

Veneuze trombo-embolische ziekte: oestrogeenbevattende anticonceptiva

1373

BMI: body mass index, DVT: diepe veneuze trombose, OAC: orale anticonceptiva, VTE: veneuze trombo-embolie, CTE: cerebrale trombo-embolie, EE: ethinylestradiol, trombofilie: neiging tot trombose, OR: odds ratio, BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

Bron	Bewijs	Effect
BMJ 2009;339:b2890.	studie n > 300.000	Gegevens in gezondheidsdatabases over de periode 1995-2005 werden geanalyseerd. De incidentie van een eerste episode van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, pulmonaire embolie of trombose van de poort- of nierader of de vena cava) bij niet-zwangere vrouwen zonder kanker of cardiovasculaire ziekten in de anamnese werd vergeleken tussen vrouwen die op dat moment hormonale anticonceptiva gebruikten (huidige gebruikers; 3,4 miljoen vrouwenjaren) en vrouwen die op dat moment geen hormonale anticonceptiva gebruikten (niet-gebruikers; voormalig gebruik in de studieperiode (2,3 miljoen vrouwenjaren) en geen gebruik in de studieperiode (4,8 miljoen vrouwenjaren)). De incidentie van veneuze trombo-embolie was hoger voor huidige gebruikers dan voor niet-gebruikers van hormonale anticonceptiva (6,29 versus 3,01 per 10.000 vrouwenjaren; RR = 2,83 (BI 2,65-3,01)). Het risico op veneuze trombo-embolie nam af met de duur van het gebruik van combipreparaten (RR = 4,17 (BI 3,73-4,66) gedurende het eerste jaar versus RR = 2,76 (2,53-3,02) na meer dan 4 jaar gebruik). Het risico op veneuze trombo-embolie nam af met 18% (BI 7-27%) bij verlaging van de oestrogeendosis van 30-40 µg naar 20 µg. Vergeleken met gebruik van levonorgestrel met een gelijke hoeveelheid oestrogeen nam het risico op veneuze trombo-embolie: - niet significant toe of af voor anticonceptiva met norethisteron - niet significant toe voor anticonceptiva met norgestimaat - toe voor anticonceptiva met desogestrel (RR = 1,82 (BI 1,49-2,22)) - toe voor anticonceptiva met gestodeen (RR = 1,86 (BI 1,59-2,18)) - toe voor anticonceptiva met drospirenon (RR = 1,64 (BI 1,27-2,10))
BMJ 2009;339:b2921.	studie n=1761	Case-controlstudie onder premenopauzale, niet-zwangere en niet recent bevallen vrouwen, waarbij 1524 casus met een eerste episode van diepe veneuze trombose of longembolie werden vergeleken met 1760 controles. Gebruikers van orale anticonceptiva op de indexdatum (1103 casus en 658 controles) werden vergeleken met niet-gebruikers op de indexdatum. Het risico op veneuze trombo-embolie was hoger voor huidige gebruikers dan voor niet-gebruikers van orale anticonceptiva (OR = 5,0 (BI 4,2-5,8)). Het gevonden risico was iets hoger na aanvullende correctie voor roken en BMI (OR = 5,4 (BI 4,5-6,4)) en voor de subgroep van vrouwen zonder veneuze trombose in de familie (OR = 5,8 (BI 4,7-7,2)). De verhoging van het risico op veneuze trombo-embolie door orale anticonceptiva neemt toe met de leeftijd (RR = 3,1 (BI 2,2-4,6) voor < 30 jaar; RR = 5,0 (BI 3,8-6,5) voor 30-40 jaar; RR = 5,8 (BI 4,6-7,3) voor 40-50 jaar). Eenfase- en driefasepillen gaven hetzelfde tromboserisico. Vergeleken met gebruik van combinatiepreparaten met levonorgestrel nam het risico op veneuze trombo-embolie: - niet significant toe voor combinatiepreparaten met drospirenon - niet-significant toe voor anticonceptiva met gestodeen - toe voor combinatiepreparaten met desogestrel (OR = 2,0 (BI 1,4-2,8)) Vergeleken met gebruik van derde-generatiepillen met gestodeen nam het risico op veneuze trombo-embolie niet significant toe voor derde-generatiepillen met desogestrel. Voor eenfasepillen was het tromboserisico hoger bij 50 dan bij 30 µg oestrogeen in combinatie met levonorgestrel, gestodeen of desogestrel (OR = 1,9 (BI

		1,1-3,4)) en in combinatie met levonorgestrel (OR = 2,2 (BI 1,3-3,7)). Voor 20 µg oestrogeen was het tromboserisico alleen significant lager dan voor 30 µg oestrogeen in combinatie met gestodeen (OR = 0,3 (BI 0,2-0,7)), niet in combinatie met levonorgestrel, desogestrel of voor de drie combinaties samen. Orale anticonceptiva verhoogden het risico op diepe veneuze trombose van het been het sterkst (OR = 6,6 (BI 5,4-8,0)), het risico op pulmonaire embolie minder (OR = 3,9 (BI 3,2-4,8)) en het risico op diepe veneuze trombose van de arm het minst (OR = 1,9 (BI 1,1-3,4)). De verhoging van het risico op veneuze trombo-embolie door orale anticonceptiva daalt gedurende het eerste jaar van het gebruik (OR = 12,6 (BI 7,1-22,4) gedurende de eerste 3 maanden; OR = 8,3 (BI 4,7-14,5) gedurende maand 3 t/m 6; OR = 7,5 (BI 4,7-12,2) gedurende maand 6 t/m 12; OR = 5,0-5,2 (BI 3,4-7,4) gedurende het tweede jaar, gedurende jaar 3 t/m 5 en bij gebruik langer dan 5 jaar).
Lancet 2000;355:2133-4.	studie n=42	De OR van VTE door OAC met levonorgestrel (n=3) is 5,1 (BI: 1,2-21,4), bij OAC met desogestrel of gestodeen (n=12) is de OR 14,9 (BI: 3,5-64) en bij OAC met cyproteron (n=2) is de OR 17,6 (BI: 2,7-113).
Thromb Haemost 1998;80:382-7.	studie n=158	104 patiënten ontwikkelden DVT tijdens OAC-gebruik. Uit deze case-control-studie bleek dat OAC invloed hebben op diverse stollingsfactoren (104 cases en 169 controles, waarvan 54 OAC gebruikten). Bij vrouwen met een doorgemaakt trombose zijn deze effecten meer uitgesproken en zijn daardoor gevoeliger voor het ontstaan van trombose. Vooral factor VII, antitrombine, n-APC-sr en proteïne C worden significant beïnvloed.
BMJ 1993;306:956-63.	studie n=307	116 (36,3%) van de patiënten met CTE gebruikte een OAC (42% 50 µg EE, 52% 20-40 µg EE, 6% OAC met alleen progestagenen), versus 191 (16%) van de controles. De OR van OAC voor CTE is 3,0 (BI 2,3-3,9) t.o.v. niet-gebruiksters. Voor OAC met 50 µg EE is de OR 2,9 (BI: 1,6-5,4), voor 30-40 µg EE is de OR: 1,8 (BI: 1,1-2,9), en voor OAC met alleen progestagenen 0,9 (BI 0,4-2,4, niet significant). Leefijd en gebruiksduur beïnvloedde de OR's niet.
Semin Thromb Hemost 1998;24:33-9.	review	Vrouwen met erfelijk of niet erfelijke trombofilie hebben een verhoogd risico op het ontstaan van VTE door OAC. Het risico voor vrouwen met heterozygoot factor V Leiden wordt geschat op 28-50 per 10.000 vrouwenjaren vergeleken met een risico van 2-5 per 10.000 jaren voor vrouwen zonder trombofilie.
Martinelli I et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood 2016;127: 1417-25.	studie n=306	Studie waarbij een cohort van twee openlabel-studies werd gebruikt om de incidentie van VTE te vergelijken bij 1888 vrouwen met en zonder hormonale anticonceptie die antitrombotica (rivaroxaban, enoxaparine of een cumarine) gebruikten. - incidentie VTE bij vrouwen met oestrogeenbevattende therapie: 3,7%/jaar (95% BI: 1,0-9,4) - incidentie VTE bij vrouwen zonder hormonale anticonceptie: 4,7%/jaar (95% BI: 3,3-6,4) - gecorrigeerde HR: 0,56 (95% BI: 0,23-1,39) De pre- of postmenopauzale status van de vrouwen en daarmee de indicatie voor hormonale therapie, was niet gedocumenteerd.
SPC, alle oestrogeen-bevattende anticonceptiva*		<u>CI</u> : (anamnetisch) veneuze trombose, al dan niet gepaard gaande met longembolie. (Anamnetisch) occlusieve arteriële aandoeningen (zoals CVA en hartinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris of TIA). Aanwezigheid van risicofactoren voor ontstaan van arteriële trombose. Al dan niet erfelijke predispositie voor veneuze of arteriële trombose.

*Cilest, Evra, Femodeen, Lovette, Marvelon, Mercilon, Microgynon, Ministat, Minulet, Modicon, Neocon, Nuvaring, Qlaira, Stediril, Trignonon, Trinordiol, Trinovum, Yasmin, Yaz, Zoely.

Opmerkingen:

- Werkgroepvergadering 25-10-2021: Op basis van de NIV-richtlijn Antitrombotisch beleid (april 2016) heeft de werkgroep besloten dat in de adviestekst een uitzondering kan worden gemaakt voor vrouwen met een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolische ziekte die een therapeutische dosis antistolling gebruiken.
- De ethinylestradiol/cyproteron-pillen zijn opgenomen bij "Veneuze trombo-embolische ziekte: cyproteron" (CI-nummer: 1370).

- Clin Appl Thromb Hemost 2000;6:162-8. 36 van de 44 patiënten met VTE en 8 patiënten met een infarct werden onderzocht op aanwezigheid van andere risicofactoren naast OAC-gebruik. Risicofactoren die van invloed waren: aanwezigheid van factor V Leiden (19%), protrombine G20210A mutatie (17%) en proteïne-S-deficiëntie (5,5%), combinatie van bovenstaande stollingsstoornissen (11%). Leeftijd, duur van OAC-gebruik en 2^e of 3^e-generatie OAC gaven geen verhoogd risico.
- Informatorium Medicamentorum 2012 (inleidende tekst hormonale anticonceptiva):

CI: Anamnese van spontaan opgetreden veneuze trombo-embolische aandoeningen. Stollingsfactor-deficiëntie of een andere predispositie voor trombose.

Bij veneuze trombose die wordt behandeld met anticoagulantia is goede anticonceptie belangrijk vanwege teratogeniteit van cumarinederivaten in de eerste 3 maanden van de zwangerschap; hierbij wordt echter gebruik van orale anticonceptiva ontraden.

Bw: In een aantal observationele studies is gevonden dat het risico op veneuze trombose bij anticonceptiva van de derde generatie met de progestagenen desogestrel en gestodeen 1.5-2 maal zo hoog is (30-40 gevallen per 100.000 vrouwen) als bij anticonceptiva die levonorgestrel als progestageen bevatten (ong. 20 gevallen per 100.000 vrouwen). De spontane incidentie van veneuze trombose is 5-10 per 100.000 vrouwen. Bij gebruik van een combinatiepil met als progestageen cyproteron ligt het risico op veneuze trombose in dezelfde orde van grootte als bij desogestrelbevattende orale anticonceptiva. Bij drospirenon is een 2-3x zo hoog risico als bij levonorgestrel gevonden. Bij norgestimaat lijkt het risico vergelijkbaar te zijn met levonorgestrel. Bij gebruik van de combinatiepleister met als progestageen norelgestromine is ten opzichte van levonorgestrelbevattende orale anticonceptiva een 1.4x zo hoog risico op veneuze trombose gevonden. Bij gebruik van een combinatiepil met als progestageen diënogest is het risico op veneuze trombose nog niet bekend. Anticonceptiva met alleen een progestageen, inclusief de oestrogeenvrije pil met desogestrel, hebben geen duidelijk verhoogd risico op veneuze trombose.

Het risico en ook het verschil in risico is het hoogst bij jonge vrouwen die sinds kort de pil gebruiken; bij hen is het risico op veneuze trombose in het eerste jaar bij gebruik van een pil met desogestrel of gestodeen ong. 3x zo hoog als bij gebruik van een pil met levonorgestrel.
- NHG-Standaard Anticonceptie, december 2011:

Combinatiepreparaten moeten worden ontraden bij een doorgemaakte diepe veneuze trombose of longembolie en bij trombofilie. Er zijn enkele aanwijzingen dat het risico op veneuze trombose bij gebruik van de pleister of vaginale ring vergelijkbaar is met dat van een derdegeneratiepil. De Nederlandse richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose adviseert om na een doorgemaakte trombose een methode met alleen progestageen (hemostaseonderzoek toont bij de methode met alleen progestageen geen daling van proteïne-S en de verworven APC-resistentie, zoals wel bij combinatiepillen) of een koperspiraal te overwegen. Het hormoonspiraal met levonorgestrel verhoogt het risico op trombose niet en de pil met alleen progestageen lijkt het risico op veneuze of arteriële complicaties niet te verhogen. Bij een actuele veneuze trombo-embolische aandoening ontraadt de NHG-Standaard methoden met alleen progestagenen (prikpil, implantatiestaafje, pil, hormoonspiraal). Het WHO-MEC-advies, 2009 luidt als volgt: bij een bekende trombofilie geen combinatiepil gebruiken, wel een koperspiraal of een methode met alleen progestageen (geen prikpil). Als er nog sprake is van een trombose wordt de combinatiepil ook ontraden en wordt geadviseerd terughoudend te zijn met een methode met alleen progestageen maar deze methoden worden niet ontraden. Een koperspiraal is niet gecontraïndiceerd.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2009:

Oestrogeenbevattende anticonceptiva moeten niet worden gebruikt bij een doorgemaakte diepe veneuze trombose of longembolie (DVT/LE). Tevens moeten ze niet worden gebruikt bij acute DVT/LE en bij patiënten met DVT/LE die zijn ingesteld op anticoagulantia. Bij oppervlakkige trombose kunnen oestrogeenbevattende anticonceptiva altijd (bij spataderen) of gewoonlijk (bij oppervlakkige tromboflebitis) worden gebruikt.

Anticonceptiva met alleen progestageen kunnen gewoonlijk worden gebruikt bij een doorgemaakte DVT/LE en bij patiënten met DVT/LE die zijn ingesteld op anticoagulantia. Bij acute DVT/LE dienen ze alleen te worden gebruikt indien geschiktere alternatieven niet beschikbaar of acceptabel zijn. Er zijn geen directe gegevens over het gebruik van deze anticonceptiva bij patiënten met DVT/LE die zijn ingesteld op anticoagulantia. Hoewel gegevens over het tromboserisico door deze anticonceptiva bij gezonde vrouwen inconsistent zijn, is een eventueel risico in ieder geval veel kleiner dan bij oestrogeenbevattende anticonceptiva. Er is beperkt bewijs dat de prikpil bij vrouwen op chronische anticoagulatietherapie geen significant risico op hematomen op de injectieplaats of verhoogd risico op zware of onregelmatige bloedingen oplevert. Gebruik van de prikpil door vrouwen op anticoagulatietherapie kan gunstig zijn bij hemoragische ovariumcysten in de anamnese. Er is beperkt bewijs dat

inbrengen van de hormoonspiraal geen belangrijk bloedingsrisico oplevert bij vrouwen op chronische anticoagulantetherapie.

Een koperspiraal kan altijd worden gebruikt bij zowel doorgemaakte als acute DVT/LE.

Risicofactoren	Trombose in de familieanamnese, trombofilie, maligniteit, zwangerschap en kraamperiode, immobiliteit, adipositas en roken (projectgroep).
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	11-10-2016