

Orale combinatiepil voor de behandeling van primaire dysmenorroe?

Referentie

Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 7.
DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4

Duiding

Yasmin Abid, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd met matige tot ernstige primaire dysmenorroe de werkzaamheid en veiligheid van orale anticonceptiepillen versus NSAID's, placebo of andere anticonceptiepillen op pijn, pijnverlichting, ongewenste effecten, nood aan bijkomende pijnstilling en aantal dagen ongeschiktheid (school/werk)?

Achtergrond

Primaire dysmenorroe, gedefinieerd als pijnlijke menstratiekrampen zonder onderliggende bekkenpathologie, is een belangrijke en frequente oorzaak van pijn bij vrouwen. Dysmenorroe duurt gewoonlijk 8 tot 72 uur en is het hevigst tijdens de eerste twee dagen van de menstruatie. Dat is te wijten aan de vrijgekomen prostaglandines die tijdens deze periode baarmoedercontracties veroorzaken. De symptomen van dysmenorroe zijn elke maand ongeveer dezelfde (1). Volgens een door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in 2006 uitgevoerde systematische review komt primaire dysmenorroe voor bij 17% tot 81% van de menstruerende vrouwen; hiervan kampt 12-14% van alle gevallen met ernstige dysmenorroe (2). Er zijn drie belangrijke opties om primaire dysmenorroe te verminderen: chirurgie (voorbehouden voor de meest ernstige gevallen), een niet-medicamenteuze en een medicamenteuze aanpak (3). Tot de laatste categorie behoren de orale anticonceptiepillen die vaak worden gebruikt in de behandeling van primaire dysmenorroe. Het is echter heel belangrijk om goed op de hoogte te zijn van hun voor- en nadelen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse (4).

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group (CGF) Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- MEDLINE
- Embase
- PsycINFO
- ClinicalTrials.gov en clinicaltrials.bayer.com
- indien nodig werden auteurs gecontacteerd.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - gepubliceerde of niet-gepubliceerde RCT's die een anticonceptiemiddel vergeleken met een ander anticonceptiemiddel, een placebo of een NSAID

- ook cross-overstudies, op voorwaarde dat gegevens voor en na de cross-over beschikbaar waren en dat een wash-outperiode van 2 maanden in acht genomen werd
- exclusiecriteria:
 - RCT's waarbij ten minste 20% van de patiënten een bekkenpathologie had (secundaire dysmenorroe) of dysmenorroe had ten gevolge van de plaatsing van intra-uteriene anticonceptie of een zeldzame vorm van dysmenorroe
- in totaal selecteerde men 21 RCT's uitgevoerd in Europa, Noord-, Midden- en Zuid-Amerika en Oceanië tussen 1966 en 2017; hiervan waren 6 monocenter, 13 multicenter en voor 2 was dit onduidelijk; 11 RCT's vergeleken de orale anticonceptiepil met placebo, 8 vergeleken orale combinatiepillen met verschillende doseringen, 1 vergeleek twee behandelingschema's van orale anticonceptiepillen met placebo en 1 vergeleek de orale anticonceptiepil met NSAID's; de onderzochte progestagenen waren: norethisteron, norethindrone, chloormadinon, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodene, drospirenon en dienogest; vier studies (die ook de oudste waren) gebruikten oestrogeendoses van meer dan 30 µg; vijf studies bestudeerden de onderbroken inname van oestroprogestageen.

Bestudeerde populatie

- vrouwen in de vruchtbare leeftijd met regelmatige menstratiecycli (21-35 dagen) én met primaire dysmenorroe in het merendeel van de cycli.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - verschil in pijn tussen behandelings- en controlegroepen, gemeten met behulp van een visuele analoge schaal (VAS) of een andere schaal, bij voorkeur aan het einde van de behandeling (continue variabele)
 - verschil tussen behandelings- en controlegroepen in aantal vrouwen dat aan het einde van de behandeling pijnverlichting ervaarde
 - ongewenste effecten van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten:
 - nood aan extra medicatie, gemeten als het aantal vrouwen dat naast de toegewezen behandeling nog pijnstillers nodig had
 - afwezigheid op werk of school, gemeten als het percentage vrouwen dat zich afwezig meldde op werk of school, en als het aantal uren of dagen afwezigheid
 - stopzetting van de behandeling
 - terugtrekking uit de studie als gevolg van ongewenste gebeurtenissen.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaten:
 - orale combinatiepil versus placebo of geen behandeling
 - verschil in pijnscore: in vergelijking met placebo is de orale anticonceptiepil effectiever in pijnvermindering (SMD -0,58 met 95% BI van -0,74 tot -0,41; $I^2=28\%$; 6 RCT's, n=588; bewijs van hoge zekerheid); dit resultaat kan beschouwd worden als een matige vermindering
 - pijnverlichting: in vergelijking met placebo is de orale anticonceptiepil effectiever in pijnverlichting (RR 1,65 met 95% BI van 1,29 tot 2,10; $I^2=69\%$; 6 RCT's, n=717; bewijs van lage zekerheid); dit kwam overeen met een absoluut risico in de placebogroep van 28% vergeleken met een absoluut risico van 47% (37% tot 60%) in de behandelgroep
 - ongewenste gebeurtenissen: de orale anticonceptiepil verhoogt waarschijnlijk het risico van ongewenste gebeurtenissen (RR 1,31 met 95% BI van 1,20 tot 1,43; $I^2=79\%$; 7 RCT's, n=1 025; bewijs van matige zekerheid) en zou ook het risico van ernstige ongewenste gebeurtenissen kunnen verhogen (RR 1,77 met 95% BI van 0,49 tot 6,43; $I^2=22\%$; 4 RCT's, n=512; bewijs van lage zekerheid)

- orale anticonceptiepil versus andere orale anticonceptiepil
 - verschil in pijnscore:
 - doorlopend gebruik van de orale anticonceptiepil kan de pijn verminderen in vergelijking met standaard gebruik (SMD -0,73 met 95% BI van -1,13 tot -0,34; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=106; bewijs van lage zekerheid)
 - geen significant verschil tussen progestativa van de oudere generatie (eerste/tweede) en progestativa van de nieuwere generatie (derde/vierde) (N=1; n=444), tussen EE (ethinylestradiol) 20 µg en EE 30 µg (N=1; n=332), tussen dienogest en drospirenon (N=1; n=66)
 - pijnverlichting:
 - geen verschil tussen EE 20 µg en EE 30 µg (RR 1,06 met 95% BI van 0,65 tot 1,74; 1 RCT, n=326)
 - geen verschil tussen progestagenen van de derde en vierde generatie vergeleken met progestagenen van de eerste en tweede generatie (RR 0,99 met 95% BI van 0,93 tot 1,05; 1 RCT, n=178)
 - ongewenste gebeurtenissen
 - doorlopend gebruik van de orale anticonceptiepil kan het optreden van ongewenste gebeurtenissen licht verhogen in vergelijking met het standaard behandelingschema (RR 1,11 met 95% BI van 1,01 tot 1,22; $I^2=76\%$; 3 RCT's, n=602; bewijs van lage zekerheid)
 - onzekere resultaten voor een verschil tussen de groepen wat betreft ernstige ongewenste gebeurtenissen (RR 0,34 met 95% BI van 0,01 tot 8,24; 1 RCT, n=212; bewijs van lage zekerheid), hoofdpijn (RR 0,94 met 95% BI van 0,50 tot 1,76; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=435; bewijs van lage zekerheid); misselijkheid (RR 1,08 met 95% BI van 0,51 tot 2,30; $I^2=23\%$; 2 RCT's, n=435; bewijs van lage zekerheid)
 - doorlopend gebruik verhoogt waarschijnlijk het risico van onregelmatige bloedingen (RR 1,38 met 95% BI van 1,14 tot 1,69; $I^2 = 3\%$; 2 RCT's, n=379; bewijs van matige zekerheid)
- orale anticonceptiepil versus NSAID
 - verschil in pijnscore:
 - één enkele studie vergeleek de orale anticonceptiepil (desogestrel 0,15 mg/EE 30 µg) met een NSAID (mefenaminezuur) en zag geen significant verschil in pijnverlichting (MD -0,30 met 95% BI van -5,43 tot 4,83; n=91; bewijs van lage zekerheid)
- secundaire uitkomstmaten:
 - orale combinatiepil versus placebo of geen behandeling
 - nood aan extra pijnstilling
 - twee studies rapporteerden het extra gebruik van pijnstillers als dichotome uitkomst: men zag een relatieve afname van 37% bij vrouwen in de behandelgroep (RR 0,63 met 95% BI van 0,40 tot 0,98; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=163); één studie rapporteerde één dag minder gebruik van pijnstillers (MD -1,11 dagen met 95% BI van -3,09 tot 0,87; 1 RCT, n=76) maar het resultaat was onzeker
 - afwezigheid op werk of school
 - twee studies rapporteerden de afwezigheid op school: de orale combinatiepil kan de afwezigheid op het werk in lichte mate doen afnemen (RR 0,63 met 95% BI van 0,41 tot 0,97; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=148; bewijs van lage zekerheid); een recentere studie rapporteerde de dagen afwezigheid op school/werk gedurende 13 weken en vond een afname van bijna twee dagen bij vrouwen die een orale combinatiepil gebruikten (MD van -1,92 dagen met 95% BI van -3,14 tot -0,70; 1 RCT, n=76)
 - stopzetting van de behandeling

- de behandeling werd niet vaker stopgezet in de actieve groep vergeleken met placebo (RR 0,92 met 95% BI van 0,71 tot 1,20; $I^2=33\%$; 8 RCT's, n=931; bewijs van matige zekerheid)
 - terugtrekking uit de studie als gevolg van ongewenste gebeurtenissen
 - niet-significante resultaten (RR 1,30 met 95% BI van 0,64 tot 2,62; $I^2=0\%$; 7 RCT's, n=928; bewijs van lage zekerheid)
- orale anticonceptiepil versus andere orale anticonceptiepil
 - nood aan extra pijnstilling:
 - progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e): niet-significante resultaten (MD van 1,10 met 95% BI van -2,12 tot 4,32; 1 RCT, n=444)
 - afwezigheid op werk of school
 - progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e): niet-significante resultaten (RR 1,12 met 95% BI van 0,64 tot 1,99; 1 RCT, n=445; bewijs van zeer lage zekerheid)
 - stopzetting van de behandeling.
 - doorlopende versus standaardbehandeling: drie studies rapporteerden stopzettingen, maar die waren zeer inconsistent ($I^2=72\%$); een studie uit 2012 includeerde slechts 38 deelnemers en schatte het RR op 1,25 met 95% BI (0,40 tot 3,95); een andere studie uit 2017 includeerde 212 deelnemers en vond significant meer stopzettingen in de groep die een standaardbehandeling kreeg (RR 0,31 met 95% BI van 0,14 tot 0,69); één studie uit 2021 includeerde 2 212 deelnemers en schatte het RR op 1,15
 - progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e): niet-significante resultaten (RR van 0,80 met 95% BI van 0,43 tot 1,47; 1 RCT, n=464)
 - EE (Ethinylestradiol) 20 µg versus EE 30 µg: één studie vergeleek EE 20 µg met EE 30 µg en rapporteerde een verhoogd aantal stopzettingen in de EE 20 µg-groep (RR 2,71 met 95% BI 1,14 tot 6,44; 1 RCT, n=420)
 - terugtrekking als gevolg van ongewenste gebeurtenissen
 - niet-significante resultaten met betrekking tot doorlopend versus normaal gebruik (n=414), progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e) (n=464) en EE (Ethinylestradiol) 20 µg versus EE 30 µg (n=326).

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de orale anticonceptiepil werkzaam is in de behandeling van dysmenorroe, maar aanleiding kan geven tot onregelmatige bloedingen en waarschijnlijk hoofdpijn en misselijkheid. Deze review bespreekt geen effecten op lange termijn. Doorlopend gebruik van de orale anticonceptiepil is waarschijnlijk werkzamer dan het standaardbehandelschema, maar om uitspraak te kunnen doen over de tolerantie moeten we wachten op langetermijngegevens. Door het gebrek aan gegevens kunnen we niets besluiten over de werkzaamheid van niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) versus de orale anticonceptiepil voor de behandeling van dysmenorroe.

Financiering van de studie

Deze systematische review werd niet gefinancierd.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd uitgevoerd volgens een nauwgezette methodologie en rapporteert elke fase van het onderzoeksproces, zoals aanbevolen door de PRISMA-checklist. Twee onafhankelijke beoordelaars screenen de literatuur aan de hand van welomschreven in- en

exclusiecriteria, onderzochten vervolgens het risico van bias met behulp van de Cochrane Rob 1-tool en voerden de gegevensextractie uit. De auteurs contacteerden indien nodig de onderzoekers om aanvullende gegevens te verkrijgen over methodes, uitkomsten of beide. Waar mogelijk gebeurde de analyse van de resultaten volgens intention to treat. De statistische heterogeniteit was vaak significant met een Higgins-score >50%. De sensitiviteitsanalyses voor de primaire uitkomstmaten lieten vergelijkbare resultaten zien voor pijn, pijnverlichting en ongewenste gebeurtenissen. De sensitiviteitsanalyses uitgevoerd voor vrouwen die norethisteron versus placebo gebruikten, toonden een verhoogd risico van misselijkheid en hoofdpijn, hetgeen waarschijnlijk verklaard kan worden door het gestagee zelf.

Vijf studies werden open-label uitgevoerd. De meeste geïncludeerde studies waren gefinancierd door de producenten van de orale anticonceptiepillen. Er gebeurden subgroepanalyses terwijl het oorspronkelijke protocol dit niet voorzag, waardoor het niet mogelijk is om duidelijke conclusies te trekken. De meeste studies vertoonden een hoog risico van bias, matige tot ernstige heterogeniteit en hadden soms een kleine steekproefgrootte. Bijgevolg is de betrouwbaarheid van de effectschatting laag tot matig zowel voor de primaire als de secundaire uitkomstmaten.

Beoordeling van de resultaten

Tot voor kort was het gebruik van de orale anticonceptiepil in de behandeling van primaire dysmenorroe voornamelijk gebaseerd op observationele studies. Deze systematische review bevestigt de waarde van deze geneesmiddelenklasse voor verbetering van pijn. De geïncludeerde studiebevolking was relevant. Het zou interessant geweest zijn om de ongewenste effecten op lange termijn als een van de uitkomstmaten op te nemen. Extrapolatie van de resultaten van deze systematische review naar de algemene populatie is niet altijd mogelijk, omdat men in sommige van de oudere studies orale anticonceptiepillen met hogere oestrogeengehaltes onderzocht dan momenteel gebruikelijk is. De resultaten van deze oudere studies lijken echter niet te verschillen van recenter gepubliceerde studies. De resultaten worden vaak op een ingewikkelde manier weergegeven. Het is gebruikelijk om een resultaat als significant of niet-significant te beschouwen of te spreken van waargenomen trends. In deze studie hebben de auteurs echter de ongelukkige neiging om niet-significante resultaten als onzeker te omschrijven. Als we al deze omschrijvingen samen bekijken, dan kunnen we alleen maar vaststellen dat de behandeling van primaire dysmenorroe in 2024 nog steeds gebaseerd is op resultaten van lage zekerheid. Dat is jammer voor een gezondheidsprobleem dat wereldwijd zo veel vrouwen treft.

We herinneren eraan dat het BCFI NSAID's of hormonale anticonceptie aanbeveelt als eerstekeuzebehandeling voor primaire dysmenorroe. Op basis van de beschikbare gegevens stelt het BCFI bovendien dat het niet mogelijk is om een eerste keuze te maken tussen de verschillende NSAID's, dat alle hormonale anticonceptiemethoden bewezen werkzaam zijn om de pijn onder controle te houden, maar dat orale oestroprogestagenen het best onderzocht zijn. Ten slotte moet een ononderbroken gebruik overwogen worden (5).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Canadese richtlijn verduidelijkt in het geval van primaire dysmenorroe dat:

- bekkenonderzoek voor de start van de behandeling niet nodig is (III-D), maar wel geïndiceerd is bij patiënten die niet reageren op de standaardbehandeling en in geval van vermoeden van orgaanpathologie (III-B)
- voor de meeste vrouwen NSAID's volgens een regelmatig doseringsschema als eerstekeuzebehandeling moeten overwogen worden (I-A)
- hormonale behandelingen moeten worden aangeboden aan vrouwen en meisjes die nu geen zwangerschap plannen, tenzij er een contra-indicatie is (I-A)
- hormonale combinatiepillen voor doorlopend of langdurig gebruik worden aanbevolen (I-A) (6).

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont dat orale anticonceptiepillen werkzaam zijn in de behandeling van primaire dysmenorroe om de pijnscores te verminderen en de pijn te verlichten. Orale anticonceptiepillen geven weliswaar meer ongewenste effecten (spotting, hoofdpijn, misselijkheid). De effecten van orale anticonceptiepillen zijn op lange termijn niet onderzocht. Deze studie van goede methodologische kwaliteit is helaas gebaseerd op studies met talrijke methodologische tekortkomingen en sommige studie zijn ook zeer oud. Er is dus nood aan RCT's van goede methodologische kwaliteit die deze resultaten bevestigen, orale anticonceptiepillen vergelijken met klassieke pijnstillers en de ongewenste effecten van een langetermijnbehandeling met orale anticonceptiepillen evalueren voor primaire dysmenorroe.

Referenties

1. Guimarães I, Póvoa AM. Primary dysmenorrhea: assessment and treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42:501-7. DOI: 10.1055/s-0040-1712131
2. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health* 2006;6:177. DOI: 10.1186/1471-2458-6-177
3. Dawood M Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006;108:428-41. DOI: 10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c
4. Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4
5. Medicamenteuze behandeling van primaire dysmenorroe. BCFI. Folia juni 2020.
6. Burnett M, Lemyre M. No. 345 - primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:585-95. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023