

Veneuze trombo-embolische ziekte: anticonceptiva met alleen progestageen (excl. de prikpil) 3246

BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, DVT: diep veneuze trombose, IUD: intra-uterine device, OR: odds ratio, tromboflebitis: afsluiting door trombus met ontsteking van de vaatwand, RR: relatief risico, VTE: veneuze trombo-embolie.

Bron	Bewijs	Effect
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:2297-300.	studie n=64	Case-controlstudie onder premenopauzale, niet-zwangere en niet recent bevallen vrouwen, waarbij 446 casus met een eerste episode van diepe veneuze trombose of longembolie werden vergeleken met 1146 controles. Gebruikers van niet-orale anticonceptiva (23 casus en 41 controles) werden vergeleken met niet-gebruikers. Het risico op veneuze trombo-embolie was niet significant verlaagd voor gebruikers van de hormoonspiraal met levonorgestrel (n=29). Het risico op veneuze trombo-embolie was verhoogd voor gebruikers van de prikpil met medroxyprogesteron (n=35; OR = 3,6 (BI 1,8-7,1) na correctie voor leeftijd en OR = 3,0 (BI 1,2-7,5) na aanvullende correctie voor roken, BMI en aanwezigheid van diepe veneuze trombose in de familie).
BMJ 2009;339:b2890.	studie n > 16.000	Gegevens in gezondheidsdatabases over de periode 1995-2005 werden geanalyseerd. De incidentie van een eerste episode van veneuze trombo-embolie (diep 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 vrouwjaren) en vrouwen die op dat moment geen hormonale anticonceptiva gebruikten (niet-gebruikers; voormalig gebruik in de studieperiode (2,3 miljoen vrouwjaren) en geen gebruik in de studieperiode (4,8 miljoen vrouwjaren)). Voor pillen met levonorgestrel of norethisteron waren gegevens beschikbaar van 65.820 vrouwjaren, voor desogestrelpillen 9.044 vrouwjaren, voor de hormoonspiraal met levonorgestrel 101.351 vrouwjaren en voor de combinatiepil van levonorgestrel met 20-40 µg oestrogeen 367.408 vrouwjaren. Het risico op veneuze trombo-embolie verschilde niet significant tussen niet-gebruikers en huidige gebruikers van pillen met levonorgestrel of norethisteron, huidige gebruikers van desogestrelpillen en huidige gebruikers van de hormoonspiraal met levonorgestrel. Voor de combinatiepil van levonorgestrel met 20-40 µg oestrogeen werd wel een verhoging van het risico op veneuze trombo-embolie gevonden (RR = 2,02; BI 1,75-2,34)).
Lancet 1999;354:1610-1.	studie n=324	In een case-controlstudie werden patiënten met een eerste diagnose van idiopathische VTE (DVT of pulmonaire embolie) vergeleken met patiënten zonder VTE. Gegevens waren afkomstig van een huisartsenregistratie. Zowel cases (n=49) als controles (n=275) hadden ten minste een maal progestagenen voorgeschreven gekregen in de studieperiode van 3 jaar en 9 maanden en hadden geen ziekte gehad die het risico op VTE verhoogt. Hormoongebruik werd gedefinieerd als hormoongebruik op de datum van VTE van de casus, zwangerschap als zwangerschap of recente zwangerschap op deze datum. - Anticonceptiva met alleen progestagenen verhoogden het risico op VTE niet significant. - Orale anticonceptiva met oestrogeen en levonorgestrel verhoogden het risico op VTE niet significant. - Zwangerschap verhoogde het risico op VTE (RR = 12,9; BI 4,6-36,4).
Arch Intern Med 2004;164:1965-76.	review	Studies in vrouwen zonder doorgemaakte trombose en zonder bekende erfelijke hypercoagulatie-aandoening: - In geen van de 7 case-controlstudies die het VTE-risico van anticonceptiepillen met alleen progesteron bestudeerden, werd een significante verhoging gevonden. Hetzelfde geldt voor de enige studie die het

		VTE-risico bepaalde voor injecteerbare anticonceptiva met alleen progesteron. Studies in vrouwen met erfelijke hypercoagulatie-aandoeningen: - Bij vrouwen met erfelijke hypercoagulatie-aandoeningen lijkt ook het zwangerschapsgelateerde VTE-risico sterk verhoogd. De auteurs concluderen dat er beperkte gegevens uit observationele studies zijn, die suggereren dat anticonceptiva met alleen progestagenen geassocieerd zijn met een lager risico op VTE dan anticonceptiva met oestrogeen en progestageen, maar dat de twee types anticonceptiva nooit direct vergeleken zijn. Hoewel anticonceptiva met alleen progestagenen een veiliger optie lijken voor effectieve hormonale anticonceptie bij vrouwen met een bekende erfelijke hypercoagulatie-aandoening of een doorgemaakte VTE, is de veiligheid van deze anticonceptiva bij deze vrouwen onbekend.
SPC Mirena (levonorgestrel) 15-01-2010 e.a.*		<u>CI</u>: actieve tromboflebitis of trombo-embolische processen. <u>Waarschuwing</u>: Epidemiologisch onderzoek heeft het gebruik van combinatie-OAC's in verband gebracht met een verhoogde incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE, diepe veneuze trombose en longembolie). Hoewel de klinische relevantie van deze bevinding met betrekking tot het gebruik van levonorgestrel onbekend is, dient Mirena te worden verwijderd bij vrouwen die een actief veneuze trombo-embolische aandoening ontwikkelen. Bij vrouwen die langdurig immobilisatie ondergaan ten gevolge van chirurgie of ziekte moet eveneens worden overwogen het gebruik van Mirena te staken. Vrouwen met trombo-embolische aandoeningen in de anamnese dienen op de mogelijkheid van een recidief te worden gewezen.

* SPC's Cerazette (desogestrel) 31-01-08, Implanon (etonogestrel) 22-04-10 en Exluton (lynestrenol) 26-11-09.

Opmerkingen:

- CBO-Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose, 2009:
 - Aanbevelingen:

Na een eerder doorgemaakte trombose kan worden overwogen spiraalanticonceptie, een progesteronhoudende spiraal of progestageen-alleen-anticonceptie te gebruiken. (graad 2C volgens ACCP-gradering). De combinatiepil wordt ontraden in deze situatie. (graad 1C+ volgens ACCP-gradering)
 - Inleidende tekst:

Door hogere zwangerschapscijfers met het bijkomende hogere risico op VTE zou het adviseren van onveiligere anticonceptiemethoden zoals het condoom uiteindelijk meer gevallen van trombose tot gevolg kunnen hebben. Hoewel het niet zeker is dat progesteron-alleen geen veneuze trombo-embolie veroorzaakt, is de progesteronhoudende spiraal even betrouwbaar in het voorkómen van zwangerschap, maar minder risicovol voor trombose en andere hart- en vaatziekten dan de orale combinatiepil.
- NHG-Standaard Anticonceptie, december 2011: 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 worden methoden met alleen progestagenen (prikpil, implantatiestaafje, pil, hormoonspiraal) ontraden. 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:

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 anticoagulantetherapie geen significant risico op hematomen op de injectieplaats of verhoogd risico op zware of onregelmatige bloedingen oplevert. Gebruik van de prikpil door vrouwen op anticoagulantetherapie kan gunstig zijn bij hemoragische ovariumcysten in de anamnese. Er is beperkt bewijs dat aanbrengen van de hormoonspiraal geen belangrijk bloedingsrisico oplevert bij vrouwen op chronische anticoagulantetherapie.

- Projectgroep: De projectgroep besluit tot een ja/nee-bewaking voor anticonceptiva met alleen progestageen anders dan de prikpil. De prikpil met medroxyprogesteron wordt uitgesloten, omdat deze een verhoogd tromboserisico geeft (Van Hylckema et al., 2010).
De prikpil is opgenomen in bewaking 1378 Veneuze trombo-embolische ziekte: progestagenen.

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

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Nee	22-05-2012