

Anticonceptiva & trombo-embolische complicaties

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving eerder verscheidene meldingen van diepe veneuze trombose (DVT) en veneuze trombo-embolieën (VTE) als vermoede bijwerking van 3e-generatie orale anticonceptiva (OAC), waarvan enkele met fatale afloop.

Eind 2001 hebben de Europese en de Nederlandse registratieautoriteit (EMA, CBG) de conclusies gepubliceerd van de analyse omtrent de risico's van VTE tijdens het gebruik van 3e-generatie OAC, dat wil zeggen combinaties van desogestrel of gestodeen en ten minste 20 µg ethinylestradiol (EE).[1]

Ernstige bijwerkingen van OAC's op de bloedstolling, zoals VTE, myocardinfarct en CVA, zijn zeldzaam. Het is dan ook goed zich te realiseren dat de kans op VTE groter is tijdens een "normale" zwangerschap dan bij het gebruik van om het even welk OAC.

In het eerste jaar waarin een vrouw voor het eerst een OAC gebruikt is risico van VTE het hoogst. Dit geldt voor elke generatie OAC. *Het verhoudingsgewijs sterk verhoogde relatieve risico op VTE in het eerste jaar van gebruik kan deels worden verklaard door de aanwezigheid van (nog niet bekende) stollingsstoornissen in combinatie met het pilgebruik.*

Maar zowel in het eerste jaar van gebruik als bij voortgezet gebruik geven 3e-generatie OAC een anderhalf tot tweemaal zo hoog risico op VTE als 2e-generatie OAC (20 per 100.000 vrouwjaren bij 2e-generatie OAC en 30-40 bij 3e-generatie OAC). Een biologisch mechanisme ter verklaring van het verschil in risico werd gevonden in een stollingsbevorderend effect van 3e-generatie OAC door toegenomen resistentie tegen het stolling remmende effect van geactiveerd proteïne C, de zgn. verworven APC-resistentie.[2,3]

Het is wel van belang zich te realiseren dat de analyse van de EMA beperkingen kent. De meeste gegevens zijn verkregen uit onderzoek met één-fase OAC's die 30 µg EE bevatten. Er zijn aanwijzingen uit wetenschappelijke studies dat dezelfde conclusies getrokken kunnen worden voor de twee- en driefasen OAC's.

De NHG-Standaard Hormonale Anticonceptie noemt overigens als eerste keus een 2e-generatie OAC [4] en adviseert de huisarts om aan vrouwen die starten met een oraal anticonceptivum een van deze eerste keus middelen voor te schrijven.[5] 2e-generatie OAC's bevatten minder dan 50 µg ethinylestradiol en als progestageen een 2e-generatie progestageen namelijk levonorgestrel, norethisteron of lynestrenol.

Geen van voornoemde organisaties adviseert vrouwen om gebruik van 3e-generatie OAC's vanwege het risico op VTE te staken. De NHG-Standaard Hormonale Anticonceptie adviseert de huisarts wel om vrouwen te attenderen op het lagere risico op veneuze trombose of embolie van tweedegeneratiepil bij uitreiken van een vervolgrecept voor de 3e-generatie pil.

Yasmin® (ethinylestradiol/drospirenon) kan niet worden geklassificeerd als een 1e, 2e of 3e generatie OAC. Dit betekent niet dat risico op trombo-embolische complicaties gunstiger is.[6] Ten tijde van de registratie van Yasmin® waren onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico op trombo-embolische complicaties in te schatten.[7] Er zijn inmiddels aanwijzingen dat het risico op VTE vergelijkbaar is met levonorgestrel bevattende (2e-generatie) OAC's.[8]

Nuvaring® is weliswaar geen oraal anticonceptivum maar kan wel systemische effecten hebben. Volgens de produktinformatie geldt een voorgeschiedenis van veneuze trombose als contraindicatie voor gebruik van de Nuvaring®. Bij de waarschuwingen wordt opgemerkt dat niet bekend is hoe Nuvaring® zich op dit gebied verhoudt tot andere gecombineerde (orale) anticonceptiva. De Nuvaring® moet beschouwd worden als een 3e-generatie anticonceptivum want de ring bevat het progestativum etonogestrel (de actieve metaboliet van desogestrel). Nuvaring® zou zich dus ten opzichte van de tweede generatie anticonceptiva net zo kunnen verhouden als de 3e-generatie OAC.

EVRA® een pleister met ethinylestradiol en norelgestromine. Volgens de produktinformatie gelden zowel een voorgeschiedenis van veneuze of arteriele trombose als aanwezigheid van risicofactoren of een erfelijke predispositie hiervoor als contraindicatie. Bij de waarschuwingen wordt opgemerkt dat niet bekend is hoe EVRA® zich op dit gebied verhoudt tot andere gecombineerde (orale) anticonceptiva. EVRA® moet beschouwd worden als een 3e-generatie anticonceptivum want de pleister bevat het progestativum norelgestromine (wordt in de lever omgezet in het actieve norgestrel). EVRA® zou zich dus ten opzichte van de tweede generatie anticonceptiva net zo kunnen verhouden als de 3e-generatie OAC.

1. <http://www.cbg-meb.nl/nl/nieuws/index.htm> nieuws & publicaties onder actueel 28 September 2001
2. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999;354:2036-40.
3. Middeldorp S, Rosing J, Bouma BN, Büller HR. Effecten van orale anticonceptiva van de tweede en de derde generatie op de hemostase. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:252-5.
4. <http://www.artsennet.nl/nhg/standaarden/M02/start.htm>
5. <http://www.artsennet.nl/nhg/standaarden/M02/add01.htm>
6. Kees van Grootheest and Tom Vrieling. Thromboembolism associated with the new contraceptive Yasmin. *BMJ* 2003;326 257
7. Produktinformatie Yasmin op <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/23827.PDF>
8. Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Saf.* 2004;27(13):1001-18.

Erfelijke factoren bij trombo-embolische aandoeningen

(noot 6 uit NHG-Standaard Hormonale anticonceptie M02)

Erfelijke factoren die bij het ontstaan van trombo-embolische aandoeningen een rol kunnen spelen, zijn de factor-V-Leiden-mutatie en deficiënties van proteïne C, proteïne S of antitrombine. Een mutatie van factor-V-Leiden komt het meest voor, namelijk bij 3 tot 5% van de algemene bevolking.¹ Deficiënties van proteïne C, proteïne S of antitrombine zijn daarentegen zeldzaam en worden slechts bij ongeveer 8% van de patiënten met een doorgemaakte veneuze trombo-embolie aangetroffen.²

Draagsters van de factor-V-Leiden-mutatie hebben een iets verhoogd risico op een veneuze trombo-embolie. De incidentie van diepe veneuze trombose bij draagsters is ongeveer 60 en bij niet-draagsters 10 per 100.000 vrouwen per jaar.³ Als draagsters de pil slikken, wordt het risico aanzienlijk groter; bij deze vrouwen bedraagt de incidentie van diepe veneuze trombose ongeveer 300 per 100.000 vrouwen per jaar. Bij een positieve familieanamnese voor trombo-embolische aandoeningen is de kans op een factor-V-Leiden-mutatie vergroot. Uit een onderzoek van Middeldorp et al. bleek dat bij eerstegraads familieleden van patiënten met een veneuze trombo-embolie én een factor-V-Leiden-mutatie de kans ongeveer 50% is dat zij zelf een factor-V-Leiden-mutatie hebben.⁴ De onderzoekers berekenden dat om drie gevallen van veneuze trombo-embolie te voorkomen, duizend vrouwen met een factor-V-Leiden-mutatie de pil moet worden ontraden, met alle risico's van dien, bijvoorbeeld zwangerschap (die op zichzelf ook een verhoogde kans op trombo-embolie geeft). Screening van vrouwen met familieleden met een veneuze trombo-embolie op een factor-V-Leiden-mutatie met het oog op het preventief voorschrijven van antistolling, achten zij niet zinvol, met uitzondering van families met een ongebruikelijke tendens tot recidiverende trombose op jonge leeftijd.

Uit overleg met diverse deskundigen is gebleken dat het aanvragen van onderzoek naar stollingsfactoren en de interpretatie van de uitslag hiervan dusdanig gecompliceerd is dat advies van een internist-hematoloog onontbeerlijk is. De beslissing tot het uitvoeren van aanvullend onderzoek naar stollingsfactordeficiënties kan dan ook het beste in overleg met een internist-hematoloog worden genomen. Mogelijk kan een uitzondering worden gemaakt bij patiënten van wie bekend is dat een factor-V-Leiden-mutatie in de familie voorkomt.

1. *Vandenbroucke JP, Van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? BMJ 1996;313:1127-30.*
2. *Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, Ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1990;323:1512-6.*
3. *Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994;344:1453-7.*
4. *Middeldorp S, Henkens CMA, Koopman MMW, Van Pampus ECM, Hamulyak K, Van der Meer J, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. Ann Intern Med 1998;128:15-20.*