

Onrust rond de pil

Pleidooi voor een conservatief voorschrijfbeleid

Eind 1995 was er veel ophef over de mogelijk verhoogde kans op veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose of longembolie) bij gebruiksters van gestodeen of desogestrel bevattende orale anticonceptiva (derde-generatie OAC) in vergelijking met tweede-generatie OAC.* De ophef ontstond voordat de betreffende onderzoeken gepubliceerd waren. De derde-generatie OAC werden destijds op de markt gebracht omdat ze een gunstig effect zouden hebben op de vet- en koolhydraatstofwisseling. Verondersteld werd dat dit zou leiden tot minder myocardinfarcten en CVA's. Bewezen was dit echter niet.¹

In een eerdere publikatie in *Huisarts en Wetenschap* is al aandacht besteed aan de onrust rond de pil.² Omdat de onderzoeksgegevens toen niet beschikbaar waren, kon nog geen definitief oordeel geformuleerd worden. Nu dit wel het geval is, is het tijd om tot een gewogen oordeel te komen.³⁻⁸

De volgende vragen komen hieronder aan de orde:

- Verminderen desogestrel of gestodeen bevattende OAC de kans op een myocardinfarct of CVA in vergelijking met tweede-generatie OAC?
- Geven desogestrel of gestodeen bevattende OAC een verhoogde kans op veneuze trombo-embolieën in vergelijking met tweede-generatie OAC?
- Zo ja, beïnvloeden factoren als duur van gebruik, leeftijd, roken of gewicht deze kans?
- Wat zijn de consequenties hiervan voor de dagelijkse praktijk?

De kans op myocardinfarcten of CVA's is onderzocht in twee case-control studies (tabel 1).^{3,4} In geen van beide onderzoeken werd een significant verschil tussen tweede- en derde-generatie OAC gevonden. De andere recent gepubliceerde onderzoeken laten geen conclusies toe over de kans op een myocardinfarct of een CVA.⁵⁻⁸ Het mogelijk effect van derde-generatie OAC op de incidentie van CVA's en myocardinfarcten blijft hiermee onbewezen; nader onderzoek bij ongeselecteerde vrouwen zal moeilijk te realiseren zijn, gezien de ontstane commotie en het terughoudende advies.^{9,10}

De kans op veneuze trombo-embolieën is onderzocht in vijf onderzoeken;^{3,5-8} vier daarvan vergeleken tweede- en derde-generatie OAC (tabel 2).^{3,6-8}

In een WHO-onderzoek, dat de bekende verhoogde kans op veneuze trombo-embolieën bij gebruiksters van OAC bevestigde, werd bij toeval een extra verhoogd risico gevonden bij vrouwen die desogestrel of gestodeen bevattende OAC gebruikten.⁵ Farley *et al.* bespreken deze groep in een afzonderlijke publikatie.⁶ Zij vergeleken deze

Geijer RMM. Onrust rond de pil. Pleidooi voor een conservatief voorschrijfbeleid [Commentaar]. *Huisarts Wet* 1996; 39(3): 110-2.

groep niet alleen met de oorspronkelijke controles uit de tweede lijn, maar ook met controles uit de eerste lijn in het gebied rond Oxford. De kans op veneuze trombo-embolieën was bij desogestrel of gestodeen bevattende OAC tweemaal zo hoog als bij levonorgestrel bevattende OAC, wanneer werd vergeleken met de controles uit de tweede lijn. Als alleen naar de gevallen in de regio Oxford (68 procent van totaal) en de controles uit de eerste lijn in hetzelfde gebied werd gekeken, was het verschil echter niet significant. De auteurs merken hierbij op dat de eerstelijns controlegroep incompleet was en dat ziekenhuiscontroles de voorkeur verdienden vanwege de betere vergelijkbaarheid.

Jick *et al.* vonden een ongeveer tweemaal zo hoge kans op veneuze trombo-embolieën bij gebruiksters van desogestrel of gestodeen bevattende OAC in vergelijking met levonorgestrel.³ Een aanvullende vergelijking met 300 controles leverde geen ander resultaat op.

In een Nederlands onderzoek werd door Bloemenkamp *et al.* eveneens een dergelijk verschil gevonden, als desogestrel vergeleken werd met alle andere soorten OAC samen; er was een te klein aantal gebruiksters van gestodeen om uitspraken over te doen.⁷ Correctie voor verstoring variabelen als een positieve familie-anamnese voor trombose, aanwezigheid van een mutatie van stollingsfactor V (Leiden mutatie) en de pariteit, beïnvloedde het resultaat niet wezenlijk.

In een onderzoek in Engeland en Duitsland werd tenslotte door Spitzer *et al.* eveneens een licht verhoogde kans op veneuze trombo-embolieën gevonden bij gestodeen en desogestrel bevattende OAC in vergelijking met tweede-generatie orale anticonceptiva.⁸

Bij case-control onderzoek kan bias optreden door selectie van zowel de cases als de controles. Keuze van verschillende controles geeft een verschillend resultaat zoals geïllustreerd wordt in het Oxford-onderzoek.⁶ Gerandomiseerd prospectief onderzoek naar een zo weinig frequent voorkomende complicatie is echter niet realistisch.⁹

De resultaten van de vier onderzoeken wijzen in dezelfde richting: desogestrel en gestodeen bevattende OAC geven waarschijnlijk een tweemaal zo hoge kans op veneuze trombo-embolieën in vergelijking met tweede-generatie OAC.^{3,6-8}

Ten aanzien van factoren die de kans op veneuze trombo-embolieën mede beïnvloeden, werd in de WHO-studie geen relatie gevonden met de duur van het gebruik, de leeftijd of met roken. In deze studie was de kans op veneu-

* Derde-generatie OAC: met desogestrel Marvelon, Mercilon (sub-30), Ovidol; met gestodeen Femodeen, Minulet, Tri-Minulet, Triodeen. Tweede-generatie OAC: sub-50 OAC met uitzondering van genoemde derde-generatie preparaten

Tabel 1 Studies naar de kans op cardiovasculaire aandoeningen bij derde- en tweede-generatie OAC

Auteurs	Populatie (leeftijd)	Vergelijking	RR of OR en 95%-betrouwbaarheidsinterval (I)
Jick et al. ³	15 sterfgevallen met idiopathische cardiovasculaire oorzaak bij ruim 300.000 gezonde pilgebruiksters (<40 jr)	Des vs Lev Ges vs Lev	RR 0,4 (0,1-2,1) RR 1,4 (0,5-4,5)
Lewis et al. ⁴	153 vrouwen met myocardiinfarct vs 498 controles (16-45 jr)	Des/Ges vs tweede-generatie OAC	OR 0,36 (0,1-1,2)

Tabel 2 Studies naar de kans op veneuze trombo-embolieën bij derde- en tweede-generatie OAC

Auteurs	Populatie (leeftijd)	Vergelijking	RR of OR en 95%-betrouwbaarheidsinterval (I)
Poulter et al. ⁵ (WHO)	1143 vrouwen met een veneuze trombo-embolie vs 2998 controles (20-44 jr)	OAC vs geen OAC (Europa) OAC vs geen OAC (elders)	OR 4,15 (3,09-5,57) OR 3,25 (2,59-4,08)
Farley et al. ⁶	Afzonderlijke analyse van Des/Ges- en Lev-gebruiksters uit onderzoek Poulter et al. ⁵	Des/Ges vs Lev (2e lijn) Des/Ges vs Lev (1e lijn)	OR 2,2 (1,1-4,2) OR 1,4 (0,6-3,1)
Jick et al. ³	80 vrouwen met een veneuze trombo-embolie bij 238.000 gezonde gebruiksters (<40 jr)	Des vs Lev Des vs Ges	RR 1,9 (1,1-3,2) RR 1,8 (1,0-3,2)
Bloemenkamp et al. ⁷	126 vrouwen met een veneuze trombo-embolie vs 159 controles (15-49 jr)	Des vs andere OAC samen	RR 2,5 (1,2-5,2)
Spitzer et al. ⁸	471 vrouwen met een veneuze trombo-embolie vs 1772 controles (16-44 jar)	Des vs 2e-generatie OAC Ges vs 2e-generatie OAC	OR 1,5 (1,1-2,2) OR 1,5 (1,0-2,2)

Legenda

RR: relatief risico. OR: odds ratio.

Des: desogestrel (derde generatie). Ges: gestogeen (derde generatie). Lev: levonorgestrel (tweede generatie).

ze trombo-embolieën groter naarmate het gewicht hoger was;⁵ *Jick et al.* vonden een dergelijk verband daarentegen niet.³ *Farley et al.* vonden wel een relatie tussen gewicht en de kans veneuze trombo-embolieën bij levonorgestrel bevattende OAC maar niet bij gestodeen of desogestrel bevattende OAC.⁶ In het onderzoek van *Bloemenkamp et al.* was de absolute kans op een veneuze trombo-embolieën met name groot bij een positieve familie-anamnese (een eerstegraads familielid met een veneuze trombo-embolie) of de aanwezigheid van een mutatie van stollingsfactor V.⁷

Concluderend kan gesteld worden dat desogestrel of gestodeen bevattende zogenaamde derde-generatie OAC geen bewezen meerwaarde hebben boven tweede-generatie OAC, omdat niet is aangetoond dat zij de kans op een myocardiinfarct of CVA verminderen. Daarentegen is wel aannemelijk dat vrouwen die desogestrel of gestodeen bevattende OAC gebruiken, een (tweemaal) verhoogde kans op veneuze trombo-embolieën hebben in vergelij-

king met gebruiksters van tweede-generatie OAC. Duur van gebruik, leeftijd of roken beïnvloeden in de besproken onderzoeken de kans op veneuze trombo-embolieën niet. Een verband met overgewicht is niet helemaal duidelijk. De aanwezigheid van een eerste graadsfamilielid met een veneuze trombo-embolie verhoogt waarschijnlijk wel de kans op veneuze trombo-embolieën. Een verhoogd risico is ook aanwezig bij vrouwen met een mutatie van stollingsfactor V; bepaling hiervan is echter geen gangbare praktijk.

Consequenties voor de dagelijkse praktijk

Op grond van het bovenstaande ligt een conservatief voorschrijfbeleid voor de hand. Het ligt in de rede om:

- aan 'nieuwe' gebruiksters primair tweede-generatie OAC voor te schrijven;
- desgevraagd met vrouwen die al derde-generatie OAC gebruiken de geringe extra kans (30 in plaats van 15 per

100.000 vrouwen per jaar)¹⁰ op veneuze trombo-embolieën te bespreken en op grond daarvan te besluiten tot wijzigen of continueren van het anticonceptivum; een actieve benadering door de huisarts is niet nodig;

- bij een verzoek om orale anticonceptie ook te vragen naar het voorkomen van een veneuze trombo-embolie bij een eerste graads familielid; als dit het geval is dan verdient een andere methode van anticonceptie of eventueel een tweede-generatie preparaat de voorkeur.

Vanzelfsprekend blijven de bekende contra-indicaties als een (veneuze) trombo-embolie in de voorgeschiedenis van de vrouw zelf, voor alle OAC van kracht.

De standpunt is in feite een herhaling en een aanscherping van eerdere waarschuwingen¹² en wordt door anderen ondersteund.⁹⁻¹¹

R.M.M. Geijer, huisarts

- 1 Anoniem. Geneesmiddelenbulletin 1991; 25: 35-6.
- 2 Geijer RMM. De pil. Huisarts Wet 1995; 38: 639.
- 3 Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995; 346: 1589-93.

- 4 Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. BMJ 1996; 312: 88-90.
- 5 Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, et al. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. Lancet 1995; 346: 1575-82.
- 6 Farley TMM, Melrik O, Chang CL, et al. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. Lancet 1995; 346: 1582-8.
- 7 Bloemenkamp KWW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. Lancet 1995; 346: 1593-6.
- 8 Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann AJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. BMJ 1996; 312: 83-8.
- 9 McPherson K. Third generation oral contraception and venous thromboembolism. The published evidence confirms the Committee on Safety of Medicine's concerns. BMJ 1996; 312: 68-9.
- 10 Mills AM, Wilkinson, Bromham DR, et al. Guidelines for prescribing combined oral contraceptives. BMJ 1996; 312: 121-2.
- 11 Anoniem. De 3e-generatie pil: voordeel van de twijfel? Geneesmiddelenbulletin 1996; 30(2): 22-3. ■

Cumulatief register Huisarts en Wetenschap 1957 – 1995

Het cumulatieve register van *Huisarts en Wetenschap* is compleet. Dankzij de inspanningen van Wout Meyboom, Frans Meijman en Coks Bakker zijn de jaargangen 1957-1971 bibliografisch toegankelijk gemaakt conform de voor 1972-1995 gehanteerde methode.

Diskette-versie

De elektronische versie van het gehele bestand (1957-1995) is beschikbaar via het NTvG-indexprogramma en kan worden besteld bij Meerschop Automatisering, Vosiusstraat 15, 1071 AC Amsterdam, telefoon (020) 671.5336, fax (020) 664.8601. De kosten bedragen maxi-

maal NLG 96,75, maar zijn afhankelijk van de afleveringen van het register waarover men reeds beschikt. De programmatuur vereist een personal computer met MS-DOS en minimaal 520 Kb intern geheugen.

Papieren versie

Er zal een eenvoudig uitgevoerde papieren versie van het cumulatieve register 1957-1971 beschikbaar komen. Deze kan worden besteld door overmaking van NLG 10,- op bankrekening 45.15.60.418 (ABN-AMRO bank Utrecht, Postbankrekening 2900) van het NHG, onder vermelding van 'register H&W 1957-71'.