

Veneuze trombo-embolie: Norethisteron/lynestrenol

Afkorting:

(a)OR = (adjusted) odds ratio

CVST = cerebrale venus sinus trombose

DVT = diepveneuze trombose

PE = pulmonale embolie

RR = relatieve risico

VTE = veneuze trombo-embolie

95%-CI = 95% betrouwbaarheidsinterval

Datum literatuursearch: 13-03-2024

CONCLUSIE

Bewaken.

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van norethisteron het risico op veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) verhoogt. Sundström et al. vond een verhoogd risico op VTE bij patiënten die norethisteron gebruikten vanwege menorrhagie. Het is echter belangrijk op te merken dat menorrhagie zelf mogelijk een risicofactor is voor VTE, waardoor de waargenomen associatie tussen VTE en norethisteron deels kan worden verklaard door confounding door indicatie. Volgens Cockrum et al. is het risico op VTE alleen verhoogd bij hogere doseringen, terwijl bij lagere doseringen (tot ongeveer 0,7 mg) juist een verlaagd VTE-risico werd gevonden. Het is echter belangrijk op te merken dat in deze studie niet werd gekeken naar een voorgeschiedenis van VTE.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Combinatiepreparaten met norethisteron worden al bewaakt bij de contra-indicatie VTE omdat deze preparaten oestrogenen bevatten. Dit rapport geldt dus alleen voor monopreparaten norethisteron en lynestrenol. Lynestrenol is de prodrug van norethisteron. Volgens Odland et al. is 5 mg norethisteron gelijk aan 5 mg lynestrenol [1].

De oestrogene eigenschappen van norethisteron kunnen mogelijk de gevonden associatie met VTE verklaren. Norethisteron wordt in de lever in aanzienlijke hoeveelheden omgezet in ethinylestradiol, wat ook oestrogene effecten veroorzaakt. Bij een dagelijkse dosering van ten minste 5 mg oraal norethisteron wordt een hoeveelheid ethinylestradiol bereikt die vergelijkbaar is met die in de anticonceptiepil. (SPC, norethisteron)

[1] Odland V, Weiner E, Victor A, et al. Plasma levels of norethindrone after single oral dose administration of norethindrone and lynestrenol. Clin Endocrinol 1979; 10:29-38.

PICO

P(atient)	Patiënt met (historie van) VTE
I(ntervention)	Norethisteron / lynestrenol
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Optreden van VTE

PUBMED: ("Norethindrone"[Mesh] OR Norethindrone OR Norethisterone OR "Lynestrenol"[Mesh] OR Lynestrenol) AND ("Pulmonary Embolism"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism"[Mesh] OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "pulmonary embolism" OR "venous thromboembolism" OR "venous thrombosis"). Human filter

EMBASE: ('norethisterone acetate'/mj OR 'norethisterone'/mj OR 'norethisterone derivative'/mj OR norethisterone:ti,ab OR 'norethindrone'/mj OR 'lynestrenol'/mj) AND ('pulmonary embolism':ti,ab OR

'venous thromboembolism'/mj OR 'vein thrombosis'/mj OR 'venous thromboembolism':ti,ab OR 'venous thrombosis':ti,ab OR 'deep vein thrombosis'/mj OR 'deep vein thrombosis':ti,ab)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van norethisteron op het ontstaan van veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE).

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. BJOG. 2009 Jan;116(1):91-7. Nested case-control studie	• Case-controlestudie naar de associatie tussen gebruik van tranexaminezuur, mefenaminezuur of norethisteron, en een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) bij vrouwen met menorrhagie in de vruchtbare leeftijd. • Vrouwen tussen 15-49 jaar met de diagnose menorrhagie werden geïnccludeerd*. Data was afkomstig van een geanonimiseerde huisartsendatabase (GPRD). Casus waren vrouwen (n=134) die tussen 1992 en 1998 de diagnose pulmonale (PE)(n=52) of diepveneuze trombose (DVT)(n=82) kregen. De indexdatum was de datum waarop de eerste VTE symptomen hadden plaatsgevonden. Vrouwen met bekende risicofactoren voor VTE werden geëxcludeerd. • De vrouwen in de casegroep werden op basis van geboortjaar, huisartspraktijk en indexdatum gematcht aan gemiddeld 4 vrouwen in de controlegroep (n=552). De controles waren vrouwen die willekeurig uit de database waren geselecteerd (zonder DVT / PE diagnose) en waarbij dezelfde exclusiecriteria als bij de cases werd toegepast. • Blootstelling aan behandeling voor menorrhagie was een voorschrift voor tranexaminezuur, mefenaminezuur of norethisteron in de 90 dagen voor de indexdatum. Confounders waren o.a. fibroom, anemie (proxy voor ernstige menorrhagie), roken en BMI. Resultaten • 23 cases (van de 134) en 33 controles (van de 552) waren blootgesteld aan tranexaminezuur, mefenaminezuur of norethisteron. Er was geen sprake van gelijktijdig gebruik van deze middelen. Er waren 10 casus en 17 controles die norethisteron gebruikten. • Norethisteron was geassocieerd met een verhoogd risico op VTE (adjusted OR (aOR) 2.41 [95% CI 1.00–5.78]). Ook anemie binnen 14 dagen voor of na een registratie van menorrhagie was met VTE (aOR 2.23 [95% CI 1.02–4.86]). Opmerkingen auteurs • De auteurs suggereren dat er sprake kan zijn van misclassificatiebias (van ziekte en/of uitkomsten) vanwege het gebrek aan informatie over daadwerkelijk gebruik. Dit kan mogelijk leiden tot een onderschatting van de resultaten. • Het verhoogde risico op VTE dat werd waargenomen bij anemie suggereert dat menorrhagie een protrombotische aandoening zou kunnen zijn; mogelijk is menorrhagie zelf een risicofactor voor VTE en kan de waargenomen associatie tussen VTE en norethisteron deels worden verklaard door <i>confounding by indication</i>. Opmerkingen KNMP • Dosering en behandelduur van norethisteron en gebruik van andere co-medicatie is onbekend. Onduidelijk is of de vrouwen kortdurend of langdurig waren blootgesteld aan norethisteron. • De gemiddelde leeftijd van de casus lag rond 41 jaar. De controles werden gematcht op leeftijd. De gemiddelde leeftijd

	van het cohort lag dus relatief hoog, gezien het feit dat vrouwen met een leeftijd van 15-49 werden geïnccludeerd.
Cockrum RH, Soo J, Ham SA, Cohen KS, Snow SG. Association of Progestogens and Venous Thromboembolism Among Women of Reproductive Age. <i>Obstet Gynecol.</i> 2022 Sep 1;140(3):477-487. Nested case-control studie	Studie naar de associaties tussen het gebruik van progestagenen (medroxyprogesteronacetaat (depot); norethindronacetaat (oraal); medroxyprogesteronacetaat (oraal); progesteron (oraal); etonorgestrel (implantaat); norethindron (oraal); levonorgestrel (IUD) en incidentie van acute VTE bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. <i>Studiepopulatie</i> Vrouwen tussen 15-49 jaar werden geïnccludeerd. De casegroep (n=21.405) bestond uit vrouwen die tussen 2010 en oktober 2018 een acute VTE (DVT, PE of beiden) hadden doorgemaakt. Vrouwen uit de casegroep werden op basis van geboortjaar en indexdatum (opnamedatum of datum van poliklinische afspraak) gematcht aan 5 vrouwen in de controlegroep (n=107.025)(vrouwen zonder acute VTE of anticoagulantia gebruik voor indexdatum). Exclusiecriteria waren niet-kwalificerende VTE-diagnoses eerder gebruik van anticoagulantia, aandoeningen waarvoor hoge progestageendoseringen werden gegeven gebruik van megesterolacetaat binnen 1 jaar voor indexdatum, zwangere en postpartumvrouwen, oestrogeenbevattende medicatie binnen 84 dagen voor indexdatum; recent/eerder gebruik van 2 of meer progestagenen. <i>Uitkomstmaten</i> • Primaire uitkomstmaat was de kans (aOR) op incidentele acute VTE bij huidige gebruikers in vergelijking met niet-huidige gebruikers van progestagenen. Schattingen van het absolute risico op VTE werden berekend als het aantal extra VTE's per 10.000 blootgestelde vrouwen aan beide uiteinden van de vruchtbare leeftijdsgroep voor alle associaties met een aOR $\geq 2,0$. • In de tweede analyse is individueel naar de invloed van dosering en behandelduur van de progestagenen gekeken. Resultaten • Gemiddelde dosering was 0,34 mg/dag voor norethindron (n=966) en 4,68 mg/dag voor norethindronacetaat (n=244) • Huidig gebruik van oraal norethindronacetaat in hoge doseringen was significant geassocieerd met een verhoogde kans op VTE vergeleken met niet-gebruik (aOR 3,00; 99% CI 2,17-4,15). Per dosering was dit: ○ Lage dosering (<2,5 mg/dag): aOR 2,27; 99% CI 1,04-4,97 ○ Standaarddosering (2,5- <10 mg/dag): aOR 2,78; 99% CI 1,69-4,57 ○ Hoge dosering (≥ 10 mg/dag): aOR 2,76; 99% CI 0,98-7,81 • Huidig gebruik van een lagere dosering oraal norethindron was significant geassocieerd met verlaagde kans op VTE, vergeleken met niet-gebruik (aOR 0,57; 99% CI 0,46-0,71). Per dosering was dit: ○ Lage dosering (<0,175 mg/dag): aOR 0,50; 99% CI 0,22-1,12 ○ Standaarddosering (0,175- <0,7 mg/dag): aOR 0,58; 99% CI 0,44-0,77 ○ Hoge dosering ($\geq 0,7$ mg/dag): aOR 0,31; 99% CI 0,02-4,38 • Oraal ethindronacetaat was bij vrouwen 20-24 jaar geassocieerd met 7 (3-13) extra VTE's per 10.000 blootgestelde vrouwen,.

	• Oraal ethindronacetaat was bij vrouwen 45-49 jaar geassocieerd met 12 (6-22) extra VTE's per 10.000 blootgestelde vrouwen. • Verhoogde kans op VTE nam recht evenredig toe met de stijgende doses van oraal norethindronacetaat; voor elke toename van 2.5 mg/dag in oraal norethindronacetaat was er een stijging van 22% (aOR 1,22; 99% CI 1,05–1,41). Opmerkingen auteurs • Resultaten van de gevoeligheidsanalyses bevestigden dat de belangrijkste conclusies van het onderzoek robuust waren, zelfs wanneer rekening werd gehouden met mogelijke vertekeningen als gevolg van misclassificatiebias. • De reden of indicatie voor het gebruik van progestagenen was niet vastgesteld. Hierdoor geven de gevonden associaties een mogelijk vertekend beeld. • Aangezien progestagenen vaak worden voorgeschreven aan vrouwen met VTE-risicofactoren (vanwege CI voor oestrogenen), kunnen de gevonden verbanden voor bepaalde progestagenen na correctie voor bekende versturende factoren mogelijk nog zijn overschat. Opmerkingen KNMP • Norethindron is een synoniem van norethisteron. [zie KNMP Kennisbank, Informatorium Medicamentorum; Norethisteron] • Het is niet duidelijk vanaf welke dosering norethindronacetaat wordt geassocieerd met een verhoogd VTE-risico (alleen "<2,5 mg/dag" wordt genoemd). • Het is niet duidelijk tot welke dosering norethindron is geassocieerd met een verlaagd VTE-risico (alleen "≥0,7 mg/dag" wordt genoemd). • Gemiddelde behandelduur van norethindron(acetaat) is onbekend.
Al Abdulhai SA, El-Ali MW, El-Dahshan Mel-S. Bleeding and thrombosis in a patient with primary antiphospholipid syndrome using norethisterone: a case report. J Med Case Rep. 2015 Apr 22;9:87. Case report	Een 35-jarige vrouw had gedurende 15 dagen norethisteron (5 mg 2-3x per dag) gebruikt voor het uitstellen van de menstruatie tijdens haar vakantie. Drie dagen na aankomst op de vakantiebestemming kreeg ze buikpijn en ernstige menorrhagie, waarna ze haar vakantie onderbrak en thuis naar het ziekenhuis ging. Ze was 5 jaar daarvoor gediagnosticeerd met het antifosfolipidensyndroom en heeft een voorgeschiedenis van meerdere miskramen en twee maal een DVT in de onderste ledematen. Resultaten Tijdens de ziekenhuisopname ontwikkelde ze trombocytopenie en werd een uitgebreide trombose van de onderste vena cava en bilaterale trombose van de gemeenschappelijke iliacale aders ontdekt. Opmerkingen auteurs • Gebruik van norethisteron bij patiënten met een verhoogd risico op DVT moet worden vermeden. • Volgens de auteurs speelde de vliegtuigreis geen rol in het ontstaan van een DVT, omdat de vlucht kort duurde (2 uur) en de INR-waarden nauw werden gemonitord. Opmerkingen KNMP

	• Patiënten met het antifosfolipidensyndroom hebben een verhoogd risico op herhaalde trombotische episodes. • De vrouw gebruikte voor opname geen antistollingsmedicatie. • Norethisteron is zonder recept, op eigen initiatief verkregen.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-behandelrichtlijn Menstruatie-uitstel, augustus 2016	<u>Progestagenen als anticonceptiva</u> De progestagenen die gebruikt worden voor anticonceptie zijn wel onderzocht, maar verschillen van de dosering voor uitstel van de menstruatie. Een lage dosering progestageen (desogestrel 75 microg, levonogestrel 30 microg, norethisteron 350 microg) geeft geen verhoogd risico op trombose (zie NHG-Standaard Anticonceptie), terwijl een intramusculaire toediening van een hoge dosering progestageen (medroxyprogesteron 150 mg) wel een verhoogd risico op trombose geeft (zie NHG-Standaard Anticonceptie). Alhoewel de bovenstaande onderzoeken niet een-op-een vergelijkbaar zijn met de dosering progestageen die voor uitstel van de menstruatie wordt gegeven, zijn ze bij gebrek aan ander onderzoek wel meegenomen in de overweging. Het voorschrijven van een progestageen voor de indicatie 'uitstel menstruatie' wordt veilig geacht op basis van de wettelijke registratie, de ervaring en de korte duur van gebruik

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Primolut (norethisteron) 5 mg tabletten [datum laatste wijziging onbekend]	4.3 Contra-indicatie • Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diepe veneuze trombose, longembolie) • Een hoog risico op veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4) • Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipine-antilichamen, lupus anticoagulans) 4.4 Bijzondere waarschuwing en voorzorgen bij gebruik <i>Additionele waarschuwingen gebaseerd op de partiële metabolisering van norethisteron tot ethinylestradiol:</i> Na orale toediening wordt norethisteron gedeeltelijk gemetaboliseerd tot ethinylestradiol resulterend in een equivalente dosis van ongeveer 20 µg ethinylestradiol per 5 mg oraal toegediend norethisteron (zie rubriek 5.2). Als gevolg van de gedeeltelijke omzetting van norethisteron tot ethinylestradiol kan verwacht worden dat toediening van Primolut N resulteert in vergelijkbare farmacologische effecten zoals waargenomen bij gecombineerde orale anticonceptiva (combinatie-OAC's). Er wordt daarom gewaarschuwd voor: • Circulatiestoornissen (veneuze trombo-embolie (VTE)) • Tumoren (cervixcarcinoom, borstkanker) • Andere aandoeningen (waaronder hypertriglyceridemie, angio-oedeem, pancreatitis, hypertensie) • Verhoogde ALAT-waarden

SPC Orgametril (lynestrenol, prodrug van norethisteron) 5 mg tabletten [06-03-2018]	4.3 Contra-indicatie Actieve veneuze trombo-embolische aandoening. 4.4 Bijzondere waarschuwing en voorzorgen bij gebruik Epidemiologisch onderzoek heeft het gebruik van progestagenen in combinatie met oestrogenen in verband gebracht met een verhoogde incidentie van veneuze trombo-embolieën (VTE, diepveneuze trombose en longembolie). Hoewel de klinische relevantie van deze bevinding met betrekking tot het gebruik van lynestrenol in afwezigheid van een oestrogeen component onbekend is, dient het gebruik van Orgametril te worden gestaakt bij vrouwen die een actief veneuze trombo-embolische aandoening ontwikkelen. Bij vrouwen die langdurige immobilisatie ondergaan ten gevolge van chirurgie of ziekte moet eveneens overwogen worden om het gebruik van Orgametril te staken. Vrouwen met trombo-embolische aandoeningen in de anamnese dienen op de mogelijkheid van een recidief te worden gewezen.
--	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	08-11-2024