

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/26110> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Raps, Marjolein

**Title:** Effectiveness and side effects of hormonal contraceptives

**Issue Date:** 2014-06-17





## Authors and Affiliations



Bart E.P.B. Ballieux	Department of Chemistry, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Joyce Curvers	Department of Chemistry, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands
Anders E. Dahm	Department of Haematology, Oslo University Hospital, and University of Oslo, Oslo, Norway
Kathrin Fleischer	Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Center St. Radboud, Nijmegen, the Netherlands
Frans M. Helmerhorst	Department of Gynaecology and Reproductive Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Astrid van Hylckama Vlieg	Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Laureen M. Lopez	Clinical Sciences, FHI 360, Research Triangle Park, North Carolina, United States of America
Pieter Reitsma	Department of Haemostasis and Thrombosis, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Frits R. Rosendaal	Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Jan Rosing	Department of Biochemistry, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands
Per Morten Sandset	Department of Haematology, Oslo University Hospital, and University of Oslo, Oslo, Norway
Bernardine H. Stegeman	Department of Thrombosis and Haemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; Department of Epidemiology and Public Health, University College London, United Kingdom
Stella Thomassen	Department of Biochemistry, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands
Huib A.A.M. van Vliet	Department of Obstetrics & Gynaecology Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands
Hans L. Vos	Department of Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands





## Acknowledgements





## *I ran to get where I was going, I never thought it would take me anywhere*

- Forrest Gump

Toen ik begon aan mijn wetenschapsstage in het laatste jaar van de Geneeskunde studie had ik enkel een onderzoeksidee. Nu, vier jaar later heeft dat geresulteerd in een voltooid proefschrift. Maar niet zonder hoogte- en dieptepunten, obstakels, en zeker niet zonder alle mensen die mij hebben geholpen tijdens deze periode; zowel op wetenschappelijk als persoonlijk gebied.

Professor Helmerhorst, Frans, bedankt voor de fantastische begeleiding en het in mij gestelde vertrouwen, ik had het niet beter kunnen treffen. Ik heb je adviezen altijd enorm gewaardeerd, zowel op onderzoeks-, opleidings-, als persoonlijk vlak. Je bent een fijne begeleider en ik heb bewondering voor de manier waarop je dat doet. Dr. van Vliet, Huib, bedankt voor alle kritische en gedetailleerde feedback die ik van jou kreeg; of het nu versie 2 of 12 was, jij bleef altijd zorgvuldig en optimistisch. Ik kijk terug op een paar mooie jaren met een memorabele reis naar Miami. Professor Rosendaal, Frits, wij zagen elkaar niet vaak, maar je had wel altijd het laatste woord over mijn stukken met steeds spaarzaam, maar zeer waardevolle kritiek. Een aantal van jouw terugkerende commentaren ben ik zelfs “de regels van Frits” gaan noemen, bedankt hiervoor!

De verschillende co-auteurs wil ik graag bedanken voor hun inspanningen. Kathrin Fleischer, bedankt voor het gebruiken van je samples; Bernardine Stegeman voor het samenwerken in verschillende studies; Jan Rosing en Stella Thomassen voor jullie expertise op het gebied van de thrombin generation-based APC resistance test; Pieter Reitsma, Anders Dahm en Per Morten Sandset voor jullie expertise op het gebied van TFPI en Proteïne S; en Bart Ballieux voor het gebruiken van het laboratorium voor de SHBG bepaling.

147

Bedankt Femke Hilgersom, Ilona Coops en Marja Konstantinovski voor het ondersteunen tijdens de Qlaira studie. Carol Manion, thank you for creating order in the chaos of literature search!

Rosemiek Cupers, Petra Noordijk en hun collega's van het Eindhoven laboratorium en Epidemiologie laboratorium wil ik graag bedanken voor de snelcursus labvaardigheden! Het langdurig en herhaaldelijk pipetteren van NaCl heeft uiteindelijk geleid tot het zelfstandig uitvoeren van een ELISA, waar ik stiekem best trots op ben!

Zonder de proefpersonen was dit onderzoek nooit gelukt. Ik wil alle vrouwen bedanken die belangeloos hebben meegewerkt aan de verschillende projecten en op deze manier hebben bijgedragen aan het vergroten van de kennis op het gebied van anticonceptie en veneuze trombose.

Lieve collega's van het Medisch Centrum Haaglanden, Groene Hart Ziekenhuis en LUMC, bedankt voor jullie interesse, gezelligheid, oppeppende woorden en een fantastische tijd de afgelopen jaren! Maatschap gynaecologie en verloskundige van het Medisch Centrum Haaglanden, bedankt voor de flexibiliteit en de mogelijkheid tot parttime werken tijdens mijn promotieonderzoek, en voor alle opleidingsmomenten die ik heb gehad, en die nog zullen komen! Collega's van de afdeling Klinische Epidemiologie, bedankt voor de gezellige en leerzame tijd.

Mijn vrienden wil ik bedanken voor hun begrip voor mijn afwezigheid de laatste periode. Clovertjes, voortaan ben ik weer present tijdens de gezellige etentjes! En Haarlemse vrienden, gelukkig heb ik weer wat meer vrije tijd nu het weer zomer wordt!

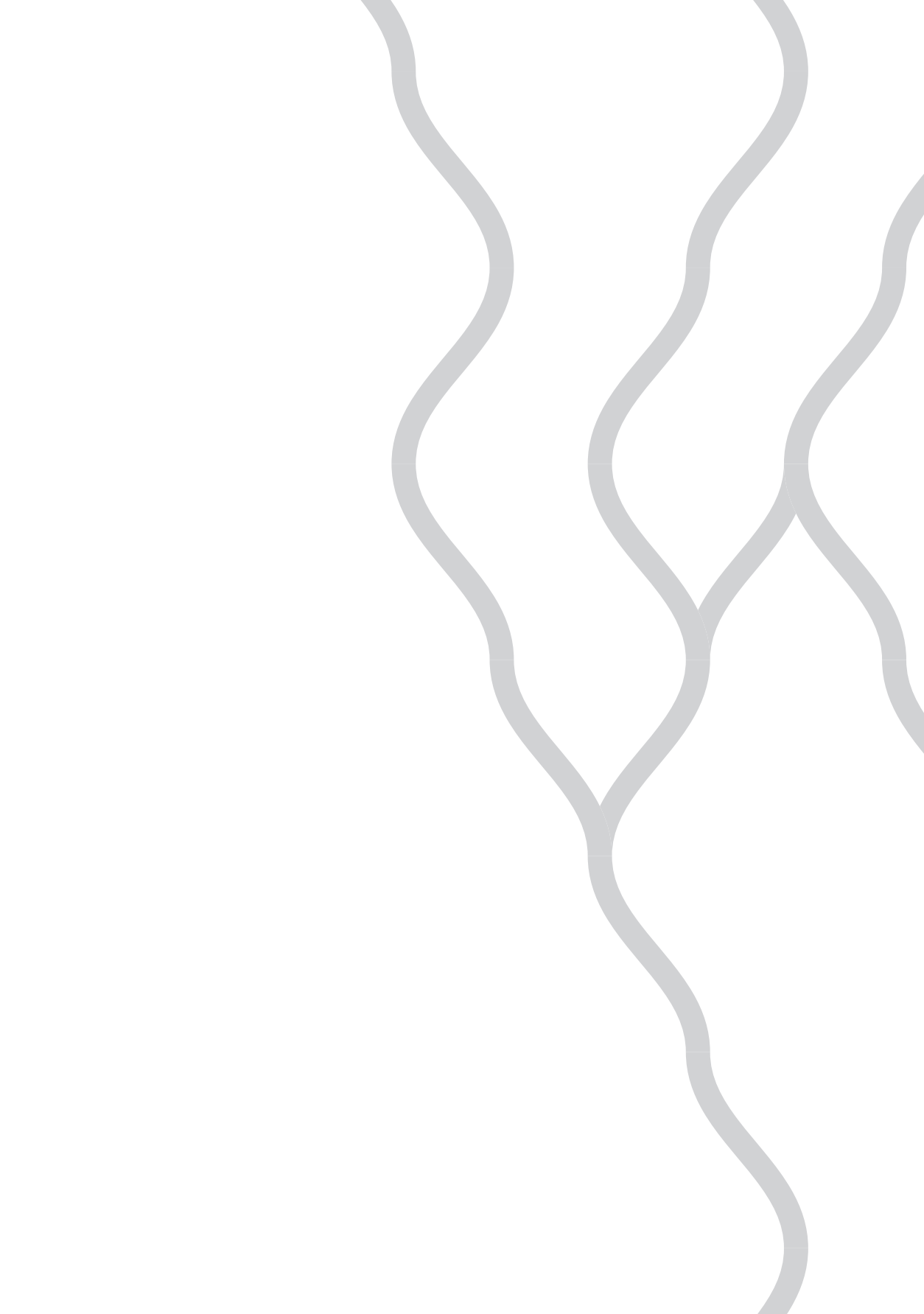
Lieve paranimfen, Marise en Pieter, jullie hebben me regelmatig over wat onderzoeks-hobbels heen geholpen en het met me gevierd als er weer een artikel gesubmit was! Marise, hopelijk ben je er bij tijdens mijn verdediging, ik zou jou als vriendin, collega en onderzoeksmaatje hierbij niet willen missen. Pieter, met jou beleefde ik enkele diepe dieptepunten, maar ook vele hoogtepunten tijdens mijn promotietraject. Bedankt voor je hulp!

Andere kleine grote broer, wat hebben we altijd een lol samen. Dankjewel voor je interesse en support! Familie Knuiwers, ik ben superblij met zo'n gezellige schoonfamilie! "Kuuroord Knuiwers" was meer dan eens een moment van rust na een drukke werkweek. Niels, bedankt voor je engelen-geduld en het prachtige ontwerp van mijn proefschrift!

Lieve Pap en Mam, aan jullie heb ik zoveel te danken, daarvoor heb ik hier geen ruimte genoeg. Bedankt voor jullie betrokkenheid, meedenken, optimisme en alle goede zorgen. Ik hou van jullie.

Tot slot, Eelko, mijn lief, het is af! Jij hebt alle fases van het onderzoek van dichtbij meegemaakt, en hielp me opstaan als ik viel. Je zorgde dat ik steeds weer de motivatie vond om door te gaan, dankjewel voor je onvoorwaardelijke steun en positivisme. En wat hebben we het leuk samen! Ik geniet van alle leuke dingen die we samen doen en kijk uit naar alles wat nog komen gaat!







## About the author

## Curriculum Vitae

Marjolein Raps was born on July 20th 1985 in Heemstede, The Netherlands. She grew up in Hoofddorp and graduated from secondary school at the Kaj Munk College Hoofddorp in 2003. In the same year, she started with the curriculum Medicine at Leiden University.

During her study she participated as member of the board of the Medical Faculty of Students Association and followed two internships in Poland and Indonesia. Later during her training period, her enthusiasm for Obstetrics and Gynaecology was raised. In that period of time she had the opportunity to make the first steps that laid to her thesis on the effectiveness and side effects of hormonal contraceptives at the department of Clinical Epidemiology at the Leiden University Medical Center (supervision of Professor F.M. Helmerhorst and dr. H.A.A.M. van Vliet).

In 2011 she graduated from Medical School and worked as resident at the Obstetrics and Gynaecology department of the Medical Center Haaglanden in The Hague (head: dr. M.J. Kagie). Simultaneously, she finished her research project at the department of Clinical Epidemiology at the Leiden University Medical Center (supervised by Professors F.M. Helmerhorst and F.R. Rosendaal and dr. H.A.A.M. van Vliet). In October 2013 she started her residency training in Obstetrics and Gynaecology at the Groene Hart Hospital, Gouda (head: dr. H. van Huisseling), and since January 2014 she continued her training at the Medical Center Haaglanden, The Hague (head: dr. M.J. Kagie). Marjolein Raps lives together with Eelko Knuivers in Haarlem.

## Publications

Van Vliet HAAM, **Raps M**, Lopez LM, Helmerhorst FM. Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Nov 9;(11):CD009038

**Raps M**, Helmerhorst FM, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal FR, Rosing J, Ballieux BEPB, Van Vliet HAAM. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012;10(6):992-7

Stegeman BH, **Raps M**, Helmerhorst FM, Vos HL, Van Vliet HAAM, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A. Effect of ethinylestradiol dose and progestagen in combined oral contraceptive on plasma SHBG levels in premenopausal women. *J Thromb Haemost* 2013 Jan;11(1):203-5

**Raps M**, Helmerhorst FM, Fleischer K, Van Hylckama Vlieg A, Stegeman BH, Thomassen S, Rosendaal FR, Rosing J, Ballieux BEPB, Van Vliet HAAM. Sex Hormone-Binding Globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives: reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2013 Feb;11(2):396-7

**Raps M**, Dahm A, Fleischer K, Helmerhorst FM, Reitsma P, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, van Vliet HAAM. The effect of different hormonal contraceptives on free Protein S and TFPI. *Thromb Haemost* 2013 Apr 8;109(4):606-13

**Raps M**, Rosendaal FR, Ballieux BEPB, Rosing J, Thomassen S, Helmerhorst FM, Van Vliet HAAM. Resistance to APC and SHBG levels during use of a fourphasic oral contraceptive containing DNG and E2V: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2013 May;11(5):855-61

**Raps M**, Curvers J, Helmerhorst FM, Ballieux BEPB, Rosing J, Thomassen S, Rosendaal FR, Van Vliet HAAM. Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. *Thromb Res* 2014 Apr;133(4):640-4

153

## Abstracts

Van Vliet HAAM, **Raps M**, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Hormonale anticonceptie, hemostase en trombose. *Gynaecongres*; 2010 November, Arnhem, the Netherlands.

**Raps M**, Helmerhorst FM, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal FR, Rosing J, Ballieux BEPB, Van Vliet HAAM Sex Hormone-Binding Globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. Abstracts from the 61st Annual Meeting of the Society for Gynaecologic Investigation; 2011 March; Miami, Florida, USA.

**Raps M**, Rosendaal FR, Ballieux BEPB, Rosing J, Thomassen S, Helmerhorst FM, Van Vliet HAAM. Het risico op veneuze trombose tijdens gebruik van een vierfasenpreparaat met dienogest en oestra-diolveraart. Presentation VFS autumn meeting Rotterdam, The Netherlands, November 2012

**Raps M**, Helmerhorst FM, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal FR, Rosing J, Ballieux BEPB, Van Vliet HAAM. APC-resistentie en SHBG als markers voor veneuze trombose tijdens gebruik van hormonale anticonceptie. Presentatie Schellekens symposium, MCH, Juni 2013

## Presentations

- Sep. 2010 "Hormonal contraceptives and venous thrombosis", oral presentation researchlunch Clinical Epidemiology LUMC
- Mrt. 2011 "Sex Hormone-Binding Globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives", Poster presentation SGI Miami, Florida, USA
- Okt. 2012 "The risk of venous thrombosis during use of the four phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate", oral presentation VFS autumn meeting
- Nov. 2012 "The risk of venous thrombosis during use of hormonal contraceptives", oral presentation LOCOG
- Nov. 2012 "SHBG as marker for the thrombotic risk during use of hormonal contraceptives", oral presentation Landsteiner Institute Medical Centre Haaglanden
- Nov. 2012 "Contraception", oral presentation Department of Obstetrics and Gynaecology Medical Centre Haaglanden
- Jul. 2013 "Contraceptives and venous thrombosis", oral presentation Department of Obstetrics and Gynaecology HAGA hospital
- Jul. 2013 "Contraceptives and venous thrombosis", oral presentation NVOG workgroup contraceptives
- Jun. 2014 "APC resistance and SHBG as markers for the risk of venous thrombosis during use of hormonal contraceptives", oral presentation Schellekens symposium, Medical Centre Haaglanden