

Pentalfa: actuele vragen over contraceptie¹

VENEUZE TROMBO-EMBOLIE EN ORALE CONTRACEPTIE

F M HELMERHORST^{2,5}, F R ROSENDAAL³, J P VANDENBROUCKE⁴

Inleiding

Waarom maken wetenschappers en clinicus zich druk over de bevinding dat bepaalde, nieuw op de markt zijnde orale anticonceptiepillen een dubbel zo hoge kans op veneuze trombo-embolie (VTE) geven dan de oude vertrouwde merken? Immers, de absolute kans op trombose tijdens pilgebruik is laag. Is de basale incidentie van trombose onder jonge vrouwen die de pil niet gebruiken 1 per 10 000 per jaar, de trombose-incidentie voor dezelfde groep vrouwen die tweedegeneratiepillen gebruiken is 4 per 10 000 per jaar en van diegenen die derdegeneratiepillen gebruiken 8 per 10 000 per jaar. Veneuze trombose uit zich doorgaans als een diep-veneuze trombose van het been of als een longembolie. Hoewel de helft tot een derde van de patiënten met een trombosebeen te maken heeft met symptomen als pijn, oedeem en soms ulceraties, en vrijwel allen met reflux dan wel met obstructie van de perifere vaten, blijft de mortaliteit beperkt tot 1%. Van de patiënten die behandeld worden met heparine, zal 5% de gevolgen van een ernstige bloeding ondervinden (1).

Is „trombose en de pil” – en met name waar het gaat om de nieuwe pillen en hun

Samenvatting

Dat de anticonceptiepil een verhoogde kans geeft op veneuze trombo-embolie is sinds 37 jaar bekend, de biologische verklaring ervoor nog niet, hoewel er recentelijk veelbelovende vorderingen zijn.

In de pathogenese weten we dat niet alleen oestrogenen in de pil een rol spelen. Onlangs is gebleken dat ook sommige gestagenen dat doen. Bovendien blijkt pilgebruik een interactie te kunnen hebben met erfelijke stollingsafwijkingen als factor-V-Leiden, waardoor trombose tot uiting kan komen. Een recent rapport van een onafhankelijke wetenschappelijke groep, bijeengeroepen door de Wereldgezondheidsorganisatie, geeft een overzicht van dit onderwerp en weegt de risico's van de pil op veneuze trombo-embolie af tegen die op arteriele aandoeningen, waarvoor roken en hypertensie de belangrijkste risicofactoren zijn.

Een anamnese van trombose of een familieanamnese van trombose kan wijzen op een erfelijke stollingsafwijking. Screening op bv factor-V-Leiden bij alle vrouwen die de pil willen nemen, lijkt niet zinvol. Het risico op trombose nam af, toen de dosis ethinylestradiol in de pillen daalde van 100 naar 50 µg. Duidelijke aanwijzingen dat een verdere verlaging van de oestrogene component tot minder risico op trombose leidt, zijn er niet. Trombose ziet men met name tijdens het eerste jaar van het pilgebruik. Arteriele aandoeningen tijdens pilgebruik kunnen voorkomen worden door het roken te staken en een bloeddrukmeting tevoren te laten plaatsvinden. Tweedegeneratiepillen met minder dan 50 µg ethinylestradiol zijn aan te raden. Duidelijke aanwijzingen ontbreken over een extra risico op trombose van pillen, die enkel gestagenen bevatten, ten opzichte van combinatiepillen met tweedegeneratiegestagenen.

¹ Interactief Postgraduaat Onderwijs in het kader van het „Pentalfa”-project georganiseerd door de Faculteit Geneeskunde K U Leuven (<http://pentalfa.med.kuleuven.ac.be>), Verloskunde-Gynaecologie (centrale moderator van deze sessie: prof dr M Hanssens).

² Vrouwenkliniek,

³ Klinische Epidemiologie en Centrum voor Hemostase en Trombose Onderzoek,

⁴ Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Nederland

⁵ Correspondentieadres: prof dr F M Helmerhorst, Leiden University Medical Center, Dept of Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, P O Box 9600, NL 2300 RC Leiden, Nederland

bijwerkingen, nu een belangrijk onderwerp of niet? Dat de pil door zoveel vrouwen mondiaal wordt gebruikt, betekent dat een risico, ook al is dit in geringe mate verhoogd, een effect heeft op een grote groep gebruiksters. De discussie of de nieuwe anticonceptiepillen, derdegeneratiepillen genoemd, een al dan niet verhoogd risico op trombose zouden veroorzaken, is voor sommige voorschrijvers van deze medicamenten soms nauwelijks meer te volgen. Over hun hoofden heen woedt een bijna niet te volgen strijd met op de achtergrond wetenschappelijke en commerciële belangen. Een laatste aspect is dat het risico op trombose afgezet lijkt te worden tegen andere cardiovasculaire aandoeningen van de pil, zoals het hart- en het herseninfarct. Beweerd wordt dat de nieuwe pillen juist de kans erop zouden verlagen.

Laten wij nagaan welke wetenschappelijke basis dit dispuut heeft. Dit wordt gedaan aan de hand van een recent verschenen rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), „The WHO Technical Report on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception” (2). Het doel van de door de WGO bij elkaar geroepen wetenschappelijke groep, bestaande uit 11 leden, was „to review current scientific data on cardiovascular disease and use of steroid contraception, to identify risk factors which may predict, for individual women, an increased risk of cardiovascular effects with use of different hormonal contraceptives, and to assess whether the various compositions of combined oral contraceptives have different risk profiles for cardiovascular disease” (2).

Clinici, epidemiologen en basale wetenschappers op het gebied van metabole effecten van steroïden, vertegenwoordigers van verschillende organisaties die zich bezighouden met cardiovasculaire ziekten en hormonale contraceptie, vertegenwoordigers van 4 grote farmaceutische firma's en autoriteiten van instituten die als taak hebben de veiligheid van geneesmiddelen in de gaten te houden, hadden de mogelijkheid om van gedachten te wisselen met de Wetenschappelijke Groep (Geneve, begin november 1997). Door deze groep werden voor het begin van de conferentie alle gepubliceerde en ongepubliceerde gegevens omtrent dit onderwerp verzameld, bewerkt en beschreven, alle deelnemers hadden er toegang toe. Bovendien hadden de deelnemers

die niet tot deze wetenschappelijke groep behoorden, de mogelijkheid nieuwe, eventueel nog niet gepubliceerde gegevens voor te stellen of te overhandigen aan deze groep, alsook om commentaar te leveren op de door de groep gemaakte stukken. De wetenschappelijke „background papers” zijn afzonderlijk van het officiële rapport, kort na de conferentie, in het maartnummer van het wetenschappelijk tijdschrift *Contraception* gepubliceerd.

In het onderhavige artikel worden eerst de bijwerking trombose vanwege de recente opschudding en vervolgens myocardinfarct en beroerte besproken. Daarna wordt de afweging ervan weergegeven en getracht een praktisch voorstel te destilleren.

Voor de goede orde is het verstandig even stil te staan bij een andere verwarring in de discussie de generaties van de pillen. De indeling is inofficieel en gerelateerd aan de ontwikkelingsfase van de gestagenen. Desogestrel en gestodeen zijn vertegenwoordigers van de derde generatie en zijn derivaten van levonorgestrel, een tweedegeneratiegestageen. Eerstegeneratiegestagenen zijn norethisteron en lynestrenol, op zich derivaten van nortestosteron. Is levonorgestrel voornamelijk gecombineerd met 50 en 30 µg ethinylestradiol, alle derdegeneratiegestagenen zijn gecombineerd met 30 µg of minder ethinylestradiol.

Veneuze trombo-embolie

De bekende gegevens zijn dat het risico op trombose 3 tot 6 keer zo hoog is bij pilgebruikers dan bij niet-pilgebruikers, verdwijnt zodra het pilgebruik wordt gestaakt, en het hoogst is tijdens het eerste jaar van het gebruik van de pil.

Nieuw is het besluit van de Wetenschappelijke Groep dat de oestrogeendosis van de pil niet verbonden is met een risico op trombose, althans voor pillen met minder dan 50 µg ethinylestradiol. Vervolgens besluit de groep dat pillen die de gestagenen desogestrel of gestodeen bevatten, „probably carry a small risk of VTE beyond that attributable to COC's containing levonorgestrel”. De voorzitter van de groep heeft een apart artikel aan dit onderwerp gewijd dat zeer de moeite waard is.

om te lezen (3) Een verklaring voor de empirische bevinding dat het risico op trombose voor gebruiksters van pillen met minder dan 50 µg ethinylestradiol niet verder is verminderd, kan deels worden gevonden in het verhoogde risico door de derde generatie pillen die altijd een lage dosis (minder dan 50 µg) ethinylestradiol bevatten het verhoogde risico door de nieuwe gestagenen zou het verminderde risico door de lage dosis oestrogenen in de pil nivelleren

Het gestageen norgestimaat is moeilijk te classificeren Het wordt deels tot levonorgestrel en deels tot andere steroïden gemetaboliseerd Jammer is dat thans geen betrouwbare gegevens over het trombose risico van norgestimaat-bevattende pillen voorhanden zijn

De absolute kans op trombose voor pilgebruiksters is laag, maar neemt toe met de leeftijd, na immobilisatie, na chirurgische ingrepen, bij een ernstige mate van obesitas en vanwege trombofilie (factor-V-Leiden, factor-II-mutatie, proteïne-C- en antitrombine-deficiëntie)

Myocardinfarct

Het kan niet genoeg herhaald worden dat roken een van de belangrijkste en te vermijden risicofactoren is voor een arteriële ziekte als myocardinfarct (en niet voor veneuze trombose) Als de pilgebruikster stopt met roken, is de kans op myocardinfarct even groot als voor niet-pilgebruiksters en wel in alle leeftijds-categorieën Andere veel voorkomende risicofactoren voor myocardinfarct zijn hypertensie en diabetes mellitus Eerder pilgebruik en de duur ervan zijn niet met een verhoogd risico op myocardinfarct gecorreleerd De laatstgenoemde bevinding wijst op een acuut effect van de anticonceptiepil en lijkt in tegenspraak met de mening van hen die propageren dat lipiden een voorname rol spelen in de pathogenese van myocardinfarct Atherogenese is immers een tijdrovend proces Dat eerder-, in tegenstelling tot tweedegeneratiepillen, juist een verminderd risico op myocardinfarct zouden hebben, kan niet worden onderschreven op basis van de beschikbare gegevens

Beroerte

Niet-rokende, normotensieve vrouwen die een oude dan wel nieuwe pil gebruiken, lopen een 1,5 maal zo grote kans op een ischemische beroerte (een cerebraal infarct veroorzaakt door een occlusie van een arterie, soms van een vene) ten opzichte van niet-gebruiksters De dosis ethinylestradiol is er positief mee verbonden Zodra het pilgebruik is gestaakt, valt het extra risico weg Oudere pilgebruiksters hebben een iets verhoogde kans op een hersenbloeding (veroorzaakt door een ruptuur in een hersenarterie)

Een nieuw gegeven dat niet in het WGO-rapport staat beschreven, is de verhoogde kans op een zeldzame aandoening als trombose van de cerebrale veneuze sinus bij pilgebruiksters, ook van de derde generatiepil (4, 5)

Een afweging van risico's

Van de belangrijkste bijwerkingen van orale anticonceptiva komen cardiovasculaire aandoeningen het meest voor, en trombose is de meest prominent In de groep jonge vrouwen is de incidentie van de mortaliteit laag, maar die door trombose relatief hoger dan die door myocardinfarct De mortaliteitskans neemt daarna met de leeftijd toe, voornamelijk door arteriële aandoeningen, ook onder pilgebruiksters Een vrouw die rookt en geen pil gebruikt, heeft, onafhankelijk van haar leeftijd, een hogere mortaliteitskans dan niet-rokende vrouwen die de pil gebruiken Hoge bloeddruk (hoewel de pil met 50 µg ethinylestradiol of minder op zich nauwelijks de bloeddruk verhoogt) is evenals roken ook een risicofactor voor arteriële aandoeningen Farley et al stellen dan ook in hun „background paper” dat „screening oral contraceptive users for cardiovascular risk factors [such as hypertension and smoking] can achieve a greater reduction in cardiovascular mortality than switching from second to third generation oral contraceptives” (6) Kortom, best wordt de patiënte aangeraden te stoppen met roken en door te gaan met de pil ingeval zij de pil gebruikt, ongeacht haar leeftijd Een eenvoudige bloeddrukmeting en de daarop volgende

beslissing blijken bij pilgebruiksters van voordeel te zijn. Pilgebruikende vrouwen die toch blijven roken en ouder zijn dan 35 jaar, dienen rekening te houden met een verhoogde kans op een hartinfarct of een heisenbloeding. Zouden deze vrouwen gebaat zijn met een derdegeneratiepil? De Wetenschappelijke Groep kan slechts hierover gissen vanwege een gebrek aan harde gegevens. Hopelijk zullen de nieuwe resultaten van lopende onderzoeken meer inzicht brengen in deze materie.

Gelet op de bevindingen dat trombose voornamelijk tijdens het eerste jaar van de beginnende pilgebruikster plaatsvindt, stellen daarom in Nederland zowel het Nederlands Huisartsen Genootschap in haar recente standaard (7) als de Ziekenfondsiraad in het Farmacotherapeutisch Kompas (8), in navolging van de Britse „College of Family Practice” (9), om een oraal anticonceptivum van de tweede generatie voor te schrijven. Eigenlijk kan gesteld worden dat dit voorschrift ook geldt voor alle niet-rokende vrouwen en rokende vrouwen tot 35 jaar. Een derdegeneratiepil geeft meer kans op trombose en heeft voor deze groep van vrouwen geen enkel extra voordeel boven de andere pillen.

Progestoogeenpil (POP)

Over de relatie tussen POP's en cardiovasculaire aandoeningen zijn slechts ongepubliceerde gegevens van de Wereldgezondheidsorganisatie beschikbaar. Hieruit blijkt dat er geen duidelijk verhoogde kans voorkomt op hartinfarct onder vrouwen die POP's gebruiken ten opzichte van niet-pilgebruiksters, ook zijn er aanwijzingen dat POP's ten aanzien van het risico op trombose niet beter zijn dan combinatiepillen met tweedegeneratiegestagenen.

Kritiek op het WGO-rapport

Kritiek op het rapport (een werd zelfs gepubliceerd voordat het officiële rapport verkrijgbaar was, 10) behelst voornamelijk het standpunt van het generatieconflict, zoals colle-

ga's Bogaeit en Dhont deze zaak in dit Tijdschrift in 1996 noemden (11). De meest voorkomende kritieken zijn min of meer samengevat in een brief van Verhaeghe en Van Assche gepubliceerd in dit Tijdschrift naar aanleiding van een door hen niet nader gespecificeerde expertenbijeenkomst in Italië in oktober 1997 (12). Volgens de briefschrijvers zijn er 2 types „bias”, systematische fouten, te vinden in de 4 klassieke studies die eind 1995 en begin 1996 werden gepubliceerd (13-16). Het gaat enerzijds om het zogenaamde gezonde-gebruikerseffect en recent gebruik, en anderzijds om het preferentieel voorschrijfgedrag. Deze en andere mogelijke „biases” zijn weerlegd (3, 17). Verder vinden de briefschrijvers dat derdegeneratiepillen de voorkeur hebben in verband met de niet-androgene eigenschappen en hun lager (of afwezig) atherogeen effect. Het zich rijk rekenen aan zogenaamde „surrogate endpoints” in plaats van klinische eindpunten als hartinfarct, is niet in het voordeel van de pilgebruikster maar kan hoogstens aanleiding zijn tot een nader klinisch onderzoek, hetgeen thans gebeurt.

In het debat over deze generatiezaak worden wetenschappelijke argumenten vermengd met een discussie over de gevolgen van de reacties van autoriteiten, van media, soms zodanig dat de wetenschappelijke discussie in een kwaad daglicht wordt gesteld (18). De „abortusgolf” na de „pillscare” in het Verenigd Koninkrijk blijkt door Jick et al (19) met wetenschappelijke gegevens teruggebracht te worden tot normale verhoudingen. In een groep van 17 000 derdegeneratiepilgebruiksters van de door hen onderzochte 31 000 pilgebruiksters werd weliswaar van pilsoort gewisseld, doch het pilgebruik werd niet significant meer gestaakt dan door de vrouwen die de andere pillen gebruikten. Bovendien bleek geen verschil in abortus voor te komen bij vergelijking van een cohort van 1994 met die van 1995.

Sinds Jordan in 1961 voor het eerst een verband legde tussen steroïdengebruik en trombose, ontbreekt een duidelijk inzicht in de pathogenese ervan (20). Nu is gekend dat er genetische factoren bij betrokken zijn, evenals steroïden, waaronder oestrogenen en gestagenen (21), die volgens verschillende onderzoekers de effectiviteit van een antistollingsfactor kunnen remmen. Verder kunnen andere componenten, zoals de vaatwand zelf en

humorale regulatoren als insuline en het renine-angiotensinesysteem van belang zijn. Kortom, reeds 38 jaar wordt gepoogd een mechanistische verklaring voor trombose tijdens pilgebruik te vinden. Onbekendheid met de biologische waarschijnlijkheid van het fenomeen wordt door vele critici als argument aangegrepen om het derdegeneratieverhaal naar het land van de epidemiologische labels te verwijzen. Merkwaardig is, dat wel de oestrogencomponent in de pil als aanstichter voor trombose door hen wordt aanvaard, terwijl een causaal verband tussen deze steroïden en trombose ook niet is aangetoond. Het is toch veelal zo dat epidemiologische vondsten juist aanleiding geven tot fundamenteel onderzoek. Dat zien we ook in deze casus. Met een klassieke en een nieuw opgezette test heeft men gevonden dat orale anticonceptiepillen een antistollingsfactor (activated protein C) kunnen remmen, in dezelfde orde als dat gevonden is in geval van een mutatie in factor V, de factor-V-Leiden (22-25).

Aanbevelingen

De anticonceptiepil is en blijft een van de meest gebruikte en veiligste medicamenten die ter beschikking zijn.

Van de belangrijke bijwerkingen van de pil komen cardiovasculaire aandoeningen en met name trombose het meest voor. Een anamnese van trombose of een familieanamnese van trombose kunnen wijzen op een erfelijke stollingsafwijking. Screening van alle vrouwen die de pil willen gaan gebruiken op bv. factor-V-Leiden, lijkt evenwel niet zinvol (26). Het risico op trombose neemt niet meer af bij pillen met minder dan 50 µg ethinylestradiol. Veneuze trombose treedt voornamelijk op tijdens het eerste jaar van het pilgebruik.

Arteriële aandoeningen tijdens het pilgebruik kunnen voorkomen worden door het roken te staken en een bloeddrukmeting tevoren te laten plaatsvinden.

Tweedegeneratiepillen met minder dan 50 µg ethinylestradiol zijn aan te raden.

LITERATUUR

- 1 HELMERHORST FM, BLOEMENKAMP KW, ROSENDAAL FR, VANDENBROUCKE JP. Oral contraceptives and thrombotic disease risk of venous thromboembolism *Thromb Haemost* 1997, 78 327-333
- 2 World Health Organization Cardiovascular disease and steroid hormone contraception WHO Technical Report Series, no 877 Geneva, Switzerland 1998
- 3 WALKER AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism *Contraception* 1998, 57 169-181
- 4 DE BRUIJN SF, STAM J, VANDENBROUCKE JP. Increased risk of cerebral venous sinus thrombosis with third-generation oral contraceptives *Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group (letter) Lancet* 1998, 351 1404
- 5 MARTINELLI I, SACCHI E, LANDI G, TAIOLI E, DUCA F, MANNUCCI PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives *N Engl J Med* 1998, 338 1793-1797
- 6 FARLEY TM, COLLINS J, SCHLESSELMAN JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease: An international perspective *Contraception* 1998, 57 211-230
- 7 SIPS AJ, BEIJDERWELLEN L, KARDOLUS GJ, BURGERS JS. NHG-standaard hormonale anticonceptie (eerste herziening) *Huisarts Wet* 1998, 41 385-394
- 8 Ziekenfondsraad. *Het Farmacotherapeutisch Kompas* 1998. Amstelveen, Nederland 805
- 9 MILLS AM, WILKINSON CM, BROMHAM DR, et al. Guidelines for prescribing combined oral contraceptives (letter, comment). *BMJ* 1996, 312 121-122.
- 10 SPITZER WO. Balanced view of risks of oral contraceptives *Lancet* 1997, 350 1566-1567
- 11 BOGAERT M, DHONT M. Orale anticonceptiva een generatieconflict? *Tijdschr Geneesk* 1996, 52 1332-1335.
- 12 VERHAEGHE J, VAN ASSCHE FA. Derdegeneratiepillen verhoogd risico wordt niet bevestigd (brief) *Tijdschr Geneesk* 1998, 54 428-431
- 13 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 1582-1588
- 14 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 1589-1593
- 15 BLOEMENKAMP KW, 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 1593-1596
- 16 SPITZER WO, LEWIS MA, HEINEMANN LA, 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 83-88
- 17 VANDENBROUCKE JP, HELMERHORST FM, BLOEMENKAMP KW, ROSENDAAL FR. Third-generation

- oral contraceptives and deep venous thrombosis from epidemiologic controversy to new insight in coagulation *Am J Obstet Gynecol* 1997, *177* 887-891
- 18 HELMERHORST FM, ROSENDAAL FR, VANDEN BROUCKE JP The pill and venous thromboembolism a disarray of several layers of debate *Hum Reprod* 1998, *13* 1119-1120
 - 19 JICK SS, VASILAKIS C, JICK H Pregnancies and terminations after 1995 warning about third-generation oral contraceptives (letter) *Lancet* 1998, *351* 1404-1405
 - 20 JORDAN WM Pulmonary embolism *Lancet* 1961, *ii* 1146-1147
 - 21 BERTINA RM, ROSENDAAL FR Venous thrombosis – the interaction of genes and environment (editorial, comment) *N Engl J Med* 1998, *338* 1840-1841
 - 22 ROSING J, TANS G, NICOLAES GA, 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* 233-238
 - 23 LOWE GD, RUMLEY A, WOODWARD M, REID E Oral contraceptives and venous thromboembolism (letter, comment) *Lancet* 1997, *349* 1623
 - 24 MEINARDI JR, HENKENS CM, HERINGA MP, VAN DER MEER Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practice (letter) *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997, *8* 152-154
 - 25 ØSTERUD B, ROBERTSEN R, ÅSVANG GB, THUISSEN F Resistance to activated protein C is reduced in women using oral contraceptives (letter) *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994, *5* 853-854
 - 26 VANDENBROUCKE JP, VAN DER MEER FJ, HELMERHORST FM, ROSENDAAL FR Factor V Leiden should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996, *313* 1127-1130