



De pil en trombo-embolie?

Referentie

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRPD databases. *BMJ* 2015;350:h2135.

Duiding

Lieve Peremans, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen; Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg, Vrije Universiteit Brussel

In 2001 en 2012 besprak Minerva reeds twee grote observationele studies (1-4) over het risico van veneuze trombo-embolie bij het gebruik van orale anticonceptiva. In het Britse nested-case-control-onderzoek zag men een verdubbeling van het aantal idiopathische niet-fatale veneuze trombo-embolieën bij gebruiksters van derdegeneratie- (met desogestrel of gestodeen) ten opzichte van tweedegeneratie-anticonceptiva (met levonorgestrel). De incidentie was echter laag (resp. ongeveer 40 en 20 per 100 000 vrouwenjaren) (1,2). De Deense cohortstudie is de enige die tot nu toe het volledige gamma van combinatiepreparaten opnam maar hield geen rekening met confounders als roken en BMI. In vergelijking met niet-gebruiksters van combinatiepillen met 30-40 mg ethinylestradiol was het RR voor veneuze trombo-embolie respectievelijk 2,9 (95% BI van 2,2 tot 3,8) met levonorgestrel, 6,6 (95% BI van 5,6 tot 7,8) met desogestrel, 6,2 (95% BI van 5,6 tot 7,0) met gestodeen en 6,4 (95% BI van 5,4 tot 7,5) met drospirenon (3,4).

Recent werden in het VK twee nieuwe nested-case-control-studies uitgevoerd bij vrouwen tussen 15 en 49 jaar oud. Door gebruik te maken van twee uitgebreide databanken (de Clinical Practice Research Datalink met 618 huisartspraktijken en de QResearch primary care database met 722 huisartspraktijken) kon men **recall bias** vermijden (5) en rekening houden met de duur van inname. Ook kon men corrigeren voor heel wat confounders (5), zoals co-morbiditeit (kanker, hartfalen, cardiovasculair lijden, spataders, systeemziekten, nierinsufficiëntie, astma, COPD, inflammatoir darmlijden, stollingsstoornissen), immobilisatie door bijvoorbeeld recent trauma, obesitas, roken, alcoholgebruik en etniciteit.

Gebruik van een combinatiepreparaat was geassocieerd met een statistisch significant verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (gecorrigeerde OR 2,97 (95% BI van 2,78 tot 3,17) in vergelijking met geen gebruik in het afgelopen jaar. Bij gebruiksters van tweedegeneratie-anticonceptiva bleek het risico ongeveer 2,5 maal hoger te zijn (OR 2,38 met 95% BI van 2,18 tot 2,59 voor levonorgestrel; OR 2,56 met 95% BI van 2,15 tot 3,06 voor norethisteron en OR 2,53 met 95% BI van 2,17 tot 2,96 met norgestimaat). Bij gebruiksters van derdegeneratie-anticonceptiva was het risico ongeveer 4 maal hoger (OR 4,28 met 95% BI van 3,66 tot 5,01 met desogestrel; OR 3,64 met 95% BI van 3,00 tot 4,43 met gestodeen), alsook bij gebruiksters van drospirenon (OR 4,12 met 95% BI van 3,43 tot 4,96) en cyproteron (OR 4,27 met 95% BI van 3,57 tot 5,11). Voor norethisteron, desogestrel en gestodeen zag men geen statistisch significante invloed van de dosis oestrogenen op het risico van veneuze trombo-embolie. Alhoewel norgestimaat vaak als derdegeneratie-anticonceptivum wordt beschouwd, heeft het een vergelijkbaar risico op veneuze trombo-embolie als levonorgestrel en norethisteron. Dat kan verklaard worden door het feit dat norgestimaat grotendeels wordt gemetaboliseerd tot levonorgestrel (6). Nieuwe gebruiksters of herstarters van een pil met levonorgestrel hadden in vergelijking met langdurige gebruiksters (>84 dagen) een significant hoger risico op veneuze trombo-embolie (OR 3,38 met 95% BI van 2,86 tot 3,99 vs OR 2,16 met 95% BI van 1,97 tot 2,38). BMI was de confounder met de sterkste invloed op het verband tussen pilgebruik en trombo-embolie (OR steeg 10% voor drospirenon). De laagste NNH zag men met levonorgestrel, nl. 6 (95% BI van 5 tot 7) extra veneuze trombo-embolieën per 10 000 vrouwen tussen 15 en 49 jaar. De NNH bedroeg 14 (95% BI van 11 tot 17) voor desogestrel en 17 (95% BI van 13 tot 23) voor drospirenon in de leeftijdsgroep 25-49 jaar.

Besluit

Deze twee nieuwe nested-case-control-studies gebaseerd op twee grote databanken in eerstelijnspraktijken in het VK bevestigen het drievoudig verhoogd risico op veneuze trombo-embolie bij pilgebruiksters tegenover niet-gebruiksters. Het risico ligt significant hoger bij gebruiksters van derdegeneratie-anticonceptiva (desogestrel, gestodeen) en drospirenon dan bij gebruiksters van tweedegeneratie-anticonceptiva (levonorgestrel, norethisteron en norgestimaat). Een pil met levonorgestrel blijft dus de eerste keuze bij het opstarten van orale anticonceptie (7).

Referenties

1. Cosyns M. Hoger risico op trombo-embolie bij derde generatie orale anticonceptiva? *Minerva* 2001;30(10):472-5.
2. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190-5.
3. Peremans L. Risico van veneuze trombo-embolie door gebruik van orale anticonceptiva met verschillende doses progestageen en oestrogeen. *Minerva* bondig 28/09/2012.
4. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
5. Michiels B. Voor- en nadelen van nested-case-control-onderzoek. *Minerva* 2016;15(4):105-6.
6. Kuhn W, Blode H, Mahler M. Systemic availability of levonorgestrel after single oral administration of a norgestimate-containing combination oral contraceptive to 12 young women. *Contraception* 1994;49:255-63.
7. Peremans L, Van Leeuwen E, Delvaux N, et al. Hormonale anticonceptie. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-32.