FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2026

Geneesmiddelenbewaking

Nieuwe gegevens over progestagenen en risico op meningeoom

Een meningeoom is een goedaardige hersentumor. In Folia november 2022 rapporteerden we over het (geringe) risico op meningeoom na langdurig gebruik van cyproteron, chloormadinon en nomegestrol. Ondertussen zijn er ook gegevens voor andere progestagenen, gebruikt in kader van anticonceptie of de menopauze.

Kernboodschappen

- De informatie over het risico op meningeoom voor de volgende progestagenen is gebaseerd op twee case-control studies en analyses van het Europese geneesmiddelenbewakingscomité van het EMA (PRAC):
  - **medroxyprogesteron hoge dosis (i.m. en s.c. injectie en ≥ 100 mg tabletten):** zeer geringe toename bij langdurig gebruik;
  - **dydrogesteron in monopreparaat of in combinatie met estradiol:** risico volgens PRAC "minstens aannemelijk";
  - **levonorgestrel oraal in monopreparaat of in combinatie met ethinylestradiol, of in intra-uterien device (IUD):** de beschikbare gegevens tonen geen verhoogd risico.
  - **progesteron oraal, vaginaal of transdermaal:** de beschikbare gegevens tonen geen verhoogd risico;
  - **desogestrel in monopreparaat (oraal progestageen-alleen anticonceptivum) of in combinatie met ethinylestradiol:** zeer geringe toename bij gebruik > 1 jaar;
  - **etonogestrel in monopreparaat (implantaat) of in combinatie met ethinylestradiol (vaginale ring):** zeer geringe toename bij gebruik > 1 jaar;
  - **drospirenon:** risico onbekend;
  - **diënogest:** risico onbekend.
- Na stoppen van de behandeling wordt stabilisatie of zelfs krimpen van het meningeoom gezien, waardoor bestraling of chirurgie mogelijk kan vermeden worden.
- **Conclusie van het BCFI:** meningeoom is een zeer zeldzaam ongewenst effect van sommige progestagenen aanwezig in anticonceptiva of in preparaten voor gebruik na de menopauze. Het is belangrijk hieraan te denken bij elk teken wijzend op een meningeoom.

Een **meningeoom** is een goedaardige intracraniale of intraspinale tumor die door compressie symptomen kan veroorzaken van intracraniële druk (zoals hoofdpijn, gewijzigd zicht en epilepsieaanvallen) of ruggemergcompressie (bij intraspinaal meningeoom).

Reeds gegevens bekend voor cyproteron, chloormadinon en nomegestrol

In de **Folia van november 2022** bespraken we de gegevens over het risico op meningeoom met de progestagenen **cyproteron, chloormadinon en nomegestrol.** Het risico op meningeoom door deze progestagenen is zeldzaam (cyproteron: tussen 1 en 10 gevallen per 10.000) of zeer zeldzaam (chloormadinon en nomegestrol: < 1/10.1000) en neemt toe met cumulatieve dosis. De meeste gevallen zijn gerapporteerd na langdurig gebruik (meerdere jaren) van hoge doses. Het Europese geneesmiddelenbewakingscomité van het EMA (PRAC) nam risicobeperkende maatregelen: zie Folia november 2022.

Ondertussen ook gegevens voor andere progestagenen

Er zijn ondertussen ook gegevens beschikbaar voor **medroxyprogesteron, dydrogesteron, levonorgestel, progesteron, desogestrel en etonogestrel.**

Twee case-control studies gepubliceerd in BMJ en uitgevoerd met gegevens van de Franse ziekteverzekering onder toezicht van het Frans Geneesmiddelenagentschap (ANSM) vormen een belangrijke bron van informatie over het risico[1-3]. Cases"

waren vrouwen die een intracraniële ingreep hadden ondergaan voor meningeoom in de periode januari 2009-december 2018 (beperktere inclusieperiodes voor de IUD's). Elke "case" werd gematcht aan 5 controles.

Voor medroxyprogesteron, dydrogesteron (in combinatie met oestradiol) en desogestrel- en etonogestrel-bevattende anticonceptiva nam het Europese geneesmiddelenbewakingscomité van het EMA (PRAC) risicobeperkende maatregelen.[4]

Medroxyprogesteron hoge dosis (i.m. en s.c. injectie en ≥ 100 mg tabletten)

De **case-control-studie**[1] onderzocht medroxyprogesteronacetaat 150 mg/3 ml injectie en vond een verhoogd risico van meningeoom: odds-ratio van **5,5** (95%-BI 2,27 tot 13,56). In de groep van de "cases" (vrouwen met meningeoom) was 0,05% van de vrouwen (9/18 061) blootgesteld aan medroxyprogesteronacetaat injecteerbaar versus 0,01% van de vrouwen (11/90 305) in de groep van de "controles" (vrouwen zonder meningeoom). Het verhoogde risico werd gedreven door langdurig gebruik (≥ 1 jaar).

Volgens een analyse van het **PRAC** (6/9/2024) wijzen de beschikbare gegevens op een **verhoogd risico** op meningeoom na langdurig gebruik (meerdere jaren) van hoge doses medroxyprogesteron, d.w.z. **alle injecteerbare vormen en ≥ 100 mg tabletten.** Het absolute risico blijft zeer klein.

Het PRAC nam volgende **risicobeperkende maatregelen voor hooggedoseerd medroxyprogsteron (injectie i.m. of s.c. (prikpil) of ≥ 100 mg tabletten):**

- Oncologische indicatie:
  - Als meningeoom wordt vastgesteld tijdens de behandeling, op individuele basis de risico's en baten van voortgezette behandeling afwegen.
- Niet-oncologische indicaties:
  - Contra-indicatie bij patiënten met meningeoom of met voorgeschiedenis van meningeoom.
  - Als meningeoom wordt vastgesteld tijdens de behandeling, de behandeling stoppen.
- Alle indicaties: waakzaam zijn voor de **symptomen van meningeoom** (onder andere gewijzigd zicht, gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reukzin, verergerende hoofdpijn, geheugenverlies, convulsies, verslapping in armen en benen).

Dydrogesteron in monopreparaat of in combinatie met estradiol

De **case-control-studie**[1] toonde **geen** toename van het risico met dydrogesteron (10 mg) of met dydrogesteron + estradiol (10 mg + 5 of 10 mg), noch bij kortdurend (< 1 jaar), noch bij langdurig gebruik (≥ 1 jaar).

Volgens een analyse van het **PRAC** (juli 2024) is een verband tussen **dydrogesteron + estradiol** en meningiomen **"minstens aannemelijk"**. Het PRAC nam volgende risicobeperkende maatregelen:

- Contra-indicatie bij patiënten met meningeoom of met voorgeschiedenis van meningeoom.
- Waakzaam zijn voor de symptomen van meningeoom.
- Als meningeoom wordt vastgesteld tijdens de behandeling, de behandeling stoppen.

Het PRAC baseerde zich op de literatuur en op spontane meldingen en hield rekening met het mogelijke mechanisme voor dit ongewenst effect.

NB De contra-indicatie en waarschuwingen worden vermeld in de SKP van de specialiteit met **dydrogesteron + estradiol** en in de SKP van de specialiteit met **dydrogesteron**.

Levonorgestrel oraal, in monopreparaat of in combinatie met ethinylestradiol

De **case-control-studie**[2] toonde **geen** toename van het risico met levonorgestrel 30 µg of met levonorgestrel (50-150 µg) + ethinylestradiol, ongeacht de behandelingsduur (tot meer dan 7 jaar gebruik).

Het **PRAC** heeft geen uitspraak gedaan over het risico op meningeoom (situatie op 10/10/2026).

Levonorgestel in intra-uterien device (IUD)

De **case-control-studie**[1] toonde **geen** toename van het risico met levonorgestrel-bevattend IUD (onderzochte sterktes: 13,5 mg (periode 2017-2018) en 52 mg (periode 2011-2018)).

Het **PRAC** heeft geen uitspraak gedaan over het risico op meningeoom (situatie op 10/10/2026).

Progesteron oraal, vaginaal, transdermaal

De **case-control-studie**[1] toonde **geen** toename van het risico met progesteron (onderzochte sterktes: oraal/vaginaal: 100 mg en 200 mg ; transdermaal: 25 mg per dosis) noch bij kortdurend (< 1 jaar), noch bij langdurig gebruik (≥ 1 jaar).

Het **PRAC** heeft geen uitspraak gedaan over het risico op meningeoom (situatie op 10/10/2026).

Desogestrel en etonogestrel in monopreparaat of in combinatie met ethinylestradiol

De **case-control-studie**[2] onderzocht **desogestrel 75 µg** (oraal progestageen-alleen anticonceptivum), en vond een zeer geringe risicotoename vanaf 5 jaar onafgebroken gebruik.
In de groep van de "cases" (vrouwen met meningeoom) was 3,4% van de vrouwen (287/8391) blootgesteld aan desogestrel versus 3,3% van de vrouwen (2769/83 910) in de groep van de "controles" (vrouwen zonder meningeoom).
Risico op meningeoom:

- **Gebruik korter dan 1 jaar:** geen verband.
- **Langdurig gebruik (≥ 1 jaar):** odds-ratio: 1,32 (95%-BI 1,14 tot 1,53). Subanalyse toont een risicotoename**vanaf minstens 5 jaar onafgebroken gebruik:** de odds-ratio bedroeg 1,51 (95%-BI 1,17 tot 1,94) bij een gebruiksduur van 5 tot 7 jaar en 2,09 (95%-BI 1,51 tot 2,90) bij een gebruiksduur van 7 jaar of langer.
- Voor elke 67 300 vrouwen die desogestrel 75 µg gebruikten werd naar schatting één extra geval van intracranieel meningeoom vastgesteld dat een operatie vereiste (number needed to harm of NNH = 67 300). Bij vrouwen die minstens 5 jaar desogestrel 75 µg gebruikten bedroeg de NNH 17 000.* Het **absolute risico voor desogestrel lijkt dus zeer klein,** ook al neemt het relatieve risico toe met de behandelingsduur.
- Het absolute risico was groter bij vrouwen > 45 jaar (11 per 100 000 vrouwen 45-54 jaar) dan bij vrouwen ≤ 45 jaar (3 per 100 000 vrouwen 20-44 jaar).
- Eén jaar na het staken van desogestrel werd er geen verhoogd risico meer waargenomen.

* Ter vergelijking: voor cyproteronaceraat (≥ 25 mg) werd een NNH van 518 gevonden, en een NNH van 40 bij gebruik gedurende minstens 5 jaar.

Een analyse van het **PRAC** (juli 2026) besluit dat er een kleine toename is van het risico op meningeoom bij langdurig gebruik (> 1 jaar) van desogestrel- of etonogestrel bevattende anticonceptiva. Het absolute risico was zeer klein (geschat op 1 bijkomend geval per 67 300 gebruiksters).

Het PRAC nam volgende risicobeperkende maatregelen:

- Contra-indicatie bij patiënten met meningeoom of met voorgeschiedenis van meningeoom.
- Waakzaam zijn voor de symptomen van meningeoom.
- Rekening houden met eerder gebruik van progestagenen. Het risico is immers mogelijk hoger bij vrouwen die eerder werden behandeld met progestagenen die in verband gebracht zijn met meningeoom.
- Als meningeoom wordt vastgesteld tijdens de behandeling, de behandeling stoppen.

NB1. De SKP's van de specialiteiten op basis van desogestrel en etonogestrel bevatten nog geen informatie over meningeoom (situatie op 10/10), maar zullen worden bijgewerkt.
NB2. Desogestrel is een prodrug die snel wordt omgezet tot etonogestrel.

Prognose na stoppen?

Wanneer meningeoom tijdens behandeling met deze progestagenen wordt vastgesteld, moet de behandeling worden gestopt (PRAC). Er zijn aanwijzingen dat na stoppen van het progestageen het meningeoom binnen enkele maanden stabiliseert of krimpt. De auteurs van het editoriaal[3] bij de BMJ-studie van 2025 stellen dat na stoppen van het progestageen kan gekozen worden voor een afwachtende houding, met opvolging van het meningeoom. Dit zou bij meerdere patiënten bestraling of chirurgie kunnen vermijden.

Commentaar van het BCFI

Voor sommige progestagenen gebruikt in kader van anticonceptie of de menopauze is een (zeer) geringe toename van het risico op meningeoom vastgesteld.[1-7] Het PRAC nam risicobeperkende maatregelen voor cyproteron, chloormadinon, nomegestrol, medroxyprogesteron, dydrogesteron, desogestrel en etonogestrel, soms alleen voor bepaalde sterktes of indicaties.

Voor levonorgestrel (oraal of in IUD) en voor progesteron (oraal, vaginaal, transdermaal) tonen de beschikbare gegevens geen risicotoename (NB de gegevens hebben geen betrekking op gebruik van levonorgestrel in noodaticonceptie). Voor diënogest en drospirenon is het risico op dit ogenblik onbekend.

Conclusie: meningeoom is een (zeer) zeldzaam ongewenst effect van sommige progestagenen gebruikt in kader van anticonceptie of na de menopauze. Het is belangrijk er aan te denken bij elk teken wijzend op een meningeoom.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Desogestrel 75 µg in monopreparaat (oraal progestageen-alleen anticonceptivum (minipil)): Cerazette®, Desirett®, Desoceane®, Desogestrel Besins®, Desopop®, Lueva®, Nacrez®(zie Repertorium).
- Desogestrel + ethinylestradiol: monofasische preparaten (zie Repertorium), bifasische preparaten (zie Repertorium).
- Dydrogesteron 10 mg: Duphaston® (zie Repertorium).
- Dydrogesteron (2,5 mg, 5 of 10 mg) + estradiol: Femoston® (zie Repertorium).
- Etonogestrel implantaat: Implanon® (zie Repertorium).
- Etonogestrel + ethinylestradiol (vaginale ring): Circlet®, IzzyRing®, Nuvaring®, Ringafema® (zieRepertorium).
- Levonorgestrel-bevattend IUD: Jaydess®, Kyleena®, Levonortis®, Levosert®, Mirena® (zie Repertorium).
- Levonorgestrel in monopreparaat voor anticonceptie: niet in België.
- Levonorgestrel + ethinylestradiol: monofasische preparaten (zie Repertorium), trifasische preparaten (zie Repertorium), preparaten met verlengd doseringsschema (zie Repertorium).
- Medroxyprogesteronacetaat injectie: i.m.: Depo-Provera® (zie Repertorium) en s.c.: Sayana® (zie Repertorium).
- Medroxyprogesteronacetaat ≥ 100 mg tabletten: Provera® (tabletten aan 100, 250, 400 en 500 mg) (zieRepertorium).
- Progesteron: oraal monopreparaat (zie Repertorium), oraal in combinatie met estradiol (zie Repertorium), transdermaal (zie Repertorium), vaginaal (zie *Repertorium*).

Bronnen

1. Roland N, Neuman A, Hoisnard L et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. BMJ2024;384:e078078 (doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078078)

2. Roland N, Kolla E, Baricault B et al. Oral contraceptives with progestogens desogestrel or levonorgestrel and risk of intracranial meningioma: national case-control study. BMJ 2025;389:e083981 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2024-083981).

3. Progestogens and meningioma. New evidence on levonorgestrel and desogestrel. Editorials. BMJ 2025;389:r1095 (doi: https://www.bmj.com/content/389/bmj.r1095).

4. PRAC-analyses

a. Cyproteronfebruari 2020
b. Nomegestrol en chloormadinonseptember 2022
c. Medroxyprogesteronacetaatseptember 2024
d. Dydrogesteronjuli 2024
e. Desogestrel- en etonogestrel-bevattende anticonceptivajuli 2026

5. FAGG. Flash VIG-news: Progestageen-geassocieerd meningeoomrisico: huidige situatie en aanbevelingen (21/03/2025).Website FAGG

6. ANSM : Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations (PUBLIÉ LE 20/03/2025 - MIS À JOUR LE 10/04/2025)Website ANSM
7. Artikels in La Revue Prescrire (LRP):
   a. Progestatifs et méningiomes : médrogestone, médroxyprogestérone, promégestone aussi. LRP 2024;44:277
   b. Médrogestone, médroxyprogestérone, promégestone : surveillance par IRM cérébrale en raison du risque de méningéome. LRP 2024;44:423-424
   c. Progestatifs et méningiomes : avec le désogestrel aussi. LRP juni 2025.
   d. Désogestrel, étonogestrel et méningiome : IRM en début du traitement pour les patients déjà exposées à des progestatifs. LRP juni 2025.
   e. Diminution de l'exposition au nomégestrol et à la chlormadinone : moins de méningiomes. LRP maart 2026.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.