

Cover Page



Universiteit Leiden



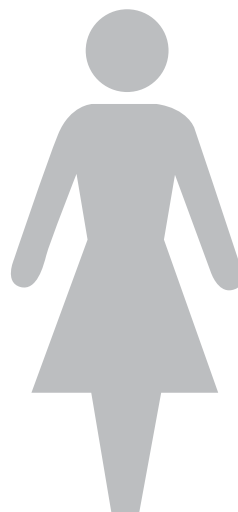
The handle <http://hdl.handle.net/1887/20865> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Stegeman, Berendina Hendrika (Bernardine)

Title: Hormonal contraceptives and venous thrombosis

Issue Date: 2013-05-08

Samenvatting



In de laatste vijf decennia is de associatie tussen combinatiepreparaten (progestagenen en oestrogenen) van orale anticonceptiva en veneuze trombose langzaam maar zeker vastgesteld. In de loop van deze tijd zijn er aanpassingen aan die combinatie geweest om zowel het risico op veneuze trombose als op andere bijwerkingen te verlagen. Hiertoe werd de oestrogeendosis (ethinyloestradiol) verlaagd en werden er nieuwe typen progestagenen ontwikkeld. Hormonaal anticonceptivumgebruik beïnvloedt de spiegels van verschillende stollingsfactoren waardoor de stollingsbalans naar een protrombotische staat verschuift. Hoe deze veranderingen tot stand komen, is grotendeels onbekend. In **hoofdstuk 1** is de literatuur over het gebruik van exogene geslachtshormonen door vrouwen voor verschillende toepassingen en het risico op veneuze trombose geëvalueerd. Daaruit bleek dat zowel het gebruik van orale anticonceptiva als oraal hormoongebruik ter verlichting van menopausale symptomen het risico op veneuze trombose verhoogde. Tot op heden is het onduidelijk of de oestrogene component, de progestagene component of de combinatie van beide essentieel is bij het ontstaan van een trombose. Echter, de eerder beschreven associatie tussen de dosis van ethinyloestradiol in combinatiepreparaten en het risico op veneuze trombose bevestigt dat ethinyloestradiol een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van een trombose. In het geval van oraal gebruik is het mogelijk dat, naast andere biologische processen, het afbraakmechanisme in de lever een rol speelt. Het doel van het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift was

1. het mechanisme van veneuze trombose in vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken te evalueren,
2. de klinische implicatie van anticonceptivumgebruik na een eerste trombose te beoordelen en
3. een overzicht van het risico op veneuze trombose per gecombineerd orale anticonceptivum te geven.

Biochemische aspecten

Ter evaluatie van nieuw ontwikkelde hormonale anticonceptiva adviseert het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) sinds 2005 om ‘sex hormoon binding globuline’ (SHBG) te meten. SHBG is positief geassocieerd met veneuze trombose. Daarnaast zijn SHBG spiegels mogelijk een weergave van de totale oestrogeniciteit van een hormonaal anticonceptivum. Het effect van gecombineerde orale anticonceptiva op SHBG wordt gezien als een marker van het risico op veneuze trombose. Of dit effect op SHBG ook zelf veneuze trombose kan veroorzaken, is nog onbekend. De vraag is of SHBG een risicofactor is voor veneuze trombose of alleen een marker van een verhoogde kans op veneuze trombose in vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken. In **hoofdstuk 2** is de associatie tussen SHBG en het risico op veneuze trombose nader bestudeerd in vrouwen die geen hormonaal anticonceptivum gebruikten. Verhoogd SHBG (>70 nmol/L) bleek met een tweemaal verhoogd risico op veneuze trombose geassocieerd te zijn. Echter, andere risicofactoren, naast leeftijd en BMI, hebben mogelijk dit resultaat beïnvloed. Daartoe hebben wij een Mendeliaanse randomisatie-analyse gebruikt. Hierbij is de associatie tussen genetische varianten (‘single nucleotide polymorphism’, SNPs), die geassocieerd zijn met SHBG, en het risico op veneuze trombose bestudeerd. Er zijn zes SNPs in het *SHBG* gen bepaald, waarvan twee SHBG spiegels beïnvloedden. Deze twee SNPs bleken niet geassocieerd te zijn met het risico op veneuze trombose. Verhoogd SHBG is derhalve niet causaal gerelateerd aan het risico op veneuze trombose in vrouwen die geen orale anticonceptiva gebruiken. Het effect van progestagenen op SHBG spiegels is in verscheidene studies aangetoond. Daarentegen is het effect van de dosis van ethinyloestradiol op SHBG spiegels nog onbekend. In **hoofdstuk 3** wordt duidelijk dat de dosis van ethinyloestradiol in gecombineerde orale anticonceptiva positief geassocieerd is met SHBG spiegels. Dit resultaat was onafhankelijk van het type progestageen in

gecombineerde orale anticonceptiva. In **hoofdstuk 4** is de associatie tussen genetische variatie in het afbraakmechanisme van ethinyloestradiol, SHBG en veneuze trombose in premenopausale vrouwen bestudeerd. Ter beoordeling van genetische variatie in geselecteerde genen zijn haplotypes gebruikt. Voorafgaande aan de analyses, werden drie criteria vastgesteld om te bepalen of een haplotype geassocieerd was met het risico op veneuze trombose door middel van veranderingen in het afbraakmechanisme van ethinyloestradiol. Als eerste moest in twee patiënt-controle studies, de LETS en MEGA studie, dezelfde associatie tussen haplotype en veneuze trombose worden waargenomen. Als tweede mocht er geen associatie tussen haplotype en veneuze trombose in niet-gebruiksters van anticonceptiva worden waargenomen. Als derde moest in gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva de associatie tussen haplotype en veneuze trombose worden gereflecteerd in de associatie tussen haplotype en SHBG. In totaal zijn er 74 haplotype bepalende SNPs gemeten in de volgende 11 kandidaatgenen *COMT*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *SULT1A1*, *SULT1E1*, *UGT1A1*, *UGT1A3*, *UGT1A9* en *UGT2B7*. Enkel haplotype D in het *UGT2B7* gen voldeed aan alle drie vooraf gestelde criteria. Draagsters van twee kopieën van haplotype D in het *UGT2B7* gen hadden een driemaal verhoogd risico op veneuze trombose én een verhoogd SHBG spiegel. Er werd geen associatie tussen haplotype D en veneuze trombose in niet-gebruiksters van anticonceptiva gevonden. Genetische variatie in het *UGT2B7* gen kan in ieder geval een deel van het risico op veneuze trombose in gecombineerde orale anticonceptiva gebruiksters verklaren.

Klinische aspecten

In nationale en internationale richtlijnen wordt geadviseerd dat vrouwen na een veneuze trombose geen gecombineerde hormonale anticonceptiva (anticonceptiepil, pleister of vaginale ring) gebruiken. Daarentegen kunnen progestageen-alleen anticonceptiva

(implantaat, spiraal, injectie of pil) gebruikt worden. Tot dusver is het onduidelijk in hoeverre deze richtlijnen ook daadwerkelijk gevolgd worden. In **hoofdstuk 5** is geëvalueerd hoeveel vrouwen na een veneuze trombose tijdens hormonaal anticonceptivumgebruik stoppen, veranderen of doorgaan met hun hormonale anticonceptiva. Alhoewel de meerderheid van vrouwen stopt met het gebruik van hormonale anticonceptie na een veneuze trombose, gaat ongeveer 20% door met het gebruik of verandert naar een ander type oraal combinatiepreparaat. Vrouwen waren meer geneigd om door te gaan met hun hormonale anticonceptiva als zij geen familieleden hadden met veneuze trombose of als zij waren blootgesteld aan een operatie of gipsbeen in de drie maanden voorafgaande aan de trombose. In de huidige richtlijnen wordt echter geen advies over anticonceptivumgebruik gegeven bij een blootstelling aan een ander risicofactor naast hormoongebruik. Naast het hormoongebruik van vrouwen na een trombose, is er ook gekeken of advies over hormoongebruik was gegeven door de behandelend arts. De meerderheid van vrouwen (82%) had het advies van de arts gekregen om te stoppen met hormonale anticonceptivum gebruik. Van hen ging 12% ondanks dit advies toch door met het gebruik of veranderde naar een ander oraal combinatiepreparaat. Met in ogenschouw nemend het mogelijk verhoogde risico op een tweede trombose bij anticonceptivumgebruik is het verontrustend dat een substantieel aantal vrouwen het advies van de arts niet volgen. Echter, tot op heden is er weinig bekend over het risico op een tweede trombose bij hormoongebruik na een eerste trombose. In **hoofdstuk 6** is het risico op een tweede trombose bij gebruik van hormonale anticonceptiva na een eerste trombose bekeken. De incidentie van een tweede trombose in vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruikten ten tijde van de eerste trombose was gelijk aan de incidentie in vrouwen die geen hormonale anticonceptiva gebruikten. Het risico op een tweede trombose was driemaal verhoogd in gebruiksters van hormonale anticonceptiva na een eerste trombose, in het bijzonder in gebruiksters van gecombineerde orale

anticonceptiva. Opvallend was dat onder 20 gebruiksters van een levonorgestrel-houdend spiraaltje met een totale follow-up tijd van 70 jaar geen tweede trombose is waargenomen. Dit resultaat suggereert, ondanks de kleine aantallen vrouwen op wie de waarneming is gebaseerd, dat het gebruik van een levonorgestrel-houdend spiraaltje een veilige methode is na een eerste trombose. Het risico op een tweede trombose onder gecombineerde orale anticonceptiva gebruiksters bleek af te hangen van de ethinyloestradiol dosis, progestageen type en of de pil monofasisch of trifasisch was.

Gecombineerde orale anticonceptiva worden meestal onderverdeeld naar de dosis van ethinyloestradiol (oftewel 20, 30 of ≥ 35 μg) of in generaties van progestageen (eerste generatie gestagenen: norethisteron, lynestrenol; tweede: levonorgestrel, norgestrel; en derde generatie: gestodeen, desogestrel, norgestimaat), als ook ‘andere’ typen (cyproteron acetaat en drospirenon, de laatste worden soms geclassificeerd als een vierde generatie). Ter evaluatie van het risico op veneuze trombose voor een nieuw anticonceptivum wordt het risico vergeleken met niet-gebruiksters of met gebruiksters van levonorgestrel met 30 μg ethinyloestradiol. In **hoofdstuk 7** is een netwerk meta-analyse uitgevoerd om het risico van veneuze trombose per anticonceptiepil te beoordelen. Alle tien geselecteerde anticonceptiepillen verhoogden het risico op veneuze trombose. De hoogste risico’s werden in gebruiksters van drospirenon met 30 μg ethinyloestradiol, cyproterone acetaat met 35 μg ethinyloestradiol of levonorgestrel met 50 μg ethinyloestradiol gevonden. Het laagste risico op veneuze trombose werd in gebruiksters van levonorgestrel met 20 μg ethinyloestradiol geobserveerd. Het gebruik van een combinatiepreparaat met levonorgestrel en de laagst mogelijke dosis van ethinyloestradiol, met in ogenschouw nemend de compliantie, is de veiligste optie als het gaat om het risico van veneuze trombose.

