



Anticonceptie: neemt het risico van veneuze en arteriële trombo-embolie toe bij oraal toegediende hormonale combinatiepreparaten?

Referentie

Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;353:i2002. DOI: 10.1136/bmj.i2002

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles

Minerva publiceerde in 2012 de bespreking van een grootschalige Deense cohortstudie over het risico van veneuze trombo-embolie bij gebruik van orale combinatiepreparaten van oestrogeen en progestageen (1,2). Over 8 010 290 vrouwjaren was het risico 3 maal hoger met een pil op basis van levonorgestrel en 6 maal hoger met een pil op basis van desogestrel, gestodeen of drospirenon in vergelijking met vrouwen die geen combinatiepil gebruikten. We besloten dat een pil met levonorgestrel als progestageen de eerste keuze blijft bij het opstarten van orale anticonceptie. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2014 een systematische review waarin de auteurs besluiten dat een pil op basis van levonorgestrel met 30 ethinylestradiol de voorkeur geniet (3). De resultaten van een andere systematische review met meta-analyse (4) en van 2 **nested case-control studies** gebaseerd op 2 grote databanken in het V.K. (5,6) gingen in dezelfde richting.

Het risico van arteriële trombo-embolische complicaties (CVA, myocardinfarct) is nog weinig onderzocht. In een grootschalige cohortstudie gingen Weill et al. na welk oraal anticonceptiemiddel het laagste risico had van longembool, CVA en myocardinfarct (7). De auteurs volgden 4 945 088 vrouwen op via de terugbetalingsgegevens van de Franse ziekteverzekering en linkten deze gegevens aan de Franse databank voor ziekenhuisontslag (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI). In Frankrijk worden 8 combinatiepreparaten terugbetaald door de ziekteverzekering. Op basis van de ontslaggegevens konden ze informatie over de vasculaire gebeurtenissen relateren aan het pilgebruik. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 28 jaar (**SD** 8,7). De opvolging gebeurde van juli 2010 tot september 2012. Bij gebruik van orale combinatiepreparaten over 5 443 916 vrouwjaren waren er 3 253 hospitalisaties geregistreerd voor vasculaire gebeurtenissen: 1 800 voor longembool, 1 046 voor CVA en 407 voor myocardinfarct. In absoluut risico betekent het dat op 100 000 vrouwen die gedurende een jaar een oraal gecombineerd preparaat gebruiken, er 33 een longembool, 19 een CVA en 7 een myocardinfarct zullen doormaken.

Na correctie voor het type progestageen en voor verschillende risicofactoren die geregistreerd waren in de databanken, bedroeg bij vrouwen met een lage oestrogeendosis (20 µg) versus een hoge oestrogeendosis (30 tot 40 µg ethinylestradiol) het relatieve risico van hospitalisatie voor longembool 0,75 (95% BI van 0,67 tot 0,85), voor CVA 0,82 (95% BI van 0,70 tot 0,96) en voor myocardinfarct 0,56 (95% BI van 0,39 tot 0,79). Na correctie voor de dosis oestrogeen en dezelfde risicofactoren was het relatieve risico van longembool statistisch significant hoger bij de vrouwen die desogestrel en gestodeen gebruikten (resp. 2,16; 95% BI van 1,93 tot 2,41 en 1,63; 95% BI van 1,34 tot 1,97) dan bij vrouwen die levonorgestrel gebruikten, maar het risico van CVA en myocardinfarct was niet toegenomen. Het risico van de samengestelde uitkomstmaat van hospitalisatie voor longembool, CVA en myocardinfarct was significant toegenomen bij vrouwen die desogestrel en gestodeen gebruikten (resp. 1,59; 95% BI van 1,45 tot 1,74 en 1,24; 95% BI van 1,06 tot 1,46) versus levonorgestrel.

De auteurs besluiten dat het risico van trombo-embolische complicaties toeneemt bij gebruik van combinatiepillen die 30 tot 40 µg ethinylestradiol, desogestrel of gestodeen bevatten.

De studie heeft enkele beperkingen die eigen zijn aan observationeel onderzoek. Beide databanken zijn niet opgezet om het verband aan te tonen tussen de combinatiepreparaten en het risico van vasculaire gebeurtenissen. De auteurs moesten dus extrapoleren en correcties uitvoeren. Ze konden niet corrigeren voor tabagisme, een belangrijke risicofactor, omdat ze over onvoldoende gegevens beschikten. Veneuze trombosen konden de auteurs niet

opsporen, zeker niet als deze ambulant behandeld werden, omdat alleen de hospitalisatiegegevens beschikbaar waren. Daarom konden ze ook alleen longembool opnemen als uitkomstmaat in de veronderstelling dat hier altijd sprake is van hospitalisatie. Bij de interpretatie van CVA's moeten we rekening houden met het feit dat naast ischemische oorzaken er ook hemorrhagische oorzaken mogelijk waren. Door gebruik te maken van ziekteverzekeringsgegevens konden vrouwen die een anticonceptiepil gebruikten die niet terugbetaald wordt door de Franse ziekteverzekering (bv. drospirenon) niet opgevolgd worden. De werkzaamheid van de verschillende orale combinatiepreparaten kon niet vergeleken worden, maar dat was ook niet de bedoeling van dit observationeel onderzoek. De auteurs benadrukken dat methodologisch goed uitgevoerd onderzoek deze resultaten nog moet bevestigen.

Besluit

De resultaten van deze grootschalige cohortstudie wijzen op een verhoogd risico van veneuze (longembool) en arteriële vasculaire gebeurtenissen (CVA en myocardinfarct) bij vrouwen die orale hormonale combinatiepreparaten gebruiken. Vrouwen die deze anticonceptie verkiezen, worden best goed geïnformeerd. Bij de keuze van een combinatiepreparaat gaat de voorkeur naar de associatie van een lage dosis ethinylestradiol (20 µg) als oestrogeen met levonorgestrel als progestageen*. De studie heeft vrij veel methodologische beperkingen en de resultaten moeten bevestigd worden in andere goed uitgevoerde studies.

* Merknamen die ethinylestradiol 0,02 mg associëren met levonorgestrel 0,1 mg

Eleonor 20®, Lavinia®, Lowette®, Microgynon 20®, Noranelle®

Referenties

1. 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. DOI: 10.1136/bmj.d6423
2. Peremans L. Risico van veneuze trombo-embolie door gebruik van orale anticonceptiva met verschillende doses progestageen en oestrogeen. *Minerva bondig* 28/09/2012.
3. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2
4. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298
5. 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. DOI: 10.1136/bmj.h2135
6. Peremans L. De pil en trombo-embolie? *Minerva bondig* 18/05/2016.
7. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;353:i2002. DOI: 10.1136/bmj.i2002