



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Omgaan met kleine relatieve risico's in wetenschap en beleid: de derde-generatie pil

Rosendaal, F.R.

Citation

Rosendaal, F. R. (2000). Omgaan met kleine relatieve risico's in wetenschap en beleid: de derde-generatie pil, 254-258. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/1655>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/1655>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Commentaren

Omgaan met kleine relatieve risico's in wetenschap en beleid: de 3e-generatiepil

J. P. VANDENBROUCKE, K. W. M. BLOEMENKAMP, F. M. HELMERHORST EN F. R. ROSENDAAL

De interpretatie van kleine relatieve risico's is één van de moeilijkste opgaven in de epidemiologie. Van een klein relatief risico spreekt men bij tweevoudige verhogingen – of minder – van de frequentie van een ziekte. Sommigen wijzen alle kleine relatieve risico's bij voorbaat van de hand als niet te interpreteren. Zij argumenteren dat een dergelijke kleine verhoging van ziektefrequentie te gemakkelijk een gevolg kan zijn van vertekening in het onderzoek: bias (ongelijke gegevensverzameling) en confounding (invloed van versturende variabelen). Deze houding is weinig wetenschappelijk: een tweevoudig relatief risico betekent nog altijd 100% meer ziekte.

Kleine risico's kunnen iets betekenen. Kleine relatieve risico's leiden tot heel wat controversen, denk aan passief roken en hart- en vaatziekten, elektromagnetische velden en kanker, of de beschermende werking van groenten en fruit tegen colonkanker. De neiging is groot om dergelijke kleine relatieve risico's met enig verveeld schouderophalen van de hand te wijzen. Over kleine relatieve risico's valt echter best rationeel na te denken. Goede handreikingen zijn te vinden in een artikel van Trichopoulos,¹ en in een boek dat hij schreef met MacMahon.² Enigszins interpreterend kunnen wij stellen dat kleine relatieve risico's aannemelijk worden

Zie ook de artikelen op bl. 280 en 283.

onder de volgende voorwaarden: (a) er zijn meerdere onderzoeken met steeds dezelfde bevindingen, (b) in deze onderzoeken heeft men getracht problemen van bias en confounding op te lossen, (c) er is een duidelijke aanwijzing voor een biologisch plausibel mechanisme. Voor velen binnen de epidemiologie volstaan de eerste 2 voorwaarden, als tegelijk ook nog de derde voorwaarde vervuld is, in de zin van een bewezen biologisch mechanisme, wordt een klein relatief risico welhaast onweerlegbaar.

Na de wetenschappelijke meningsvorming komt de vraag hoe men de wetenschappelijke kennis vertaalt naar de praktijk. Hoe dat heel verschillend kan uitpakken, is goed na te gaan aan de hand van bevindingen over een verhoogd voorkomen van veneuze trombose bij gebruik van anticonceptiepillen van de 3e generatie in vergelijking met de oudere 2e-generatiepreparaten. Beide soorten pillen bevatten lage doses oestrogenen, maar met een verschillend progestageen: de typische pillen van de 2e generatie bevatten als levonorgestrel en die van de 3e desogestrel of gestodeen. Over de vertaalslag naar de medische praktijk handelt het artikel van Kersemakers et al. elders in dit tijdschrift.³ Die is echter niet los te zien van de omvangrijke wetenschappelijke discussie die door dit onderwerp is gegenereerd.

DE 3E-GENERATIEPIL

Op 18 oktober 1995 verraste de Britse Committee on Safety of Medicines (CSM) de wereld met de aankon-

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. Afd. Klinische Epidemiologie: prof. dr. J. P. Vandenbroucke en prof. dr. F. R. Rosendaal (tevens Centrum voor Haemostase en Trombose); epidemiologen.

Afd. Gynaecologie, Verloskunde en Reproductieve Geneeskunde: K. W. M. Bloemenkamp, assistent-geneeskundige; dr. F. M. Helmerhorst, gynaecoloog.

Correspondentieadres: prof. dr. J. P. Vandenbroucke.

diging dat 3e-generatieanticonceptiepillen meer kans gaven op het ontstaan van veneuze trombose in vergelijking met de wat oudere 2e-generatiepreparaten. Het risico met 3e-generatiepreparaten zou 2 keer zo hoog zijn dan met 2e-generatiepillen. Op zich gaat het om een klein relatief risico, al moet men bedenken dat het risico op veneuze trombose met de oudere 2e-generatiepil een factor 3 tot 4 maal zo hoog is bij gezonde jonge vrouwen, en dat het totale risico voor gebruiksters van de 3e-generatiepil dus 6 tot 8 maal zo groot wordt.

De oorspronkelijke aankondiging door de CSM was gebaseerd op 3, toen nog niet gepubliceerde onderzoeken. Vooral het besluit van de CSM om de 3e-generatiepil niet langer voor te stellen als eerste keuze bij jonge vrouwen, wekte een storm van protest en onrust. Vele artsen hadden moeite met het bericht: het zou immers toch zo kunnen zijn dat er systematische vertekening zat in het epidemiologische onderzoek, en daarenboven was geen enkel plausibel biologisch mechanisme bekend. Ondertussen zijn we 4 jaar verder. Er zijn op dit ogenblik 13 gepubliceerde patiënt-controle- en cohort-onderzoeken met gegevens over het risico op veneuze trombose bij verschillende soorten contraceptiva; in 10 van deze onderzoeken vindt men een verhoogd risico van 3e-generatiepreparaten, met een factor 1,4 tot 4,⁴⁻¹³ en in 3 onderzoeken relatieve risico's van ongeveer 1.¹⁴⁻¹⁶ Als men alles uitmiddelt, ook rekening houdend met de grootte van de onderzoeken, blijft men rond een relatief risico van 2 uitkomen. Deze consistentie is echter slechts een eerste criterium: in principe is het mogelijk dat al deze onderzoeken consistent fout zijn doordat ze allemaal lijden aan dezelfde vertekening door bias en confounding.

Overigens blijkt het risico bij nader inzien toch niet zo klein. Zeer recent onderzoek, gepubliceerd in juli 1999, heeft aangetoond dat het risico van de 3e-generatiepil vooral hoog is bij jonge starters: het risico voor veneuze trombose zou in het eerste jaar van gebruik 4 tot 8 maal zo hoog zijn ten opzichte van de 2e-generatiepil en uiteindelijk zou het absolute risico bij starters in de orde van grootte van 1 op 1000 per jaar liggen.¹⁷ Dat is conform de bevindingen uit de oorspronkelijke onderzoeken, waarin ook al werd geobserveerd dat het risico met de 3e-generatiepil het sterkst verhoogd was voor jonge gezonde starters; deze bevindingen waren wat in de vergeethoek geraakt door de algemene discussie of er werkelijk een verhoogd risico was.¹⁷

EPIDEMIOLOGISCHE ARGUMENTEN

In meerdere van de nieuwere onderzoeken en in heranalyses van de oudere onderzoeken is getracht om specifieke vormen van bias en confounding tegen te gaan. Eén van de opmerkingen was bijvoorbeeld dat gebruiksters van de 3e-generatiepil hun anticonceptie nog niet zo lang zouden gebruiken (omdat deze pillen recenter op de markt kwamen). Bij opsplitsen naar duur van gebruik, waarbij binnen het eerste jaar van gebruik gekeken werd naar het verschil in 3e- en 2e-generatiepillen, bleef het risico-effect echter bestaan of werd het zelfs sterker.¹⁸ Een tweede opmerking was dat artsen

de diagnose 'veneuze trombose' vaker gesteld zouden hebben bij gebruik van 3e-generatiepillen. Een nieuw onderzoek dat specifiek deze bias door diagnostisch vermoeden ('diagnostic suspicion bias') aanpakte, vond echter opnieuw het verhoogde risico.¹¹ Een derde opmerking was dat het zou gaan om andere vrouwen met andere onderliggende risicofactoren die een andere pil voorgeschreven kregen. Ook deze opmerking is uitputtend onderzocht door heranalyse van de verschillende onderzoeken: na stratificatie voor bekende risicofactoren van veneuze trombose bleef het waargenomen risico-effect bestaan. Verschillende eerdere samenvattingen over de gehele discussie zijn geschreven door onafhankelijke waarnemers, maar de meest afgewogen conclusie blijft dat 'na een lange discussie, er toch een klein relatief risico overblijft'.^{19, 20}

BIOLOGISCH MECHANISME

In 1997 werd een biologisch mechanisme ter verklaring van het verhoogde risico voorgesteld: bij een nieuwe proefopzet voor het bepalen van resistentie tegen geactiveerd proteïne C (APC) vond men hogere waarden bij vrouwen die de 3e-generatiepil gebruikten.²¹ Het gaat om een specifieke stollingsafwijking (APC-resistentie) die ook gevonden wordt bij de factor-V-Leiden-mutatie, waarvan bekend is dat ze het risico op veneuze trombose verhoogt, in het bijzonder bij pilgebruik.²² Ook deze bevinding wekte initieel ongeloof. Was de proefopzet zelf wel reproduceerbaar? Zou het verschil niet te wijten kunnen zijn aan een onschuldige verstoring van het stollingssysteem? Wegens deze discussie is nieuw gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek opgezet, om aan al deze opmerkingen tegemoet te komen. De resultaten bevestigen de oorspronkelijke bevindingen.²³ Tevens is gevonden dat deze vorm van verworven APC-resistentie op zich een onafhankelijke risicofactor is voor veneuze trombose. Tenslotte zijn andere stollingsafwijkingen ook net iets minder uitgesproken bij de 2e-generatiepil.²³

TOEPASSING VAN DE CRITERIA VOOR EEN BETEKENISVOL KLEIN RELATIEF RISICO

Als men de eerder vermelde 3 criteria toepast, dan voldoen de bevindingen over de 3e-generatiepil in de ogen van velen al geruime tijd aan de eerste 2: herhaalde consistente bevindingen in onderzoek waarin specifiek getracht is om bronnen van vertekening na te gaan. Om die reden bepaalden de Britse geneesmiddelenautoriteiten in het begin van 1999 dat zij vasthouden aan het idee dat 3e-generatiepillen meer veneuze trombose veroorzaken en dat zij dit ook uitdrukkelijk in de bijsluiters willen vermelden.²⁴ Tegelijk laten zij de beslissing over het gebruik van 3e-generatiepreparaten over aan de voorschrijvende arts en de vrouw die door de arts goed geïnformeerd is over voor- en nadelen.

Vele twijfelaars van het eerste uur zijn ondertussen door de epidemiologische argumenten overtuigd van het vergrote risico. Anderen wilden wachten op het aantonen van een biologisch mechanisme – hoewel eigenlijk nooit bekend was waarom de oudere pilpreparaten

veneuze trombose veroorzaakten. Eigenlijk is dat bijna altijd zo bij bijwerkingen: per definitie gaat het om een onverwachte bevinding, waarvan het mechanisme niet bekend is. Het nog niet bekend zijn van een mechanisme kan dus eigenlijk geen tegenargument zijn. Een verklarend biologisch mechanisme kan wel een positief argument zijn: als een specifieke verstoring van bloedstolling bij gebruik van 3e-generatiepillen gevonden wordt, dan wordt dit een welhaast onweerlegbaar klein relatief risico. Door de bevindingen rond APC-resistentie beginnen wij eindelijk te begrijpen waarom de pil veneuze trombose veroorzaakt.

Voor de toekomst is dit zeer belangrijk omdat deze kennis het mogelijk kan maken nieuwe anticonceptiepillen te ontwerpen die minder stollingsafwijkingen veroorzaken. Uiteindelijk zal daardoor ook de farmaceutische industrie baat hebben bij deze controverse.

Een afgewogen benadering is de beste bij het beschouwen van kleine relatieve risico's in het algemeen: in plaats van het geërgerde schouderophalen dat het 'alweer epidemiologie' is, doet men er beter aan om bij elke controverse, of het nu gaat over passief roken, het eten van groenten of de gevaren van elektromagnetische straling, te trachten de genoemde 3 criteria toe te passen. Dan kan men op rationele wijze een eigen oordeel vormen, op een denkbeeldige schaal die loopt van 'aan geen enkel criterium voldaan' tot 'aan alle 3 de criteria voldaan'.

HET VOORSCHRIJVEN VAN CONTRACEPTIEVE PILLEN
Nadat men op wetenschappelijke gronden zijn mening heeft gevormd, is er het probleem van de actie die men onderneemt. Deze vertaalslag van de wetenschap naar de klinische praktijk heeft haar eigen problemen.

Bescherming tegen myocardinfarct? In het geval van de 3e-generatiepil was er lange tijd het argument dat ook als deze vorm van anticonceptie een verhoogd risico op veneuze trombose zou teweegbrengen, dezelfde pil mogelijk een voordeel had ten aanzien van het optreden van myocardinfarct. De 3e-generatiepil is immers ontworpen met onder meer als doel een gunstiger lipideprofiel te bewerkstelligen; deze anticonceptiepillen verhogen de concentratie 'high-density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterol. Een vraag die daarbij altijd rees, was of het myocardinfarct dat ontstaat bij pilgebruikers wel zo sterk samenhangt met het lipideprofiel. Vele onderzoekers beschouwen het myocardinfarct bij jonge pilgebruikers eerder als verband houdende met de stolling. Eén van de argumenten daarvoor is dat het verhoogde risico op myocardinfarct bij pilgebruik vrij snel vermindert na het beëindigen van het gebruik.

De eerste onderzoeken over myocardinfarct en type pil waren te klein om tot duidelijke uitspraken te komen en de analyse ervan was aanleiding tot blijvende controverse.²⁰ Een recent groot onderzoek, gepubliceerd medio 1999, was opgezet om een definitieve uitspraak over dit probleem mogelijk te maken en daarin vond men geen verschil tussen 2e- en 3e-generatiepillen in het optreden van myocardinfarct.²⁵ Het nadelige effect op het optreden van veneuze trombose, ook als het

risico klein is, wordt dus volgens dit nieuwe onderzoek niet duidelijk gecompenseerd door een voordeel ten aanzien van het myocardinfarct.

Andere mogelijke voordelen van 3e- ten opzichte van 2e-generatiepillen (zoals minder gewichtstoename en minder hoofdpijn) zijn volgens een recent redactioneel commentaar momenteel niet aangetoond.²⁶ Toch kan men zich voorstellen dat in bepaalde gevallen een arts een 3e-generatiepreparaat voorstelt, bijvoorbeeld bij vrouwen die een 2e-generatiepil niet goed verdragen dan wel bij vrouwen bij wie men de HDL-cholesterolwaarde iets hoger wil hebben (bij wat oudere vrouwen met bekende cardiovasculaire risicofactoren die toch hormonale anticonceptie prefereren). Volgens de Britse geneesmiddelenautoriteiten rust dan op de arts de verplichting om voor- en nadelen goed te bespreken met de vrouw die om anticonceptie vraagt.²⁴

AANBEVELINGEN EN ADVIEZEN

Achteraf, met onze huidige kennis – eind 1999 – met de recente bevestiging van de stollingsafwijking, de bevestiging van het sterk verhoogde risico bij starters en het uitblijven van duidelijk bewijs voor andere voordelen, is het duidelijk dat de oorspronkelijke aanbeveling van de Britse CSM terecht was: als eerste keuze bij nieuwe gebruiksters neemt men een 2e-generatiepil. Dit wordt bevestigd in het genoemde Britse commentaar van september 1999.²⁶

Het is voorstelbaar dat niet iedereen onmiddellijk overtuigd was. Toch was de oorspronkelijke aanbeveling van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie uit 1996, dat er geen reden was om het voorschrijfbeleid te wijzigen, een uitzondering als wij die vergelijken met andere nationale en internationale reacties. Het oorspronkelijke ledenadvies van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) hield zich op de vlakte wat betreft de actuele discussie over de veneuze trombose, maar besloot op grond van algemene overwegingen, waaronder 'kosten' en 'vertrouwdheid', tot een voorkeur voor een 2e-generatiepil. Het NHG-standpunt is sedertdien verduidelijkt en neergelegd in een herziene versie van de NHG-standaard 'Hormonale anticonceptie'.²⁷ Het is conform de aanbevelingen en de opinies in het *Farmacotherapeutisch kompas* en het *GeneesmiddelenBulletin*.

Waardoor verschillen de aanbevelingen? Een eerste vraag die zich voordoet, is hoe en waardoor de verschillen in de aanbevelingen tot stand komen. Het is voorstelbaar dat medisch specialisten eerder geneigd zullen zijn voor nieuwe middelen te kiezen, terwijl huisartsen het eerder bij de beproefde middelen houden. Specialisten zijn daarnaast vaak directer betrokken bij de introductie van nieuw ontwikkelde medicijnen. Ook zien zij andersoortige patiënten met moeilijke problemen en hopen daardoor op meer technische vooruitgang. Het is niet de eerste maal dat dit verschil opvalt. Onlangs beschreef Wiersma in dit tijdschrift het verschil in de houding van een Gezondheidsraadcommissie en die van het NHG wat betreft de richtlijnen voor behandeling en preventie van osteoporose.²⁸ Een geloof in de 'tech-

nologische imperatief' was duidelijker aanwezig bij de Gezondheidsraadcommissie, waarin meer specialisten en onderzoekers zaten. Hetzelfde deed zich voor bij de controverse over de veiligheid van de calciumantagonisten. Daar kreeg de Europese cardiologische wereld een veeg uit de pan van de hoofdredacteur van *The Lancet*, vanwege een te weinig evenwichtig opgezette discussie (in het voordeel van deze middelen) op een congres te Amsterdam.²¹ De NHG-standaard koos voor diuretica en β -blokkers bij de behandeling van hypertensie.³⁰

De verschillen in standpunt van de wetenschappelijke verenigingen blijken gevolgen te hebben voor het voorschrijfbeleid in de praktijk, zoals blijkt uit het onderzoek van Kersemakers et al.³ Het standpunt van de gynaecologen (niets wijzigen aan het voorschrift) werd gevolgd door de beroepsgroep, terwijl het NHG-standpunt (een voorkeur voor de 2e generatiepil) slechts gedeeltelijk navolging vond.

'Evidence-based' of 'opinion-based'? Een tweede vraag hierbij is of richtlijnen dus vooral een weerslag zijn van de communis opinio van een beroepsgroep en dus een weergave zijn van het feitelijke handelen dat zich toch wel zou ontwikkelen. Het doel van een richtlijn is meestal om iets toe te voegen aan de bestaande praktijk, dat wil zeggen deze te verbeteren op basis van wetenschappelijke kennis. Tegelijk kan een richtlijn echter niet al te radicaal afwijken van de belevingswereld van een beroepsgroep, omdat implementatie anders uitgesloten is. Voor opstellers van richtlijnen is dat niet altijd een gemakkelijke afweging.

Het opstellen van richtlijnen over controversiële aangelegenheden is dan ook moeilijker dan over onderwerpen waarover de meningsvorming reeds is uitgekristalliseerd. In een 'acuut' stadium dienen wetenschappelijke verenigingen zich wellicht te beperken tot het geven van informatie over de controverse, het weergeven van de verschillende mogelijke standpunten en het aanduiden waarop deze gebaseerd zijn. Dat geeft uiteindelijk aan de leden meer echte informatie dan te stellen dat er wel 'niets aan de hand zal zijn' omdat de meningsvorming nog niet rond is.

ABSTRACT

Handling small relative risks in science and management: the third generation pill – Small relative risks (a twofold or lesser increase in disease frequency) become scientifically acceptable with (a) repeated consistent findings from studies that (b) address the most important forms of bias and confounding, and (c) when there is a plausible biologic mechanism. The third generation oral contraceptive controversy is an example of such a relevant but small relative risk and demonstrates the problem of interpretation and implementation into medical practice guidelines.

LITERATUUR

- ¹ Trichopoulos D. The future of epidemiology. *BMJ* 1996;313:436-7.
- ² MacMahon B, Trichopoulos D. *Epidemiology: principles and methods*. Boston: Little Brown, 1996.

- Kersemakers PA, Kestel ADM, Weijden T van der. Beperkte verandering in voorschrijven van orale anticonceptiva van de 3e generatie na berichten over verhoogd tromboserisico en de richtlijnen hierover. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:280-3.
- ⁴ World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.
- ⁵ Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
- ⁶ Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
- ⁷ Spitz WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996;312:83-8.
- ⁸ Bennet L, Odeberg H. Resistance to activated protein C: highly prevalent amongst users of oral contraceptives with venous thromboembolism. *J Intern Med* 1998;244:27-32.
- ⁹ Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, Steffensen FH, Sorensen HT, Baeck J et al. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. *Thromb Haemostasis* 1998;79:28-31.
- ¹⁰ Lidgard O, Edstrom B, Kleiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: A case control study. *Contraception* 1998;57:291-301.
- ¹¹ Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med* 1999;159:65-70.
- ¹² Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999;59:79-83.
- ¹³ Herings RMC, Uijthart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives [letter]. *Lancet* 1999;354:127-8.
- ¹⁴ Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Populationbased study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8.
- ¹⁵ Farmer RDT, Todd JC, MacRae KD, Williams TJ, Lewis MA. Oral contraception was not associated with venous thromboembolic disease in recent study [letter]. *BMJ* 1998;316:1090-1.
- ¹⁶ Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:700-3.
- ¹⁷ Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FR. Incidence of venous thrombosis in users of combined oral contraceptives: risk is particularly high with first use of oral contraceptives. *BMJ* 2000;320:57.
- ¹⁸ Poulter NR, Failey TMM, Chang CL, Marmot MG, Meirik O. Safety of combined oral contraceptive pills. *Lancet* 1996;347:547.
- ¹⁹ Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998;57:169-81.
- ²⁰ Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series no 877. Geneva: World Health Organization, 1998.
- ²¹ Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, Thomassen MCLGD, Oerle R van, Ploeg PM van der et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997;97:233-8.
- ²² Vandenbroucke JP, Briet E, Helmerhorst FM, Meijer FJM van der. Orale contraceptie verhoogt de kans op veneuze trombose bij factor V Leiden mutatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1067-71.
- ²³ Rosing J, Middeldorp S, Cuervo J, Christella M, Thomassen LGD, Nicolaes GAF et al. Low dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross over study. *Lancet* 1999;354:2036-40.

- ²⁴ Mayor S. Department of health changes advice on third generation pills. *BMJ* 1999;318:1026.
- ²⁵ Dunn N, Thorogood M, Faragher B, Cacstecker L de, MacDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579-83.
- ²⁶ O'Brien PA. The third generation oral contraceptive controversy. *BMJ* 1999;319:795-6.
- ²⁷ Sips AJBI, Beijderwellen L, Kardolus GJ, Buigens JS. NHG standaard Hormonale anticonceptie (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1998;41:385-94.
- ²⁸ Wiersma TJ. De standaard 'Osteoporose' van het Nederlands Huisartsen Genootschap vergeleken met het rapport van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1602-6.
- ²⁹ Horton R. Spinning the risks and benefits of calcium antagonists. *Lancet* 1995;346:586-7.
- ³⁰ Walma EP, Grundmeijer HGLM, Thomas S, Prins A, Hoogen IPH van den, Laan JR van der. NHG standaard Hypertensie (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1997;40:598-617.

Aanvaard op 1 november 1999