met oestrogenen, NSAID's en tranexaminezuur, tegen spotting of onregelmatig bloedverlies bij methodes met alleen progestageen.

De effectiviteit van behandelingen tegen spotting of onregelmatig bloedverlies bij in Nederland toegepaste anticonceptiemethodes met alleen progestageen, behalve de prikpil, en combinatiepreparaten is niet of nauwelijks onderzocht.

Overweging

- Niet-medicamenteus is er mogelijk winst te behalen door vrouwen voorafgaand aan de start met een hormonale anticonceptiemethode uit te leggen wat de invloed van deze methode op het menstruatiepatroon kan zijn, en dat spotting en onregelmatig bloedverlies vooral in de 1e 3 maanden van het gebruik voorkomen.
- Er is geen bewijs voor effectiviteit van interventies bij methodes met alleen progestageen. Ook als er initieel wel positief effect is, zoals in sommige onderzoeken blijkt, is het de vraag wat het effect op de lange termijn is. De kans dat klachten recidiveren na het stoppen met de medicatie lijkt reëel. Over de effectiviteit van interventies bij spotting bij combinatiepreparaten is geen onderzoek gepubliceerd.
- De interventies kunnen bijwerkingen veroorzaken. Daarbij zijn oestrogenen en NSAID's niet geregistreerd voor de indicatie, en tranexaminezuur alleen voor behandeling van menorrhagie.
- Op basis van ervaring is te overwegen met vrouwen die een methode met alleen progestageen gebruiken, en veel hinder ondervinden van spotting, de mogelijkheid van een kortdurende (off-label) proefbehandeling met oraal oestrogeen te bespreken. Vanwege het volledig ontbreken van onderzoek wordt dit niet aanbevolen bij spotting bij combinatiepreparaten.

- 
- In aansluiting op de analyse van verschillen in bijwerkingen tussen de verschillende orale combinatiepreparaten (zie Richtlijnen beleid, beleid na keuze voor combinatiepreparaten) is het te overwegen om spotting bij gebruik van combinatiepreparaten met 20 microg ethinylestradiol over te stappen op een combinatiepreparaat met 30 microg ethinylestradiol. Het heeft waarschijnlijk geen meerwaarde om over te stappen naar een combinatiepreparaat, met een ander type progestageen, of van eenfase- naar meerfasenpreparaat.

Detail nr. 40 Controle positie spiraal

Controle positie spiralen

Vooraf in het 1e jaar na plaatsing van een spiraal is er een klein risico op expulsie (< 1 op 1000). [49](#) Het risico op expulsie is groter bij plaatsen van een spiraal direct na een zwangerschapsonderbreking en bij plaatsing direct post partum. [149](#) [150](#) [151](#)

Positie ten opzichte van fundus

Op basis van klinische ervaring geldt de aanbeveling om bij alle vrouwen na de 1e menstruatie de positie van het spiraaltje te controleren en bij twijfel intravaginale echo te laten verrichten. Zolang het spiraaltje zich bij echocontrole in het cavum uteri bevindt, is er geen reden tot actie of ongerustheid. In een klein onderzoek met 32 vrouwen bij wie een koperspiraal te laag geplaatst is bij controle direct na plaatsing blijkt dat vrijwel alle spiralen bij echocontrole na 3 maanden alsnog een goede positie hadden ingenomen. [152](#)

Routinematige echocontrole niet zinvol

In een prospectief onderzoek met 195 vrouwen bij wie een spiraal werd geplaatst (114 keer de hormoonspiraal, de overige vrouwen kregen een koperspiraal) werd klinische controle van de positie van het spiraaltje vergeleken met routinematige transvaginale echocontrole. Zowel meteen na plaatsing als na 6 weken leverde transvaginale echo zonder klinisch vermoeden van expulsie geen meerwaarde op. Bij klinisch vermoeden op verkeerde positie van het spiraaltje had transvaginale echo wel meerwaarde, aangezien meer dan de helft van de spiralen uiteindelijk toch nog goed bleek te liggen. Er was geen verschil tussen ervaren en minder ervaren plaatsers van het spiraaltje. [153](#)

Beperkte waarde bevindingen echocontrole

In een ander onderzoek wordt geconcludeerd dat de positie van een spiraal tijdens echocontrole, vooral in de 1e maanden na plaatsing, in het algemeen mogelijk niet zoveel zegt over de positie die het spiraaltje een maand later zal hebben. In dit onderzoek waren 17 van 214 geplaatste koperspiralen in 1e instantie volgens de geldende standaard niet goed geplaatst, maar na 3 maanden was slechts bij 30% daarvan de positie nog steeds niet goed (bij 1 vrouw trad expulsie op). Aan de andere kant lag het merendeel (15) van de 21 spiralen die bij controle na 3 maanden niet goed lagen in 1e instantie juist wel goed bij echocontrole. [154](#) Er is ook geen relatie gevonden tussen de lokalisatie van het spiraaltje in klachten, zoals pijn of bloedverlies. [155](#) Tijdens de menstruatiecyclus veranderen koperspiralen afhankelijk van de dikte van het endometrium steeds ook enigszins van positie. [156](#)

Zelfcontrole draadjes

In een Critically Appraised Topics Statement (CATS) werd onderzocht in hoeverre zelfcontrole van IUD-draadjes nuttig is. De auteurs concludeerden dat er een gebrek aan literatuur over zelfcontroles is. Daarnaast hadden extra routinecontroles (echo of controle van draadjes) geen toegevoegde waarde in het detecteren van ongemerkte expulsies. De zelfcontrole werd beperkt uitgevoerd. Samenvattend heeft zelfcontrole van IUD-draadjes geen toegevoegde waarde om



ongemerkte expulsies te voorkomen. [157](#)



Detail nr. 41 Vervanging/verwijdering spiraal

Vervanging/verwijdering spiraal

Ovulaties blijven bestaan tijdens koper- en hormoonspiraalgebruik. Theoretisch kan er kort voorafgaand aan verwijdering van het spiraaltje een eikel zijn bevrucht, die door het verwijderen van het spiraaltje de mogelijkheid krijgt om zich in te nestelen. Het risico hierop is waarschijnlijk zeer klein. In de SmPC-tekst van de hormoonspiraal met 52 mg levonorgestrel staat voor vrouwen die niet overstappen op een andere methode vermeld dat zij er rekening mee dienen te houden dat elke geslachtsgemeenschap die plaatsvond in de week voor de verwijdering van het spiraaltje alsnog tot een zwangerschap kan leiden. [23](#) Het lijkt vooral relevant om vrouwen bij wie spiraalvervanging mislukt is op dit risico te wijzen. Bovenstaand advies wordt op grond van pathofysiologische overwegingen geëxtrapoleerd naar koperspiralen.

Detail nr. 42 Herstel cyclus na stoppen

Herstel cyclus na stoppen

Na stoppen met hormonale anticonceptie herstelt de menstruatiecyclus zich bij vrijwel alle methodes op korte termijn. Uitzondering is de prikpil: in de SmPC-tekst van de prikpil staat vermeld dat de mediane tijd tot een zwangerschap optreedt na de laatste toediening van de prikpil 10 maanden bedraagt (spreiding 4-31 maanden) en dit is onafhankelijk van de gebruiksduur. [23](#)

Uit een cochrane review blijkt dat er geen verschil is in herstel van de fertiliteit na verwijdering van koper- versus hormoonspiraal. [158](#)

Detail nr. 43 Gynaecoloog

Vragen over voor- en nadelen methodes

Aandoeningen waarbij het immuunsysteem is aangetast, zoals hiv en aids, of het gebruik van medicatie met immuunsuppressieve werking, bijvoorbeeld na een transplantatie, kunnen gevolgen hebben voor het gebruik van hormonale anticonceptie.

Zie voor de laatste inzichten de WHO-richtlijn. [14](#)

Zwangerschap ondanks anticonceptie

Hormonale anticonceptie

Een causale associatie tussen het gebruik van hormonale anticonceptie (combinatiepreparaat of methode met alleen progestageen) en teratogeniteit is niet gevonden. [159](#) [160](#) [161](#) [14](#)

Bij gebruik van een spiraal

Het risico op zwangerschap is bij spiralen klein, maar algemeen wordt aangenomen dat als met een spiraal in situ een zwangerschap ontstaat het risico op een EUG relatief groot is. In absolute aantallen is het risico op EUG waarschijnlijk zeer klein. In een RCT waarin vrouwen (n = 2246) werden gerandomiseerd voor koper- of hormoonspiraal traden gedurende 7 jaar follow-up (3416 vrouwjaren) geen EUG's op in de hormoonspiraal- en 2 in de koperspiraalgroep. De incidentie in de koperspiraalgroep was 0,5 per 1000 vrouwjaren, wat volgens de auteurs 80 tot 90% lager is dan de incidentie bij vrouwen die geen anticonceptie gebruiken. Het risico op ongewenste zwangerschap was in dit onderzoek ongeveer 20 per 1000 vrouwjaren. [48](#) Er is geen onderzoek waarin het risico op EUG's bij gebruiksters van spiralen wordt vergeleken met andere anticonceptiemethodes. [49](#)

Bij zwangerschap dient het spiraaltje verwijderd te worden, ongeacht of de vrouw de zwangerschap wil behouden of niet. Bij vrouwen die de zwangerschap willen behouden, vermindert verwijdering het risico op een voortijdige beëindiging van de zwangerschap door miskraam, partus immaturus of prematurus en sepsis. Verwijdering op zich kan ook een miskraam induceren, maar de voordelen van verwijdering worden groter geacht dan de nadelen (consensus).



Detail nr. 44 GGD

Programma 'Nu niet zwanger'

In verschillende regio's nemen GGD's deel aan het programma 'Nu niet zwanger', waarin kwetsbare (potentiële) ouders worden ondersteund om de regie te nemen over hun kinderwens, seksualiteit en anticonceptie. Als zij regie hebben over de eigen kinderwens, krijgen kwetsbare (potentiële) ouders letterlijk weer wat grip op de loop van hun leven. De landelijke uitrol van het programma wordt gefinancierd door het ministerie van VWS en is ondergebracht bij GGD GHOR Nederland. Rutgers neemt als inhoudelijke expert deel aan het projectteam van 'Nu niet Zwanger'. Zie voor meer informatie <https://www.nunietzwanger.nl/>.



Detail nr. 45 Overig

Samenwerking huisarts met verloskundige

In het Standpunt Anticonceptie van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) staan aanbevelingen voor verloskundigen over de samenwerking met huisartsen en gynaecologen. Dit standpunt adviseert bijvoorbeeld verloskundigen om de huisarts te informeren direct na het voorschrijven van anticonceptie en na het evaluatieconsult. Ook adviseert het standpunt verloskundigen om vrouwen te verwijzen naar de huisarts als zij voorkeur heeft voor hormonale anticonceptie, maar hiervoor een contra-indicatie heeft. [162](#)

Detail nr. 46 Post partum

Invloed van anticonceptie op borstvoeding en het kind

Vraag

Welke invloed heeft hormonale anticonceptie op borstvoeding en kind?

Bron

Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruikgemaakt van een cochrane review van RCT's. [163](#) Van 3 aanvullende systematische reviews is alleen het bewijs uit observationeel onderzoek meegenomen, aangezien de RCT's in deze reviews geen nieuwe informatie leverden: ze werden ofwel ook in de cochrane review besproken, ofwel uitgesloten met de reden dat het onderzoek als niet-RCT werd beoordeeld. [164](#) [165](#) Als laatste is ook een later verschenen RCT gebruikt. [167](#)

Beschrijving onderzoeken

De auteurs van de cochrane review includeerden 11 RCT's (n = 1482) naar de invloed van combinatiepreparaten (2 RCT's, n = 150), de pil met alleen progestageen (2 RCT's, n = 420), hormoonspiraal (3 RCT's, n = 435) en het implantatiestaafje (2 RCT's, n = 109) op borstvoeding en kind. [163](#) Tepper et al. includeerden 7 observationele onderzoeken naar de invloed van combinatiepreparaten op borstvoeding en kind. Zij vergeleken daarbij de invloed op borstvoeding bij starten met het combinatiepreparaat < of > 6 weken post partum. [166](#) De ene systematische review van Kapp et al. onderzocht het effect van preparaten met alleen progestageen op borstvoeding. Zij vonden 38 observationele onderzoeken naar de invloed van de diverse methoden, zoals de prikpil, het implantatiestaafje en de pil met alleen progestageen. [164](#) De andere systematische review van Kapp et al. onderzocht het effect van combinatiepreparaten op borstvoeding. Zij vonden 4 observationele onderzoeken. [165](#) In het algemeen geldt dat de in de systematische reviews ingesloten onderzoeken zeer divers van opzet, gebruikte dosering hormonen en uitkomstmaten waren. In de RCT van Carmo (n = 100) werd de invloed op de groei van het kind gedurende het 1e levensjaar onderzocht bij vroege plaatsing van een implantatiestaafje (binnen 48 uur na de bevalling) in vergelijking met plaatsing 6 weken post partum.


Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs uit de cochrane review is matig, vooral vanwege gebrekkige rapportage over methode en resultaten. Het is de vraag of de in de onderzoeken gebruikte meetmethode voor het volume van de borstvoeding representatief is voor de werkelijk gegeven borstvoeding.

De kwaliteit van het bewijs uit het observationeel onderzoek uit de andere systematische reviews is laag, vanwege de beperkingen die een observationele opzet met zich meebrengt.

Resultaten

Combinatiepreparaten: resultaten uit zowel RCT's op de hoeveelheid borstvoeding waren



inconsistent. In de ene RCT werd een verminderd volume van borstvoeding gevonden bij gebruik van combinatiepreparaten, maar er werd geen nadelige invloed aangetoond op de groei van het kind. Kwantitatieve gegevens ontbreken. In het andere onderzoek werd geen invloed van combinatiepreparaten aangetoond. [163](#) De resultaten uit de observationele onderzoeken zijn inconsistent. [166](#)

Methodes met alleen progestageen: in de RCT's naar de invloed van de pil met alleen progestageen werd geen invloed gevonden. De RCT's met de hormoonspiraal lieten inconsistente resultaten zien (een RCT waarin de invloed van vroege plaatsing van een hormoonspiraal werd vergeleken met de invloed van late plaatsing werd voortijdig afgebroken vanwege het hoge aantal expulsies van het spiraaltje bij vroege plaatsing). In een RCT naar de invloed van het implantatiestaafje nam het lichaamsgewicht van kinderen bij gebruik van een implantatiestaafje door de moeder meer toe dan bij geen anticonceptie, maar het betrouwbaarheidsinterval was zeer breed. In de andere RCT werd geen verschil gevonden tussen plaatsing van het implantatiestaafje 1-3 dagen post partum en 4-8 weken post partum. [163](#) In de observationele onderzoeken werd in het algemeen geen effect op de borstvoeding of de groei van het kind aangetoond. [165](#) In de RCT van Carmo werd geen verschil gevonden in groei van het kind. [167](#)

Combinatiepreparaten versus methodes met alleen progestageen: de 2 RCT's waarin deze vergelijking werd gemaakt lieten inconsistente resultaten zien. In het ene onderzoek nam gedurende de onderzoeksperiode die duurde van 6 tot 24 weken post partum de gemiddelde hoeveelheid borstvoeding bij gebruik van combinatiepreparaten af met 42% en bij gebruik van preparaten met alleen progestageen met 12%. Er was geen significant verschil in groei van de kinderen. In het andere onderzoek werd geen significant verschil tussen beide groepen gevonden. [163](#)

Conclusie

Preparaten met alleen progestageen (inclusief de hormoonspiraal) hebben waarschijnlijk geen effect op de hoeveelheid borstvoeding. Over de invloed van combinatiepreparaten bestaat onzekerheid.

Overwegingen

De werkgroep vindt dat er onvoldoende bewijs is om combinatiepreparaten bij het geven van borstvoeding te ontraden. Omdat niet is uitgesloten dat de hoeveelheid borstvoeding iets terug kan lopen, raadt de werkgroep aan om te benadrukken dat op verzoek voeden van belang is.


Effectiviteit lactatieamenorroemethode

Bron

In een cochrane review worden 14 prospectieve onderzoeken besproken die het risico op zwangerschap bij LAM (lactatieamenorroemethode) bij seksueel actieve vrouwen onderzochten.

Bewijs

Er waren 2 gecontroleerde onderzoeken (Diaz en Perez). In het onderzoek van Diaz et al. (n =



676) werd een IUD gebruikt in de controlegroep. Afhankelijk van de gehanteerde definities om het einde van de amenorroe te markeren, varieerde het cumulatieve zwangerschapscijfer van 0,9 tot 2,45% na 6 maanden. In het onderzoek van Perez et al. (n = 422) werd geen anticonceptie gebruikt in de controlegroep. Het cumulatieve zwangerschapscijfer was 0,45%. In de niet-gecontroleerde onderzoeken varieerde het cumulatieve zwangerschapscijfer van 0,58 tot 1,5% en in een WHO-onderzoek van 0,9 tot 1,2%. [168](#)

Commentaar

In de onderzoeken ging het om zeer verschillende populaties, meestal in ontwikkelingslanden, waarbij vrouwen 6 tot 12 maanden werden gevolgd. Een grote beperking van de onderzoeken was dat verschillende definities van amenorroe werden gebruikt. Het onderzoek van Diaz et al. includeerde 6 tot 12 weken na de partus en er was dus sprake van selectiebias. Alleen vrouwen met amenorroe werden immers geïncludeerd. In het onderzoek van de WHO was de uitval > 10%, waarvan de reden niet is gespecificeerd. De fertiliteit en de amenorroeduur verschilden per populatie en waren in de bestudeerde populaties zeer heterogeen. Ook het ontbreken van een controlegroep in de meeste onderzoeken is een minpunt.

Conclusie

Het risico op zwangerschap bij de LAM is < 2% (0 tot 1,5%, 1e half jaar post partum). De bewijskracht is matig.

Overweging

In Nederland is de LAM goed toepasbaar, mits vrouwen gemotiveerd zijn voor het geven van volledige borstvoeding. In Nederland is er goede begeleiding en promotie voor borstvoeding. In Nederland wordt geadviseerd om na 4 maanden te starten met bijvoeding. Dat houdt in dat de LAM dan niet meer van toepassing is.

Aanbeveling


LAM kan een vorm van anticonceptie zijn als de vrouw volledige borstvoeding geeft. Wel moet worden uitgelegd dat bij de 1e bloeding of bij de start van bijvoeding, gestart moet worden met een andere anticonceptiemethode. De kans op zwangerschap is dan < 2%. Als de methode wordt gecombineerd met het gebruik van condooms, zal de kans op zwangerschap verder afnemen.

Moment van starten post partum

Starten met combinatiepreparaten

Bij borstvoeding

De WHO adviseert voor vrouwen die borstvoeding geven tot 6 weken post partum een absolute contra-indicatie. Voor de periode van 6 weken tot een half jaar post partum geldt een relatieve contra-indicatie. De WHO geeft hierbij aan dat het risico op VTE vergelijkbaar is bij vrouwen die wel en vrouwen die geen borstvoeding geven. Het advies lijkt vooral voort te komen uit zorgen



over invloed op het kind, ook al is dit niet aangetoond in onderzoek. De WHO merkt op dat het onderzoek van slechte kwaliteit is. [14](#) Aangezien het onvoldoende zeker is of combinatiepreparaten nadelige invloed hebben op de borstvoeding (zie hoofdtekst) ziet de werkgroep geen reden om gebruik vanaf 6 weken post partum af te raden. De vrouw dient daarbij wel geïnformeerd te worden over de mogelijke invloed op de borstvoeding, en het advies te krijgen om zo nodig regeldagen in te lassen.

Bij flesvoeding

In aansluiting op het advies van de WHO geldt het advies om na minimaal 3 weken te starten, tenzij er sprake is van risicofactoren voor trombose, bijvoorbeeld immobilisatie, obesitas of roken. [14](#)

Starten met methodes met alleen progestageen

Bij borstvoeding

In de NHG-Standaard zijn de adviezen in de productinformatie (SmPC-teksten) gevolgd. [23](#) Deze zijn iets terughoudender dan de WHO, die geen probleem ziet in het direct post partum starten met een methode met alleen progestageen, al is er enige reserve met betrekking tot de prikpil. De WHO adviseert deze bij voorkeur pas 6 weken post partum te starten, wat overeenkomt met het advies in de productinformatie. Uit onderzoek blijkt geen nadelige invloed op het kind, maar het onderzoek is slecht opgezet. Uit dieronderzoek zijn er aanwijzingen dat progestageen invloed hebben op het brein in ontwikkeling. [14](#) De blootstelling aan hormonen is bij de prikpil hoger dan bij andere methodes met alleen progestageen.


Bij flesvoeding

Volgens de WHO is er geen bezwaar tegen starten met methodes met alleen progestageen. In de SmPC-tekst voor de pil met alleen progestageen en het implantatiestaafje staat echter het advies om pas na 3 weken te starten. De SmPC-teksten voor de prikpil adviseren start < 18 dagen post partum (i.m.-versie) of < 5 dagen (s.c.-versie). [23](#) Omwille van eenduidigheid in adviezen is er in de NHG-Standaard voor gekozen om voor alle methodes met alleen progestageen hetzelfde advies te hanteren: starten vanaf 3 weken post partum.

Koper- of hormoonspiraal plaatsen

De WHO adviseert om spiralen of binnen 48 uur na geboorte van de placenta in te brengen, of minimaal 4 weken post partum. Dit advies lijkt voornamelijk gebaseerd op het risico op expulsie, dat vooral in de periode tussen 48 uur en 4 weken post partum verhoogd zou zijn. [14](#)

In een systematische review bevestigen Jatlaoui et al. deze conclusie: het expulsierisico bedraagt bij inbrengen < 10 minuten post partum 10,0%, bij inbrengen 10 minuten tot 4 weken post partum 28,7%, en bij inbrengen > 4 weken post partum nog maar 1,9%. [80](#) De WHO maakt geen onderscheid naar het wel of niet geven van borstvoeding en lijkt niet te hebben meegewogen dat het geven van borstvoeding het risico op uterusperforatie verhoogt. Dit laatste blijkt uit onderzoek:

- 
- In een Europees cohortonderzoek (n = 61.448) van Heinemann et al. werd gevonden dat plaatsing tijdens lactatie het risico op perforatie verhoogde. De incidentie bij de hormoonspiraal bedroeg 6,3 per 1000 inserties (95%-BI 4,1 tot 9,3) en voor de koperspiraal 3,7 per 1000 inserties (95%-BI 1,8 tot 6,8). De risicotoename was voor de koper- en hormoonspiraal vergelijkbaar (respectievelijk RR 6,1; 95%-BI 3,9 tot 9,6 en RR 7,8; 95%-BI 2,8 tot 21,4). Het risico was alleen verhoogd bij ≤ 36 weken post partum. Ook bij vrouwen die geen borstvoeding gaven was het risico op uterusperforatie de 1e 36 weken post partum hoger dan daarna, maar in beide groepen was het risico laag (≤ 36 weken post partum incidentie 1,7 (0,8 tot 3,1) en > 36 weken post partum 0,7 (0,5 tot 1,1) per 1000 inserties). [111](#) Er is geen onderscheid naar klinisch relevante termijnen, zoals plaatsing 6,12 of 20 weken post partum.
 - Ook in een prospectief follow-uponderzoek (n = 8512) van Caliskan et al. met koperspiralen (TCu380 A), werd een groter risico gezien bij plaatsing van het spiraaltje tijdens de 1e 6 maanden post partum. Bij alle vrouwen werd > 12 maanden (of eerder bij klachten) een transvaginale echo verricht om een perforatie vast te stellen. In totaal werden er 18 perforaties (0,2%) gevonden (incidentie 2,2 per 1000 inserties), waarvan 90% bij plaatsing binnen een jaar post partum optrad. Het risico op een baarmoederperforatie was significant groter bij plaatsing tussen 0-3 maanden en 4-6 maanden dan bij plaatsing op een later tijdstip (relatief risico (RR) respectievelijk 11,7; 95% BI 2,8 tot 49,2 en 13,2; 95% BI 2,8 tot 62). [110](#) De betrouwbaarheidsintervallen waren in dit onderzoek erg breed, waardoor er onzekerheid ontstaat over de daadwerkelijke risicoverhoging. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen het wel of niet geven van borstvoeding.
 - Ook een retrospectieve analyse van nationale farmacovigilantiecentra in Nederland, Nieuw-Zeeland, Zwitserland en Duitsland en een retrospectieve analyse van gegevens uit een ziekenhuisdatabase in Finland leverden aanwijzingen voor een verband tussen uterusperforatie en het geven van borstvoeding, maar de onderzoeksopzetten leenden zich niet voor het trekken van conclusies hierover. [169](#) [112](#)

In de productinformatie (SmPC) van de hormoonspiraal wordt overigens geadviseerd het spiraaltje minimaal 6 weken post partum in te brengen, als de baarmoeder weer de normale grootte heeft gekregen. In dit advies wordt geen onderscheid gemaakt naar het geven van borstvoeding. [23](#)

Conclusie spiralen


De minimale termijn waarna een spiraal geplaatst kan worden is volgens de WHO 4 weken en volgens de productinformatie van de hormoonspiraal 6 weken. Bij vroegere plaatsing is het risico op expulsie aanzienlijk verhoogd. Bij plaatsen van een koper- of hormoonspiraal binnen 36 weken post partum bij borstvoedende vrouwen is het risico op uterusperforatie verhoogd van ongeveer 1 op 1000 naar ongeveer 6 op 1000 inserties.

Overweging spiralen

Het absolute risico op uterusperforatie is laag, maar uterusperforatie kan aanzienlijke morbiditeit veroorzaken en de perforatie moet meestal chirurgisch worden behandeld. Daar staat tegenover dat plaatsing wel zekerheid geeft over anticonceptie.

Uterusperforatie

De informatie is ontleend aan een review van Rowlands. [170](#)


- 
- Uterusperforatie kan partieel of volledig zijn. Partieel houdt in dat het spiraaltje nog in contact is met de uterus. Het kan wel volledig door endo- en myometrium heen geperforeerd zijn. Bij volledige perforatie ligt het spiraaltje los in de buikholte, meestal in het cavum Douglasi. Soms zijn de darmen of de blaas geperforeerd. Na verloop van tijd kan een partiële perforatie door migratie van het spiraaltje alsnog een volledige perforatie worden.
 - De perforatie kan acuut optreden, maar ook pas in 2e instantie ten gevolge van geleidelijke erosie door het myometrium heen.
 - Het vermoeden van uterusperforatie kan ontstaan doordat de sonde verder dan verwacht ingebracht kan worden, of door buikpijnklachten, koorts en aanhoudend bloedverlies na plaatsing. In dat geval is er een indicatie voor een transvaginale echo.
 - Vaak is er klinisch geen vermoeden van een uterusperforatie: zelfs bij volledige perforatie kunnen de draadjes volledig zichtbaar zijn. Meestal zijn bij controle na 6 weken de draadjes dan alsnog niet meer zichtbaar. In dat geval is er ook een indicatie voor een transvaginale echo.
 - Uit diverse onderzoeken blijkt dat een aanzienlijk deel van de uterusperforaties pas na langere tijd (> 1 jaar) herkend wordt.
 - In sommige gevallen wordt de perforatie pas ontdekt naar aanleiding van een (extra-uteriene) zwangerschap.
 - Behandeling bestaat uit verwijderen van het spiraaltje en herstellen van de perforatie, door middel van laparoscopie of laparotomie. Soms is herstel aan blaas en/of darmen nodig.

Detail nr. 47 Vrouwen met een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom

Anticonceptie voor vrouwen met een BRCA-genmutatie of belaste familieanamnese voor mammacarcinoom

De aanbevelingen voor BRCA-genmutatie zijn gebaseerd op de volgende overwegingen:

- Epidemiologie:
 - De kans dat een vrouw met een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen voor het 80e levensjaar borstkanker ontwikkelt, is ongeveer 60 tot 80%. De kans op eierstok- of eileiderkanker voor het 70e levensjaar is bij een BRCA1-mutatie 35 tot 45% en bij een BRCA2-mutatie 10 tot 20% (zie de [NHG-Standaard Borstkanker](#)).
 - Het risico op mammacarcinoom neemt bij BRCA-genmutatie relevant toe vanaf het 25e jaar, en het risico op ovariumcarcinoom vanaf 35 (BRCA-1) of 50 jaar (BRCA-2). [171](#)
- Bewijs risicotoename mammacarcinoom bij combinatiepreparaten:
 - Resultaten uit onderzoek naar de invloed van combinatiepreparaten specifiek bij dragers van de BRCA1- of BRCA2-genmutaties zijn niet eenduidig. [172](#) [173](#) [174](#) [175](#)
 - Maar er kan van worden uitgegaan dat de bevindingen over de invloed van combinatiepreparaten op het risico op mammacarcinoom in de algemene populatie ook gelden voor vrouwen met BRCA-genmutatie. Voor deze laatstgenoemde groep geldt dat het uitgangrisico hoger is, en dus de absolute risicotoename ook (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes, ernstige bijwerkingen](#)).
 - Op grond van het onderzoek van Morch wordt er in dit kader rekening gehouden met samenhang tussen risicotoename en een langere gebruiksduur. [97](#)
- Bewijs risicotoename mammacarcinoom bij methodes met alleen progestageen:
 - Er is onzekerheid of methodes met alleen progestageen toename van het risico op mammacarcinoom veroorzaken, maar dit is ook niet uitgesloten (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes, ernstige bijwerkingen](#)). Over de invloed van methodes met alleen progestageen op het risico op mammacarcinoom specifiek bij draagsters van BRCA-genmutaties is niets bekend.
- Bewijs risicoafname ovariumcarcinoom bij combinatiepreparaten:
 - In systematische reviews werd gevonden dat bij pilgebruiksters met BRCA1- en -2-genmutaties het risico op ovariumcarcinoom in dezelfde mate verlaagd was als bij pilgebruiksters zonder BRCA-genmutaties. [172](#) [173](#)
 - In de algemene populatie zijn er aanwijzingen dat de risicoafname groter is naarmate de duur van het gebruik langer is en de leeftijd waarop de vrouw begon lager is. Na het stoppen met de pil normaliseert het risico mogelijk geleidelijk (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes, ernstige bijwerkingen](#)).
- Algemene wens om bij een hoog uitgangrisico op mammacarcinoom, wat voor draagsters van BRCA-genmutaties vooral geldt vanaf het 25-35e levensjaar, elke vermijdbare verdere toename van het risico te voorkomen.
- Het gunstige effect van combinatiepreparaten op het risico op ovariumcarcinoom is maar beperkt relevant, omdat vrijwel elke patiënt bij het bereiken van de leeftijd waarop de incidentie van ovariumcarcinoom toeneemt preventief een adnexectomie ondergaat.

- 
- De NVOG/IKNL-richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom gaat ervan uit dat er voor het 25e levensjaar geen reden is om hormonale anticonceptie af te raden. [176](#)

De NHG-Standaard wijkt op dit punt af van de aanbeveling van de WHO, die geen contra-indicatie aanbeveelt, omdat er geen bewijs is dat het risico op mammacarcinoom bij deze groep door gebruik van combinatiepreparaten daadwerkelijk wordt beïnvloed. [14](#)

Belaste familieanamnese mammacarcinoom

De aanbevelingen voor het beleid bij belaste familieanamnese voor mammacarcinoom zijn hetzelfde als bij een aangetoonde BRCA-genmutatie. Hierbij wordt uitgegaan van de indicaties voor verwijzing naar een klinisch geneticus op basis van familiale belasting die in de [NHG-Standaard Borstkanker](#) zijn aanbevolen. Dit beleid wijkt af van de WHO, die geen bezwaar ziet tegen het gebruik van hormonale anticonceptie, omdat uit een systematische review blijkt dat het relatieve risico op mammacarcinoom bij pilgebruiksters die een belaste familieanamnese hadden (bijvoorbeeld moeder, zus, dochter, oma, tante, nicht) even groot is als bij niet-pilgebruiksters met een positieve familieanamnese. [177](#) [14](#) Net als bij draagsters van een BRCA-genmutatie geldt echter dat, zeker bij deze 'strikte' definitie van het begrip familiale belasting, het uitgangrisico al verhoogd is en dat elke verdere risicotoename ongewenst is.

Detail nr. 48 Gebruik teratogene medicatie

Anticonceptie bij gebruik van teratogene medicatie

De informatie over anticonceptie bij het gebruik van teratogene geneesmiddelen is gebaseerd op de SmPC-productinformatie van isotretinoïne en valproïnezuur en sluit aan op de in Nederland geldende zwangerschapspreventieprogramma's voor deze geneesmiddelen en de FSRH-richtlijn over methodes die rekening houden met vruchtbare dagen. [23 10](#) Voorbeelden van andere teratogene geneesmiddelen waarvoor zwangerschapspreventieprogramma's gelden zijn: acitretine, thalidomide, lenalidomide, vismodegib. Er zijn ook geneesmiddelen waarvoor geen zwangerschapspreventieprogramma geldt, maar waarbij wel bijzondere voorzorgsmaatregelen geadviseerd worden voor het voorkomen van zwangerschap, bijvoorbeeld leflunomide, fingolimib, teriflunomide en zoledroninezuur. Zie voor meer informatie <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-zwangerschap-en-medicijnen/informatie-voor-zorgverleners-zwangerschapspreventieprogramma>.

Detail nr. 49 De overgang

De overgang en anticonceptie

Adviesleeftijd stoppen

De leeftijd waarop in het algemeen stoppen met anticonceptie wordt aanbevolen is gebaseerd op consensus. De gemiddelde leeftijd waarop autochtone vrouwen in Nederland de menopauze bereiken is 50 tot 51 jaar (SD \pm 4 tot 5 jaar). Vrouwen die roken bereiken de menopauze eerder. Het is niet bekend of de gemiddelde leeftijd ten tijde van de menopauze onder verschillende etnische groepen in Nederland varieert (zie de [NHG-Standaard De overgang](#)).

Betrouwbare zwangerschapsgegevens van vrouwen > 50 jaar (inclusief zwangerschapsonderbrekingen, miskramen, voldragen zwangerschap met al dan niet gebruik van anticonceptie) ontbreken. Op basis van consensus is besloten om een vrouw \geq 52 jaar geen anticonceptie meer te adviseren, mits de vrouw over de risico's is voorgelicht, zoals uitleg dat het risico niet nul is, als de vrouw nog perimenopauzaal is en er mogelijk nog ovulaties (en dus menstruaties) zijn.

Hormoontherapie versus hormonale anticonceptie

Argument tegen het gecontinueerd gebruik van combinatiepreparaten uit angst voor overgangsklachten is dat het de vraag is of de vrouw daadwerkelijk overgangsklachten zal ervaren, welke klachten dat zijn, en hoe ernstig (zie de [NHG-Standaard De overgang](#)). Combinatiepreparaten zijn niet voor behandeling van overgangsklachten geregistreerd en onderzocht. Hormoontherapie voor overgangsklachten bevat een lagere dosering oestrogeen dan combinatiepreparaten. De dosering progestageen is nagenoeg gelijk, of er worden andere progestagenen gebruikt. Mogelijk veroorzaakt hormoontherapie een kleinere toename van het risico op VTE, HVZ en mammacarcinoom dan combinatiepreparaten. Op hogere leeftijd is een risicotoename steeds relevanter, doordat uitgangsriskitoeneemt (zie [Richtlijnen beleid, Bespreken methodes en maken van een keuze, beleid bij contra-indicaties](#)). Vergelijkend onderzoek tussen combinatiepreparaten en hormoontherapie ontbreekt.

Referenties

1. Rutgers. Whitepaper anticonceptie (2016). [Ga naar bron: Rutgers. Whitepaper anticonceptie \(2016\).](#)
2. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Minder vrouwen aan anticonceptie (2018). [Ga naar bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen. Minder vrouwen aan anticonceptie \(2018\).](#)
3. De Graaf H, Wijsen C. Seksuele gezondheid in Nederland 2017. [Ga naar bron: De Graaf H, Wijsen C. Seksuele gezondheid in Nederland 2017.](#)
4. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Jaarrapportage 2017 van de Wet Afbreking Zwangerschap. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2018.
5. Yaron M, Viviano M, Guillot C, Aharon A, Shkolnik K. Real-world experience with the iud ballerine midi copper IUD: An observational study in the French-speaking region of Switzerland. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24:288-93.
6. Wiebe E, Trussell J. Discontinuation rates and acceptability during 1 year of using the intrauterine ball (the SCu380A). *Contraception* 2016;93:364-6.
7. Baram I, Weinstein A, Trussell J. The IUB, a newly invented IUD: a brief report. *Contraception* 2014;89:139-41.
8. NVOG. Sterilisatie van de vrouw (2020). [Ga naar bron: NVOG. Sterilisatie van de vrouw \(2020\).](#)
9. IKNL. Ovariumcarcinoom in Nederland (2019). [Ga naar bron: IKNL. Ovariumcarcinoom in Nederland \(2019\).](#)
10. FSRH. Fertility awareness methods. Clinical effectiveness unit (2015). [Ga naar bron: FSRH. Fertility awareness methods. Clinical effectiveness unit \(2015\).](#)
11. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, Arellano AR, Tong C, Rowland CM, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008;299:1306-14.
12. Bezemer ID, Van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169:610-5.
13. NIV. Richtlijn antitrombotisch beleid (2015). [Ga naar bron: NIV. Richtlijn antitrombotisch beleid \(2015\).](#)
14. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use (2015). Geneva: WHO, 2015.
15. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: A meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-7.
16. Anonymus. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: Results of an international multicentre case-control study. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet* 1997;349:1202-9.
17. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: Evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1989;298:165-8.
18. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003990.
19. CDC. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use (2016). [Ga naar bron: CDC. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use \(2016\).](#)
20. Dragoman MV, Simmons KB, Paulen ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: A systematic review. *Contraception* 2017;95:117-29.
21. FSRH. Overweight, obesity & contraception (2019b). [Ga naar bron: FSRH. Overweight, obesity & contraception \(2019b\).](#)
22. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception* 2016a;94:678-700.
23. CBG. Geneesmiddeleninformatiebank. Geraadpleegd april 2020. [Ga naar bron: CBG. Geneesmiddeleninformatiebank. Geraadpleegd april 2020.](#)
24. Lopez LM, Bernholm A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd008452.
25. Adelborg K, Szepliget SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96.
26. Mahmoud AN, Mentias A, Elgandy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: A meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018;8:e020498.
27. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: A systematic review. *Headache* 2018;58:5-21.
28. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:489.e1-e7.
29. FSRH. Clinical guidance: Drug interactions with hormonal contraception (2017). [Ga naar bron: FSRH. Clinical guidance: Drug interactions with hormonal contraception \(2017\).](#)
30. NVN. Richtlijn epilepsie (2018). [Ga naar bron: NVN. Richtlijn epilepsie \(2018\).](#)
31. KNMP. KNMP Kennisbank. Geraadpleegd april 2020. [Ga naar bron: KNMP. KNMP Kennisbank. Geraadpleegd april 2020.](#)
32. NVU. Leidraad vasectomie (2005). [Ga naar bron: NVU. Leidraad vasectomie \(2005\).](#)


33. Peterson HB. Sterilization. *Obstet Gynecol* 2008;111:189-203.
34. Atthohari J, Gansevoort RT, Visser ST, De Jong PE, De Jong-van den Berg LTW. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:224-31.
35. Krashin J, Tang JH, Mody S, Lopez LM. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd009805.
36. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: Effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009a:CD006033.
37. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397-404.
38. Agostini A, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud A, Lafuma A, Doz M, et al. Effectiveness and cost of contraception in France (FACET study): A cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;229:137-43.
39. Ketting E. The relative reliability of oral contraceptives; findings of an epidemiological study. *Contraception* 1988;37:343-8.
40. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008a:Cd003989.
41. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006a;3:CD003283.
42. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006b;3:CD002032.
43. Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006c;3:CD003553.
44. Anonymus. Estradiol + dienogest. Oral contraception: Estradiol does not provide a therapeutic advantage. *Prescrire Int* 2010;19:65-7.
45. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:Cd003552.
46. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-72.
47. Cox M, Tripp J, Blacksell S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK family planning and reproductive health research network: 5-year report. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28:73-7.
48. 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.
49. French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:Cd001776.
50. Rowe P, Farley T, Peregoudov A, Piaggio G, Boccard S, Landoulsi S, et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: A 7-year randomized comparative study with the tcu380a. *Contraception* 2016;93:498-506.
51. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond food and drug administration-approved duration. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:586.e1-.e6.
52. Teal SB, Turok DK, Chen BA, Kimble T, Olariu AI, Creinin MD. Five-year contraceptive efficacy and safety of a levonorgestrel 52-mg intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2019;133:63-70.
53. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-8.
54. Peragallo Urrutia R, Polis CB, Jensen ET, Greene ME, Kennedy E, Stanford JB. Effectiveness of fertility awareness-based methods for pregnancy prevention: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2018;132:591-604.
55. Berglund Scherwitzl E, Lundberg O, Kopp Kallner H, Gemzell Danielsson K, Trussell J, Scherwitzl R. Perfect-use and typical-use pearl index of a contraceptive mobile app. *Contraception* 2017;96:420-5.
56. Frank-Herrmann P, Heil J, Gnoth C, Toledo E, Baur S, Pyper C, et al. The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: A prospective longitudinal study. *Hum Reprod* 2007;22:1310-9.
57. Duane M, Contreras A, Jensen ET, White A. The performance of fertility awareness-based method apps marketed to avoid pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2016;29:508-11.
58. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004;70:89-96.
59. Aleknavičute J, Tulen JHM, De Rijke YB, Bouwkamp CG, Van der Kroeg M, Timmermans M, et al. The levonorgestrel-releasing intrauterine device potentiates stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 2017;80:39-45.
60. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas (2019). Geraadpleegd april 2020. [Ga naar bron: Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas \(2019\). Geraadpleegd april 2020.](#)
61. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: A critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;21:347-55.

62. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: A systematic review. *Contraception* 2018;97:478-89.
63. Pagano HP, Zapata LB, Berry-Bibee EN, Nanda K, Curtis KM. Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: A systematic review. *Contraception* 2016;94:641-9.
64. Skovlund CW, Morch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* 2016.
65. Skovlund CW, Morch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard O. Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry* 2018;175:336-42.
66. Van der Heijden S, Helmerhorst FM, Van Vliet IM, De Vries CJH. Hormonale anticonceptie geen oorzaak van depressie? *Gebu* 2019;53:54-60.
67. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: Effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008b:Cd003987.
68. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 329.e1-329.e8.
69. Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: Effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:Cd008815.
70. Davis AR, Castano PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res* 2004;15:297-320.
71. Guida M, Di Spiezio SA, Bramante S, Sparice S, Acunzo G, Tommaselli GA, et al. Effects of two types of hormonal contraception--oral versus intravaginal--on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod* 2005;20:1100-6.
72. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;21:158-67.
73. Roumen FJ. Meldingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb van expulsie van een vaginale-anticonceptiering (nuvaring) en van zwangerschap tijdens het gebruik ervan. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2511-2.
74. Passier JL, Van Puijtenbroek EP, Van Grootheest AC. Meldingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb van expulsie van een vaginale-anticonceptie-ring (nuvaring) en van zwangerschap tijdens het gebruik ervan. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2033-5.
75. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97:616-22.e1-3.
76. O'Brien PA, Marfleet C. Frameless versus classical intrauterine device for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003282.
77. Kulier R, O'Brien PA, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, D'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:Cd005347.
78. Meirik O, Rowe PJ, Peregoudov A, Piaggio G, Petzold M. The frameless copper IUD (gynefix) and the tcu380a IUD: Results of an 8-year multicenter randomized comparative trial. *Contraception* 2009;80:133-41.
79. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:364.e1-.e12.
80. Jatlaoui TC, Whitman MK, Jeng G, Tepper NK, Berry-Bibee E, Jamieson DJ, et al. Intrauterine device expulsion after postpartum placement: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018;132:895-905.
81. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:Cd010813.
82. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018;165:68-78.
83. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;141:287-94.
84. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: Follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
85. Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ortho evra and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010;81:16-21
86. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
87. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:674-81.
88. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: The risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd011054.
89. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotiere PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: Cohort study. *BMJ* 2016;353:i2002.

90. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from royal college of general practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.
91. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1931-43.
92. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:402-14
93. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:139-47.
94. Peng Y, Wang X, Feng H, Yan G. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:913-22.
95. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjose S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *PLoS One* 2016;11:e0147029.
96. Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res* 2014;74:4078-89.
97. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
98. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580.e1-.e9.
99. Busund M, Bugge NS, Braaten T, Waaseth M, Rylander C, Lund E. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2018;142:2293-302.
100. Samson ME, Adams SA, Merchant AT, Maxwell WD, Zhang J, Bennett CL, et al. Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina by type of oral contraceptives, 2000-2013: A retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:991-7.
101. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011;83:211-7.
102. Heikkinen S, Koskenvuo M, Malila N, Sarkeala T, Pukkala E, Pitkaniemi J. Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: Results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control* 2016;27:249-58.
103. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Joensuu H, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol* 2016;55:188-92.
104. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, Bovelstad HM, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the nowac study. *Gynecol Oncol* 2018;149:127-32.
105. Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, Segal Y, Bachar R, Rabinovich HR, et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:257-62.
106. Farmer M, Webb A. Intrauterine device insertion-related complications: Can they be predicted? *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003;29:227-31.
107. Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM. Use of the New Zealand intensive medicines monitoring programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:371-7.
108. Van Houdenhoven K, Van Kaam KJ, Van Grootheest AC, Salemans TH, Dunselman GA. Uterine perforation in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2006;73:257-60.
109. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: Is the incidence higher than previously reported? *Contraception* 2003;67:53-6.
110. Caliskan E, Ozturk N, Dilbaz BO, Dilbaz S. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8:150-5.
111. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015;91:274-9.
112. Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, Lahteenmaki P, Heikinheimo O. Intrauterine contraception: Incidence and factors associated with uterine perforation--a population-based study. *Hum Reprod* 2012;27:2658-63
113. FSRH. Contraception for women aged over 40 years (2010). [Ga naar bron: FSRH. Contraception for women aged over 40 years \(2010\).](#)
114. Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: Obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007;139:289-96.
115. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: Risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.
116. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83:97-102.

117. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009b:CD006586.
118. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. 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.
119. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003989.
120. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
121. Van Hylckama V, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
122. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004695.
123. Kaunitz AM, Darney PD, Ross D, Wolter KD, Speroff L. Subcutaneous DMPA vs. Intramuscular DMPA: A 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009;80:7-17.
124. Jain J, Jakimiuk AJ, Bode FR, Ross D, Kaunitz AM. Contraceptive efficacy and safety of dmpa-sc. *Contraception* 2004;70:269-75.
125. Helmerhorst FM, Nieuwhof MAE. Spiralen met levonorgestrel. *Gebu* 2017;51:87-90.
126. Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122:1205-13.
127. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Dermout S, Faustmann T, Rosen K, Schmelter T, et al. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:22-8.
128. Turok DK, Eisenberg DL, Teal SB, Keder LM, Creinin MD. A prospective assessment of pelvic infection risk following same-day sexually transmitted infection testing and levonorgestrel intrauterine system placement. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:599.e1-e6.
129. Sufrin CB, Postlethwaite D, Armstrong MA, Merchant M, Wendt JM, Steinauer JE. Neisseria gonorrhoea and chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2012;120:1314-21.
130. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: An international perspective. *Lancet* 1992;339:785-8.
131. Gareen IF. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:280-7.
132. Steen R, Shapiro K. Intrauterine contraceptive devices and risk of pelvic inflammatory disease: Standard of care in high STI prevalence settings. *Reprod Health Matters* 2004;12:136-43.
133. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000;356:1013-9.
134. Birgisson NE, Zhao Q, Secura GM, Madden T, Peipert JF. Positive testing for neisseria gonorrhoeae and chlamydia trachomatis and the risk of pelvic inflammatory disease in IUD users. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:354-9.
135. NVOG. Pelvic inflammatory disease en het tubo-ovarieel abces (pid/toa) (2011). [Ga naar bron: NVOG. Pelvic inflammatory disease en het tubo-ovarieel abces \(pid/toa\) \(2011\).](#)
136. Van der Heijden P, Geomini P, Herman MC, Veersema S, Bongers MY. Timing of insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine system: A randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124:299-305.
137. Lopez LM, Bernholc A, Zeng Y, Allen RH, Bartz D, O'Brien PA, et al. Interventions for pain with intrauterine device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2015c:CD007373.
138. Ngo LL, Braaten KP, Eichen E, Fortin J, Maurer R, Goldberg AB. Naproxen sodium for pain control with intrauterine device insertion: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:1306-13.
139. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001751.
140. Grimes DA, Schulz KF. Prophylactic antibiotics for intrauterine device insertion: A metaanalysis of the randomized controlled trials. *Contraception* 1999;60:57-63.
141. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, 2016.
142. Zapata LB, Steenland MW, Brahmi D, Marchbanks PA, Curtis KM. Effect of missed combined hormonal contraceptives on contraceptive effectiveness: A systematic review. *Contraception* 2013;87:685-700.
143. FSRH. Interim FSRH guidance on incorrect use of combined hormonal contraception (2019a). [Ga naar bron: FSRH. Interim FSRH guidance on incorrect use of combined hormonal contraception \(2019a\).](#)
144. Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD001324.
145. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, Cheng L, Trussell J. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: A systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012;27:1994-2000.
146. European Medicines Agency. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight (2014). [Ga naar bron: European Medicines Agency. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight \(2014\).](#)

147. Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: A systematic review. *Contraception* 2016;94:605-11.
148. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsoong KM, Gaffield ML, Gulmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd003449.
149. Grimes D, Schulz K, Stanwood N. Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:Cd001777.
150. Grimes D, Schulz K, Van Vliet H, Stanwood N. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:Cd003036.
151. Lopez LM, Bernholz A, Hubacher D, Stuart G, Van Vliet HA. Immediate postpartum insertion of intrauterine device for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2015a:Cd003036.
152. Morales-Rosello J. Spontaneous upward movement of lowly placed t-shaped IUDs. *Contraception* 2005;72:430-1.
153. De Kroon CD, Van Houwelingen JC, Trimbos JB, Jansen FW. The value of transvaginal ultrasound to monitor the position of an intrauterine device after insertion. A technology assessment study. *Hum Reprod* 2003;18:2323-7.
154. Faundes D, Perdigo A, Faundes A, Bahamondes L, Petta CA. T-shaped IUDs accommodate in their position during the first 3 months after insertion. *Contraception* 2000;62:165-8.
155. Faundes D, Bahamondes L, Faundes A, Petta C, Diaz J, Marchi N. No relationship between the IUD position evaluated by ultrasound and complaints of bleeding and pain. *Contraception* 1997;56:43-7.
156. Faundes D, Bahamondes L, Faundes A, Petta CA. T-shaped IUD move vertically with endometrial growth and involution during the menstrual cycle. *Contraception* 1998;57:413-5.
157. Klinkhamer S, Lagro-Janssen ALM. Zelfcontrole van IUD-draadjes niet zinvol. *Huisarts Wet* 2017;60:532.
158. French RS, Cowan FM, Mansour D, Higgins JP, Robinson A, Procter T, et al. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *BJOG*. 2000;107:1218-25.
159. Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: The last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:906-18.
160. Lareb. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding. Den Bosch: Lareb/Stichting Health Base, 2011.
161. Penney G, Brechin S, Glasier A. Family planning masterclass: Evidence-based answers to 1000 questions. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006.
162. KNOV. KNOV-standpunt Anticonceptie (2014). [Ga naar bron: KNOV. KNOV-standpunt Anticonceptie \(2014\).](#)
163. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015b:Cd003988.
164. Kapp N, Curtis KM. Combined oral contraceptive use among breastfeeding women: A systematic review. *Contraception* 2010a;82:10-6.
165. Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: A systematic review. *Contraception* 2010b;82:17-37.
166. Tepper NK, Phillips SJ, Kapp N, Gaffield ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among breastfeeding women: An updated systematic review. *Contraception* 2016b;94:262-74.
167. Carmo L, Braga GC, Ferriani RA, Quintana SM, Vieira CS. Timing of etonogestrel-releasing implants and growth of breastfed infants: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017;130:100-7.
168. Van der Wijden C, Manion C. Lactational amenorrhoea method for family planning. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd001329.
169. Van Grootheest K, Sachs B, Harrison-Woolrych M, Caduff-Janosa P, Van Puijenbroek E. Uterine perforation with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: Analysis of reports from four national pharmacovigilance centres. *Drug Saf* 2011;34:83-8.
170. Rowlands S, Oloto E, Horwell DH. Intrauterine devices and risk of uterine perforation: Current perspectives. *Open Access J Contracept* 2016;7:19-32.
171. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
172. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188-98.
173. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, 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.
174. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:579-86.
175. Schrijver LH, Olsson H, Phillips KA, Terry MB, Goldgar DE, Kast K, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: Retrospective and prospective analyses from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk023.
176. IKNL. Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom (2015). [Ga naar bron: IKNL. Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom \(2015\).](#)
177. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception*



2009;80:372-80.