



Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Sinds de introductie van de anticonceptiepil in 1959 heeft de ontwikkeling van nieuwe hormonale anticonceptiva zich gericht op de vermindering van bijwerkingen van orale anticonceptiva met behoud van de voordelen. Naast de hoge effectiviteit in het voorkomen van zwangerschappen en de reversibiliteit hebben orale anticonceptiva een gunstig effect op de menstruele cyclus, verminderen zij acne en hirsutisme en verlagen zij het risico op ovariumcysten, ovariumcarcinoom en endometriumcarcinoom. Frequent optredende bijwerkingen van orale anticonceptiva bestaan uit uteriene bloedingsproblemen, misselijkheid, hoofdpijn en gevoelige borsten. Weinig frequente maar ernstige bijwerkingen zijn het optreden van diepe veneuze trombose en longembolie, hartinfarct, herseninfarct en hersenbloeding.

In de afgelopen 50 jaar zijn vier strategieën gebruikt om de balans tussen de voordelen van orale anticonceptiva en de bijwerkingen van orale anticonceptiva te optimaliseren: (i) vermindering van de dosis steroïden; (ii) ontwikkeling van nieuwe toedieningschema's; (iii) ontwikkeling van nieuwe steroïden en (iv) ontwikkeling van nieuwe toedieningsroutes.

Nieuw ontwikkelde orale anticonceptiva hebben echter niet altijd aan hun beoogde doelstelling van vermindering van nadelige effecten voldaan. Epidemiologische studies in de jaren negentig lieten zien dat orale anticonceptiva met de derde-generatie progestagenen desogestrel of gestodeen, welke ontwikkeld waren om de arteriële bijwerkingen van de pil te reduceren, een verdubbeling van het risico op veneuze trombose gaven in vergelijking met tweede-generatie, levonorgestrel-bevattende orale anticonceptiva. Laboratoriumstudies toonden later aan dat dit verschil in tromboserisico (deels) verklaard kan worden door verschillende effecten van orale anticonceptiva op de resistentie voor geactiveerd proteïne C (APC) gemeten met de thrombin generation-based APC-resistance test. De thrombin generation-based APC-resistance test is een globale test welke de effecten op individuele stollingsfactoren incorporeert. Van deze test werd aangetoond dat hij het risico op trombose voorspelt.

De doelstelling van dit proefschrift was om de effectiviteit en bijwerkingen van hormonale anticonceptiva met elkaar te vergelijken en om meer inzicht te krijgen in het mechanisme wat ten grondslag ligt aan het verhoogde risico op trombose veroorzaakt door hormonale anticonceptiva.

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van effectiviteit en bijwerkingen van hormonale anticonceptiva in de afgelopen 50 jaar en beschrijft de doelstellingen van dit proefschrift.

Nieuwe toedieningschema's

Hoofdstuk 2 en 3 beschrijven de resultaten van een systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde studies die tweefasen en driefasen orale anticonceptiva vergelijken met eenfase orale anticonceptiva. Het doel van de systematische review was om het

tweefasen en het driefasen toedieningschema van orale anticonceptiva te vergelijken met het klassieke eenfase toedieningschema op de uitkomsten effectiviteit, bloedingspatroon en het percentage vrouwen dat deelname aan een studie staakt.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van een systematische review van gerandomiseerde studies die tweefasen en driefasen orale anticonceptiva met elkaar vergelijken. Het doel van de systematische review was om het tweefasen en driefasen toedieningschema onderling met elkaar te vergelijken op bovenstaande uitkomsten.

De zoekstrategie leverde 21 studies op die een driefasen oraal anticonceptivum vergeleken met een eenfase oraal anticonceptivum, 1 studie die een tweefasen anticonceptiepill vergeleek met een eenfase anticonceptiepill en 2 studies die een driefasen oraal anticonceptivum vergeleken met een tweefasen oraal anticonceptivum.

Over het algemeen was de beschrijving van de studiemethoden beperkt en de methodologische kwaliteit van de studies gebrekkig. Samenvoegen van de studieuitkomsten over effectiviteit en bloedingspatroon in een meta-analyse was dikwijls niet mogelijk door (i) verschillen in het type progestageen, de dosis progestageen en de dosis oestrogeen van de onderzochte pillen en (ii) verschillen tussen de studies in het verzamelen, analyseren en beschrijven van de uitkomsten over bloedingspatronen.

Het aantal deelnemers per afzonderlijke studie was te klein om verschillen in effectiviteit tussen de verschillende toedieningschema's vast te stellen. Een aantal studies nam een gunstiger bloedingspatroon, dat wil zeggen minder spotting, doorbraakbloedingen en amenorroe, in gebruiksters van driefasen orale anticonceptiva waar in vergelijking met gebruiksters van eenfase of tweefasen orale anticonceptiva. In het merendeel van deze studies verschilde echter het type progestageen tussen de twee onderzochte pillen. Er werden geen verschillen in bloedingspatroon tussen tweefasen en eenfase orale anticonceptiva waargenomen. De drie toedieningschema's verschilde niet in het aantal vrouwen dat deelname aan een studie staakte als gevolg van bloedingsproblemen of andere lichte bijwerkingen.

De uitkomsten van deze systematische reviews laten zien dat de literatuur onvoldoende wetenschappelijk bewijs verschaft om vast te stellen of er verschillen zijn tussen meerfasen toedieningschema's en het eenfase toedieningschema. Tevens levert de literatuur onvoldoende bewijs om tweefasen en driefasen toedieningschema's adequaat met elkaar te vergelijken. Wij adviseren dan ook de klassieke eenfase orale anticonceptiva als eerste keuze voor vrouwen die starten met de pil.

Hoofdstuk 5 beschrijft een literatuurstudie naar het voorkomen van kwaliteitsbeoordeling van gerandomiseerde studies in systematische reviews en de incorporatie van de kwaliteitsbeoordeling in de analyses. In de studie werden nieuwe systematische reviews van tenminste 5 studies over therapeutische of preventieve interventies welke verschenen in de Cochrane Database of Systematic Reviews, issue 2, 2003 en alle systematische reviews

welke verschenen in de tijdschriften *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *JAMA*, and *Lancet* in 2002 geïnccludeerd.

In alle Cochrane reviews en in het merendeel van de reviews welke verschenen in de tijdschriften vond beoordeling van studiekwaliteit plaats. De helft van de reviews nam de uitkomsten van de kwaliteitsbeoordeling mee in de analyses waarbij er geen beduidend verschil was tussen Cochrane reviews en de reviews die verschenen in de tijdschriften.

Omdat beoordeling van studiekwaliteit zonder dit mee te nemen in de analyses zinloos lijkt, adviseren wij auteurs, peer-reviewers en redacteuren zich niet alleen te richten op of er kwaliteitsbeoordeling van studies heeft plaatsgevonden maar ook of de kwaliteitsbeoordeling is meegenomen in de analyses en de uiteindelijke afweging.

Nieuwe steroïden

Hoofdstuk 6 beschrijft een dwarsdoorsnede onderzoek waarin bij gebruiksters van orale anticonceptiva met verschillende progestagenen de APC-resistentie werd bepaald. Een gedeelte van de deelnemers stapte over naar een oraal anticonceptivum met een ander progestageen en in deze groep gebruiksters werd de APC-resistentie voor en na de overstap gemeten. Het doel van de studie was om het tromboserisico van een nieuwe combinatiepil met drospirenon in te schatten. De APC-resistentie werd gemeten door kwantificering van het effect van APC op de vorming van trombine (thrombin generation-based or ETP-based APC-resistance test).

Gebruiksters van een desogestrel- of cyproteronacetaat-bevattende combinatiepil met een hoog tromboserisico hadden een hogere APC-resistentie dan gebruiksters van een levonorgestrel-bevattende combinatiepil met een laag tromboserisico. De APC-resistentie in gebruiksters van de nieuwe combinatiepil met drospirenon was hoger dan de APC-resistentie in gebruiksters van een levonorgestrel-bevattende combinatiepil en gelijk aan de APC-resistentie in gebruiksters van een desogestrel- of cyproteronacetaat-bevattende combinatiepil. In de groep deelnemers die overstapten naar een combinatiepil met een ander progestageen veranderde de APC-resistentie overeenkomstig dus de APC-resistentie nam toe in de groep gebruiksters die wisselde van een levonorgestrel-pil naar een drospirenon-pil en de APC-resistentie nam in de groep gebruiksters die wisselde van een drospirenon-pil naar een levonorgestrel-pil.

De uitkomsten van deze studie bevestigen dat de thrombin generation-based APC-resistance test goed onderscheid kan maken tussen orale anticonceptiva met een hoog tromboserisico (desogestrel en cyproteronacetaat) en orale anticonceptiva met een lager tromboserisico (levonorgestrel). De hogere APC-resistentie in gebruiksters van de drospirenon-bevattende combinatiepil in vergelijking met gebruiksters van een levonorgestrel-bevattende combinatiepil doet een verhoogd risico op trombose van het nieuwe orale anticonceptivum met drospirenon vermoeden. Wij adviseren dan ook drospirenon-bevattende orale anticonceptiva niet als eerste keuze voor te schrijven aan vrouwen die met de pil

starten. Daarnaast bepleiten wij dat alvorens een nieuw hormonaal anticonceptivum op de markt wordt gebracht het effect van het anticonceptivum op de APC-resistentie is bepaald om het risico op trombose in te schatten. Het effect van het nieuwe hormonale anticonceptivum op de APC-resistentie dient bij voorkeur vergeleken te zijn met het effect van een combinatiepil met het laagste tromboserisico, dat willen zeggen een tweede-generatie, levonorgestrel-bevattende pil.

Hoofdstuk 7 beschrijft een dwarsdoorsnede onderzoek waarin bij gebruiksters van orale anticonceptiva met verschillende progestagenen de twee belangrijkste determinanten van de thrombin generation-based APC-resistance test, vrij proteïne S en vrij tissue factor pathway inhibitor (TFPI), werden bepaald. Het doel van de studie was om meer inzicht te krijgen in het biologische mechanisme van verworven APC-resistentie tijdens gebruik van orale anticonceptiva en om meer inzicht te krijgen in de waargenomen verschillen in APC-resistentie tijdens gebruik van orale anticonceptiva met verschillende progestagenen.

Gebruiksters van derde-generatie, desogestrel-bevattende combinatiepillen, waarvan bekend is dat zij het risico op trombose verdubbelen ten opzichte van tweede-generatie, levonorgestrel-bevattende combinatiepillen, hadden lagere vrij proteïne S en vrij TFPI waarden dan gebruiksters van levonorgestrel-bevattende combinatiepillen. De vrij proteïne S en vrij TFPI waarden in gebruiksters van orale anticonceptiva met drospirenon waren lager dan de waarden in gebruiksters van orale anticonceptiva met levonorgestrel. Gebruiksters van cyproteronacetaat-bevattende combinatiepillen, waarvan bekend is dat zij het risico op trombose verviervoudigen ten opzichte van levonorgestrel-bevattende combinatiepillen, hadden de laagste vrij proteïne S en vrij TFPI waarden. Lage vrij proteïne S en lage vrij TFPI waarden waren geassocieerd met een verhoogde APC-resistentie wat een risicofactor is voor veneuze trombose.

De uitkomsten van deze studie tonen aan dat de waargenomen verschillen in APC-resistentie en tromboserisico tijdens gebruik van orale anticonceptiva met verschillende progestagenen op zijn minst deels verklaard kunnen worden door de verschillende effecten van orale anticonceptiva op vrij proteïne S en vrij TFPI.

Hoofdstuk 8 beschrijft een dwarsdoorsnede onderzoek waarin bij gebruiksters van orale anticonceptiva met verschillende progestagenen sex hormone binding globulin (SHBG) en de APC-resistentie werd bepaald. Een gedeelte van de deelnemers stapte over naar een oraal anticonceptivum met een ander progestageen en in deze groep gebruiksters werden SHBG en de APC-resistentie voor en na de overstap gemeten. Het doel van de studie was om de bruikbaarheid van SHBG als marker voor het risico op trombose van orale anticonceptiva te testen.

Gebruiksters van orale anticonceptiva met een matig verhoogd risico op trombose, dat wil zeggen derde-generatie combinatiepillen met gestodeen of desogestrel, hadden hogere

SHBG waarden dan gebruiksters van levonorgestrel-bevattende combinatiepillen met een laag risico op trombose. De SHBG waarden in gebruiksters van orale anticonceptiva met een hogere dosis oestrogeen waren hoger dan in gebruiksters van orale anticonceptiva met een lagere dosis oestrogeen. Gebruiksters van orale anticonceptiva met het hoogste tromboserisico, dat wil zeggen combinatiepillen met cyproteronacetaat, hadden ook de hoogste SHBG waarden. In de groep deelnemers die overstapte naar een oraal anticonceptivum met een ander progestageen veranderde de SHBG waarden overeenkomstig dus SHBG nam bijvoorbeeld af in de groep gebruiksters die wisselde van de zeer trombogene combinatiepil met cyproteronacetaat naar een minder trombogene combinatiepil met levonorgestrel. SHBG waarden waren positief geassocieerd met de APC-resistentie.

De uitkomsten van deze studie ondersteunen de hypothese dat het effect van een oraal anticonceptivum op SHBG een marker is voor het risico op trombose. Wij bepleiten dat alvorens een nieuw hormonaal anticonceptivum op de markt wordt gebracht het effect van het anticonceptivum op SHBG is bepaald om het risico op trombose in te schatten. Het effect van het nieuwe hormonale anticonceptivum op SHBG dient bij voorkeur vergeleken te zijn met het effect van een combinatiepil met het laagste risico op trombose, dat wil zeggen een tweede-generatie, levonorgestrel-bevattende pil.

Nieuwe toedieningroutes

Anticonceptiering en anticonceptiepleister

Hoofdstuk 9 beschrijft een gerandomiseerde, cross-over studie waarin de effecten van twee nieuwe vormen van anticonceptie, te weten de anticonceptiering en de anticonceptiepleister, op de APC-resistentie en SHBG vergeleken worden met het effect op de APC-resistentie en SHBG van een tweede-generatie combinatiepil met levonorgestrel. Het doel van de studie was om het tromboserisico in te schatten van de twee nieuwe anticonceptiemethoden. De APC-resistentie werd gemeten met de thrombin generation-based APC-resistance test.

Tijdens gebruik van de anticonceptiering en de anticonceptiepleister waren de APC-resistentie en SHBG waarden hoger dan tijdens gebruik van het levonorgestrel-bevattend oraal anticonceptivum. Hierbij waren de APC-resistentie en SHBG waarden tijdens gebruik van de anticonceptiepleister hoger dan tijdens gebruik van de anticonceptiering.

De hogere APC-resistentie en SHBG waarden tijdens gebruik van de anticonceptiering en de anticonceptiepleister doen een verhoogd risico op trombose van deze twee nieuwe vormen van anticonceptie ten opzichte van een tweede-generatie, levonorgestrel-bevattende combinatiepil vermoeden. Wij adviseren dan ook de anticonceptiering en de anticonceptiepleister niet als eerste keuze voor te schrijven aan vrouwen die met hormonale anticonceptie starten.

Levonorgestrel-afgevend spiraal

Hoofdstuk 10 beschrijft een cohort onderzoek waarin de APC-resistentie voor en na plaatsing van het levonorgestrel-afgevend spiraal en het koperhoudend spiraal worden vergeleken. Het doel van de studie was om het tromboserisico van het levonorgestrel-afgevend spiraal in te schatten. De APC-resistentie werd gemeten met de thrombin generation-based APC-resistance test.

In de groep deelnemers die een levonorgestrel-afgevend spiraal lieten plaatsen was de APC-resistentie drie maanden na de plaatsing lager dan de APC-resistentie voor de plaatsing. In de groep deelnemers die een koperhoudend-spiraal lieten plaatsen veranderde de APC-resistentie bijna niet. De daling van de APC-resistentie na plaatsing van het levonorgestrel-afgevend spiraal was meer uitgesproken in de groep deelnemers die voorafgaand aan de plaatsing een combinatiepil gebruikten.

De lichte daling van de APC-resistentie na plaatsing van een levonorgestrel-afgevend spiraal toont aan dat het levonorgestrel-afgevend spiraal geen protrombotisch effect heeft en doet vermoeden dat het levonorgestrel-afgevend spiraal geen verhoogd risico op trombose geeft.

Natuurlijke cyclus

Hoofdstuk 11 beschrijft een cohort studie waarin de APC-resistentie op zes verschillende momenten tijdens de menstruele cyclus werd bepaald in vrouwen met en zonder de factor V Leiden mutatie. Het doel van de studie was om na te gaan of de schommelingen in oestradiol en progesteron tijdens een natuurlijke cyclus van invloed zijn op de APC-resistentie. De APC-resistentie werd gemeten met de thrombin generation-based APC-resistance test. In de groep deelnemers zonder factor V Leiden werd een klein verschil in APC-resistentie tussen de verschillende fasen van de menstruele cyclus waargenomen. Na de stijging van oestradiol tijdens de folliculaire fase was de APC-resistentie hoger. Friedman analyse liet zien dat het waarschijnlijker was dat de deelnemers een lagere APC-resistentie hadden aan het begin van de cyclus dan later in de cyclus.

De waargenomen kleine verschillen in APC-resistentie tijdens de menstruele cyclus zouden mogelijk gebruikt kunnen worden om studies naar APC-resistentie in vrouwen te verbeteren.

Hoofdstuk 12 vat de uitkomsten van de studies beschreven in dit proefschrift samen, bespreekt de uitkomsten van de studies in het licht van de bestaande literatuur en geeft aanbevelingen voor de klinische praktijk en voor wetenschappelijk onderzoek.

