

Orale anticonceptiva voor functionele ovariumcysten?

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van orale anticonceptiva voor de behandeling van functionele ovariumcysten bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd?
- **Achtergrond** Functionele ovariumcysten komen frequent voor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bij klachten of bij risico van complicaties kan operatieve excisie noodzakelijk zijn. Vanuit een fysiologische rationaliteit en rekening houdende met de resultaten van vroeger epidemiologisch onderzoek, stellen artsen reeds lang orale anticonceptiva voor als behandeling van ovariumcysten. Een meta-analyse van de RCT's die de doeltreffendheid van deze behandeling evalueerden, kan hierover meer duidelijkheid brengen.

Analyse
J.L. Belche

Referentie
Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, MEDLINE, POPLINE en EMBASE (tot december 2008)
- databanken van klinische studies (ClinicalTrials.gov en ICTRP)
- referentielijsten van de gevonden artikels en navraag bij alle auteurs naar (niet-)gepubliceerd onderzoek.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die anticonceptiva (eender welke hormonen, toedieningsvorm of duur) vergelijken met een afwachtende houding, placebo of een andere behandeling; voor de behandeling van een functionele ovariumcyste (in iedere studie anders gedefinieerd, maar hoofdzakelijk op basis van echografie); bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd; geen taalrestrictie
- exclusiecriteria: studies met anticonceptiva voor de preventie van functionele ovariumcysten; quasigerandomiseerde studies
- selectie: zeven studies waarvan twee studies bij vrouwen onder behandeling met ovulatie-inductie.

Bestudeerde populatie

- 500 vrouwen in de vruchtbare leeftijd; behandeling: anticonceptiva versus afwachtende houding
- anticonceptiva: norethisteron + mestranol (1 mg - 50 µg), levonorgestrel + ethinylestradiol (EE) (125 µg - 50 µg), levonorgestrel + EE (150 µg - 30 µg), levonorgestrel + EE (100 µg - 20 µg), desogestrel + EE (150 µg - 30 µg), levonorgestrel + EE (250 µg - 50 µg), levonorgestrel + EE (50/75/125 µg - 30/40/30 µg) en desogestrel + EE (150 µg - 20 µg)

- gemiddelde leeftijd: tussen 32 en 34 jaar (alleen bekend in de twee studies met ovulatie-inductie).

Uitkomstmeting

- het verdwijnen van de ovariumcyste bij follow-up was de belangrijkste uitkomstmaat in de studies (gemeten op basis van echografie of klinisch onderzoek)
- sommige studies evalueerden de tijd tot verdwijnen
- resultaten uitgedrukt in **Odds Ratio** met 95% betrouwbaarheidsinterval
- testen op heterogeniteit (**Chi²** en **I²**)
- geen subgroepanalyse en geen sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- zie tabel.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat associaties van orale anticonceptiva geen enkel nut hebben voor de behandeling van ovariumcysten. Niettegenstaande deze vaststelling worden ze op ruime schaal gebruikt. Een afwachtende houding gedurende twee of drie cycli is verdedigbaar. Bij persisterende cysten is chirurgische behandeling vaak aangewezen.

Financiering: US Agency for International Development, USA en National Institute of Child Health and Human Development, USA.

Belangenconflicten: de eerste auteur deed consultancy voor of zat in een sprekersbureau van Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Ortho-Mc Neil, Schering-Plough, Barr Laboratories en Wyeth.

Tabel. Resultaten in Odds Ratio (95% BI) voor anticonceptiva versus afwachtende houding naargelang de studies (al of niet ovulatie-inductie, aantal RCT's (N), aantal patiënten in behandelings- en controlegroep (n), gebruikte anticonceptivum en duur opvolging).

Ovulatie-inductie	N	n (anticonceptiva/afwachtende houding)	Gebruikte anticonceptivum	Duur opvolging	Odds Ratio (95% BI)
ja	1	22/27	levonorgestrel + ethinylestradiol (EE) (125 µg - 50 µg)	1 menstruatiecycclus	0,72 (0,14-3,57)
ja	1	22/19	levonorgestrel + ethinylestradiol (EE) (125 µg - 50 µg)	3, 6 en 9 weken	0,0 (0,0-0,0)*
neen	2	37/39	desogestrel + EE (150 µg - 30 µg); continue inname	10 of 12 weken	1,52 (0,46-5,00)
neen	1	67/74	desogestrel + EE (150 µg - 20 µg)	6 maanden	0,62 (0,27-1,42)
neen	1	20/22	levonorgestrel + EE (100 µg - 20 µg)	12 weken	1,71 (0,45-6,51)
neen	2	58/54	levonorgestrel + EE (150 µg - 30 µg)	2 ^e of 3 ^e maand	1,19 (0,54-2,60)
neen	1	17/17	levonorgestrel + EE (250 µg - 50 µg)	10 weken	3,18 (0,12-83,76)
neen	1	18/17	levonorgestrel + EE (50/75/125 µg - 30/40/30 µg)	10 weken	3,36 (0,13-88,39)

* alle cysten waren verdwenen na negen weken.

Methodologische beschouwingen

De besluiten van dit systematisch literatuuroverzicht zijn gebaseerd op een vrij volledige, correcte methodologie en zoektocht in de literatuur. De auteurs hadden echter geen oplossing voor het geringe aantal studies en het geringe aantal geïncludeerde vrouwen per studie. In feite gaat het hier om een update van hun systematisch literatuuroverzicht uit 2006¹. Twee onderzoekers extraheerden onafhankelijk van elkaar de resultaten van de geïncludeerde studies. Om eventuele bias op te sporen, evalueerden ze de methodologische kwaliteit van de studies op het vlak van studieopzet, randomisatieprocedure, concealment of allocation, dubbelblindheid, behandelingsstop en uitval bij opvolging. In drie RCT's gebeurde de interventie niet blind en de vier overige meldden niets over blinding. In vier RCT's was de procedure voor sequentiële toewijzing niet beschreven. Geen enkele van de zeven RCT's gaf informatie over concealment of allocation.

In deze update konden de auteurs drie nieuwe RCT's toevoegen. Ze konden slechts twee meta-analyses uitvoeren, met telkens twee RCT's die hetzelfde anticonceptivum evalueerden en dezelfde uitkomstmaten gebruikten. Ondanks bleef het aantal geïncludeerde vrouwen laag en was het dus niet mogelijk een statistisch significant resultaat te bekomen. De andere analyses waren gebaseerd op resultaten van telkens één RCT met één bepaald anticonceptivum. Door het ontbreken van grotere studies, konden de auteurs, net zoals in hun vorig onderzoek, slechts 'suggereren' dat anticonceptiva bij functionele ovariumcysten geen nut hebben.

Interpretatie van de resultaten

De definitie van een functionele ovariumcyste is blijkbaar gebaseerd op een echografisch vastgestelde gewone cyste (niet-echogene cyste-inhoud, gladde wand en uniloculariteit). Slechts twee studies geven meer gedetailleerde echografische criteria. Het CA-125 antigen is slechts in één RCT gebruikt. In deze meta-analyse vermelden de auteurs een incidentie van 67 tot 131 op 100 000 vrouwen voor functi-

onele ovariumcysten in het ziekenhuis. De incidentie in de huisartsenpraktijk is moeilijk in te schatten. Er wordt gesuggereerd dat functionele ovariumcysten meer voorkomen bij vrouwen met onregelmatige cycli en bij pre-menopauzale vrouwen².

De vraag is hoe het beleid verder moet wanneer bij uroginitale of abdominale klachten een adnexiële massa ontdekt wordt bij klinisch onderzoek. Veel ovariumcysten zijn echter weinig of asymptomatisch. De rekrutering van de vrouwen is in de verschillende RCT's van de hier besproken systematische review niet duidelijk. Het valt te betreuren dat we weinig weten over de geïncludeerde patiënten, behalve in de RCT's bij vrouwen onder behandeling met ovulatie-inductie (gemiddelde leeftijd 33 en 34 jaar). In minstens twee studies gaat het dus om asymptomatische patiënten omdat de echografie is uitgevoerd in het kader van de opvolging van de behandeling. We kunnen de resultaten van deze studies dus niet extrapoleren naar alle vrouwen, noch in de eerstelijns, noch na doorverwijzing naar de dienst gynaecologie.

In de verschillende RCT's verdwenen de meeste functionele ovariumcysten na twee of drie cycli³. Anticonceptiva hadden eveneens geen invloed op de snelheid waarmee de cysten verdwenen. Volgens de auteurs is een chirurgische interventie aangewezen bij persisterende, grotere of pijnlijke cysten, maar deze stelling is niet gebaseerd op de studies die ze in dit literatuuroverzicht analyseerden.

Voor de praktijk

In het geval van een klinische adnexiële massa, raden de richtlijnen aan om tekenen en symptomen te evalueren, CA-125 te bepalen en een abdominale of transvaginale echografie uit te voeren⁴. Op basis van het hier besproken literatuuroverzicht heeft het geen nut om orale anticonceptiva voor te schrijven wanneer het gaat om een functionele cyste. De meeste functionele cysten verdwijnen spontaan binnen de twee tot drie maanden. Bij cysten die persisteren na drie maanden of bij grote of pijnlijke cysten, zou men kunnen overwegen om over te gaan tot chirurgie.

● Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht van RCT's over het nut van anticonceptiva voor de behandeling van functionele ovariumcysten bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, toont aan dat er weinig studies beschikbaar zijn en dat hun methodologische kwaliteit ondermaats is. Er is dus geen bewijs over het nut van deze behandeling voor een aandoening die in de meeste gevallen spontaan geneest.



Produktnamen

- norethisteron + mestranol (1 mg - 50 µg): niet beschikbaar in België
- levonorgestrel + ethinylestradiol (EE) (125 µg - 50 µg): Microgynon 50®
- levonorgestrel-EE (150 µg - 30 µg): Stediril30®, Microgynon 30®, Nora-30®
- levonorgestrel-EE (250 µg - 50 µg): niet beschikbaar in België

- levonorgestrel-EE (100 µg - 20 µg): Lowette®, Microgynon 20®, Eleonor®
- levonorgestrel-EE (50/75/125 µg - 30/40/30 µg): Trinordiol®, Trignydon®
- desogestrel-EE (150 µg - 30 µg): niet beschikbaar in België
- desogestrel-EE (150 µg - 20 µg): niet beschikbaar in België

1. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
2. Hoeger K. Review: the current evidence does not suggest that oral contraceptives hasten resolution of functional ovarian cysts. *Evid Based Med* 2007;12:76.
3. Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JC. Functional ovarian cysts

- in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002;66:153-7.
4. Le T, Ciede C, Salem S, et al; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:668-80.