

Trombofilie en anticonceptie – meer mogelijk dan gedacht

Casus A

Mevrouw A, 26 jaar, komt op het spreekuur na opname voor een longembolie. Ze heeft fors overgewicht met een BMI van 36 kg/m². Haar voorgeschiedenis meldt geen bijzonderheden en ze rookt niet. U hebt haar zes weken geleden op het spreekuur gehad omdat ze de pil wilde gaan gebruiken als anticonceptie en voor haar menorrhagie. U hebt haar toen het combinatiepreparaat ethinylestradiol 30 microgram en levonorgestrel 150 microgram voorgeschreven. In het ziekenhuis is gestart met antistolling in de vorm van acenocoumarol en ze is inmiddels goed ingesteld. Uit verder onderzoek naar de etiologie van de longembolie kwam geen familiale trombofilie naar voren. Ze komt nu op het spreekuur met de vraag hoe het nu verder moet met de anticonceptie. De menorrhagie is bij het gebruik van antistolling fors toegenomen.

Casus B

Mevrouw B, 21 jaar, komt op het spreekuur omdat ze een anticonceptiemiddel wil. Zij heeft een regelmatige cyclus en een BMI van 22,4 kg/m², en ze rookt niet. Mevrouw heeft geen chronische aandoeningen. Toen ze nog jong was is vanwege een positieve familieanamnese factor V Leiden vastgesteld. Behalve een anticonceptiemiddel wil ze tevens haar menstruatie reguleren. Haar vraag is of zij mag starten met orale anticonceptie.

EEN VRAAG OVER ANTICONCEPTIE

De incidentie van veneuze trombose in de algemene bevolking is 2 tot 4 per 1000 personen per jaar. De oorzaak is vaak multifactorieel van aard, waarbij roken, overgewicht, een ma-

ligniteit, een operatie en een familiale component een rol spelen.^{1,2} Familiaire trombofilie heeft een geschatte prevalentie van 50 tot 80 per 1000 patiënten.^{1,3} Het gebruik van oestrogeen bevattende anticonceptie verhoogt het tromboserisico. Bij de tweede generatie oestrogeen bevattende anticonceptie komt dit neer op een gemiddelde incidentie van 0,5 tot 0,7 per 1000 gebruiksters per jaar, hetgeen 2 tot 3 keer meer is dan bij niet-gebruiksters. De derde- en vierdegeneratiepillen geven een verhoogd risico van 0,6 tot 1,2 op 1000 gebruiksters per jaar.^{1,2,4} Bij patiënten met een familiale trombofilie is dit risico bij aanvang van de oestrogeen bevattende anticonceptie 10 tot 20 maal verhoogd.²

Welke mogelijkheden hebt u wanneer de patiënte uit de casus op uw spreekuur komt met een vraag over anticonceptie?

BESCHOUWING

Een verhoogde stollingsneiging van het bloed noemt men ook wel trombofilie. Er zijn twee verschillende vormen van trombofilie, namelijk een familiale en een verworven trombofilie [tabel 1]. Bij de familiale trombofilie zijn de risicofactoren van ondergeschikt belang; het onderliggend gendefect bepaalt de risicoverhoging.^{4,7,8} Zo vallen de heterozygote factor V Leiden en protrombine G20210A onder de lichte vormen van familiale trombofilie, omdat de kans op een veneuze trombose klein is. Onder de ernstige familiale trombofilie vallen anti-trom-

Samenvatting

Nouwens J, Teunissen TAM, Lagro-Janssen ALM. Trombofilie en anticonceptie – meer mogelijk dan gedacht. *Huisarts Wet* 2017;60(10):507-9.

Bij een veneuze trombose in de voorgeschiedenis van de patiënte of een familiale trombofilie is een oestrogeen bevattende vorm van anticonceptie gecontra-indiceerd. Van oudsher zijn het koper-IUD en sterilisatie bekende, veilige en effectieve keuzen bij deze patiëntengroep. Barrièremiddelen zijn tevens een optie, maar die zijn minder betrouwbaar. Er zijn meer mogelijkheden, zo blijkt uit recent onderzoek. De progesteron only-middelen levonorgestrel-IUD (Mirena), de desogestrel only-pil (minipil/Cerazette) en het etonogestrel-hormoonstaafje (Implanon NTX) verhogen het tromboserisico niet. Een lichte verhoging van het tromboserisico zien we wanneer de patiënte start met orale anticonceptie in de vorm van levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol bij een lichte familiale trombofilie (heterozygote factor V Leiden en protrombine G20210A). Samen met de patiënte kiest de huisarts uit de bovengenoemde middelen, waarbij ze de risico's en voordelen meewegen. Daarbij houden ze rekening met de wensen van de patiënte, de verwachtingen rond het gekozen anticonceptiva, en de voor- en nadelen van de verschillende anticonceptiva, zoals bijwerkingen, gebruikersgemak, bloedingenpatroon, enzovoort. Medroxyprogesterondepot (de prikpil) is niet geschikt als anticonceptivum omdat de hoge dosering progesteron het risico op een veneuze trombose verhoogd.

De kern

- Oestrogeenhoudende anticonceptie is gecontra-indiceerd bij patiënten met een veneuze trombose in de voorgeschiedenis en/of een ernstige familiale trombofilie.
- Bij een lichte familiale trombofilie kan men orale anticonceptie in de vorm van levonorgestrel en 30 microg ethinylestradiol overwegen.
- Onderzoek toont aan dat laag gedoseerde progesteron only-middelen veilig zijn als anticonceptie bij patiënten met een veneuze trombose in de voorgeschiedenis of familiale trombofilie; bijvoorbeeld het levonorgestrel-IUD (Mirena), de desogestrel only-pil (minipil/Cerazette) en het etonogestrel-implantatie-staafje (Implanon NTX).
- Tijdens een actuele veneuze trombose en het gebruik van een cumarinederivaat moet de patiënte tijdelijk doorgaan met oestrogeenhoudende anticonceptie.
- In tegenstelling tot wat de WHO-richtlijn stelt is gebruik van medroxyprogesterondepot (de prikpil) als anticonceptivum bij trombofilie af te raden.

Huisartsenpraktijk De Besterd, Oosterhout: J. Nouwens, huisarts, kaderarts urogynaecologie i.o. Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, Radboudumc, Nijmegen: dr. T.A.M. Teunissen, kaderhuisarts urogynaecologie, docent, senior onderzoeker; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, kaderhuisarts urogynaecologie, emeritus-hoogleraar Vrouwenstudies Medische wetenschappen • Correspondentie: doreth.teunissen@radboudumc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Tabel 1 Oorzaken van verworven en familiale trombofilie/risicofactoren, en prevalentie van de vormen van familiale trombofilie^{2,8,9}

Verworven trombofilie	Lichte vorm familiale trombofilie	Zware vorm familiale trombofilie
Oestrogeengebruik (anticonceptie, hormoonsubstitutie)	Heterozygote factor V Leiden (5%)	Homozygote factor V Leiden (0,5%)
Obesitas	Protrombinegenmutatie G20210 A mutatie (1,1%)	Proteïne C/S-tekort (0,2%-0,5%)
Operatie, in het bijzonder orthopedische OK's		Antitrombinetekort (0,03%-0,2%)
Trauma		
Zwangerschap		
Kraambed		
Immobilisatie		
Roken		
Maligniteit		
Tamoxifen, thalidomide, lenalidomide		
Hartfalen		
Antifosfolipidensyndroom (1-5%)		
Myeloproliferatieve ziekte (polycythaemia vera, essentiële trombopenie)		
M. Crohn, colitis ulcerosa		
Nefrotisch syndroom		
Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)		
Aanwezigheid centraal veneuze katheter		

bine- en proteïne C-tekorten, homozygote mutaties van factor V Leiden en protrombine G20210A-mutatie.^{5,6} Bij homozygoot factor V Leiden is het risico 80 maal hoger dan bij de gemiddelde bevolking, terwijl dat bij heterozygoot factor V Leiden slechts 7 maal hoger is.

Oestrogenen bevattende anticonceptiva verhogen het risico op een veneuze trombose.^{4,9} Voor alle oestrogenhoudende anticonceptiva geldt dat het risico op het doormaken van een veneuze trombose het hoogst is gedurende het eerste half jaar tot een jaar na starten.^{1,4,7-9} Ook bij hoge doseringen progesteron is het tromboserisico hoger.^{2,7,8} Deze risicotoenamen zien we al bij lage en gemiddelde doseringen van het progesteron cyproteronacetaat en drospirenon, die worden gebruikt in de derde- en vierdegeneratie-anticonceptie.⁴

Het progesteron levonorgestrel en norgestimaat, die worden gebruikt in de tweede generatie-anticonceptie en de progesteron only-middelen, hebben dit effect bij lage en gemiddelde doseringen niet.^{7,9} Hieronder vallen het levon-

orgestrel-IUD, het etonogestrel-implantatiestaafje en de desogestrel only-pil.

Vrouwen met een doorgemaakte veneuze trombose of een familiale trombofilie hebben dus verschillende mogelijkheden voor anticonceptie [tabel 2]. Tijdens de behandeling van een actueel veneuze trombose kan de oestrogenhoudende anticonceptie tijdelijk worden gecontinueerd in combinatie met cumarinederivaten. Dit is ook noodzakelijk, want cumarinederivaten zijn teratogeen.¹² Na het staken van cumarinederivaten moet de patiënte overstappen op een andere vorm van anticonceptie. Anticonceptie zonder hormonen, zoals het koper-IUD of sterilisatie, heeft dan de voorkeur. Deze methoden zijn veilig en effectief, maar niet altijd wenselijk, bijvoorbeeld bij menstruatieproblemen of een bestaande kinderwens.^{7,9} Barrièremiddelen kunnen eveneens overwogen worden, maar zijn minder betrouwbaar. Een laag of normaal gemiddeld gedoseerd progesteronpreparaat is veilig.^{2,7,9,10,13} Dit strookt met WHO-richtlijnen en de landelijke richtlijn

Tabel 2 Anticonceptie en actuele trombofilie of trombose in de voorgeschiedenis of trombofilie^{1,2,5,10,13}

	Actuele trombose	Trombose in de voorgeschiedenis	Lichte familiale trombofilie	Zware familiale trombofilie
OAC	√*	X	√	X
Oestrogenen bevattende hormoonpreparaten (oestrogenen bevattende pleister, oestrogenen bevattende ring)	X	X	X	X
Levonorgestrel-IUD	√	√	√	√
Koper-IUD†	√	√	√	√
Desogestrel only-pil	√	√	√	√
Medroxyprogesterondepot	X	X	X	X
Etonogestrel-implantatiestaafje	√	√	√	√
Barrièremiddelen†	√	√	√	√
Sterilisatie†	√	√	√	√

√ Weinig/geen risicotoenamen bij gebruik; * Alleen indien de patiënt cumarinederivaten gebruikt; X Risicotoenamen bij gebruik;

† Het koper-IUD heeft geen hormonen en geen risicotoenamen, de andere middelen geven een verwaarloosbare risicotoenamen.



Foto: Shutterstock

Een patiënte die veneuze trombose heeft gehad of familiale trombofilie heeft, kan veilig progesteron only-anticonceptiemiddelen gebruiken.

antitrombotisch beleid.^{10,13} De landelijke richtlijn en recente onderzoeken manen echter, in tegenstelling tot de WHO-richtlijnen, tot voorzichtigheid bij het hoog gedoseerde progesteron medroxyprogesterondepot (de prikpil).^{1,2,9-11,13}

Indien er geen geschikt alternatief beschikbaar is, kan u bij de lichte familiale trombofilie oestrogeenhoudende anticonceptiva voorschrijven, aangezien recent onderzoek slechts een lichte toename van het risico op trombose laat zien.^{5,6,13} Deze conclusie krijgt tevens ondersteuning van de landelijke richtlijn antitrombotisch beleid.¹³

Bij de keuze tussen alle bovengenoemde middelen moet u kijken naar risico's en voordelen, en rekening houden met de wensen van de patiënte en de verwachtingen rond het gekozen anticonceptivum.^{9,10,13}

Vervolg casus A

U bespreekt de verschillende mogelijkheden met mevrouw A. Vanwege de storende menorrhagie is het koper-IUD geen optie. U besluit een levonorgestrel-IUD te plaatsen. Bij de eerste controle blijkt er, naar grote tevredenheid van patiënte, sprake te zijn van een amenorroe. Er treden geen andere klachten op.

Vervolg casus B

U geeft mevrouw B informatie over factor V Leiden en de verschillende vormen van anticonceptie. Ze heeft een lichte vorm van trombofilie. Omdat ze haar menstruatie vanwege sportactiviteiten wil reguleren, kiest u voor het combinatiepreparaat ethinylestradiol 30 microgram en levonorgestrel 150 microgram. Het levonorgestrel-IUD is minder geschikt vanwege de kans op spotting. Met het oog op een mogelijke toekomstige zwangerschapswens geeft u haar adviezen conform de richtlijn van de NVOG.¹²

Het screenen op familiale trombofilie van alle vrouwen met een anticonceptiewens is niet kosteneffectief gebleken.^{9,13} Het is wel zinvol om patiënten te screenen met een voorgeschiedenis van een veneuze trombose of een veneuze trombose bij eerstegraadsfamilielieden.⁹ Het risico op familiale trombose neemt met 34% toe wanneer de patiënte zelf een veneuze trombose heeft doorgemaakt en stijgt met 17% als ze een eerstegraadsfamilielid met een veneuze trombose heeft.³

CONCLUSIE

Anticonceptie bij een patiënte met een veneuze trombose in de voorgeschiedenis of een familiale trombofilie is mogelijk. Naast het koper-IUD, sterilisatie en barrièremiddelen kunnen patiënten progesteron only-anticonceptiemiddelen veilig gebruiken, zoals het levonorgestrel-IUD, de desogestrel only-pil en het etonogestrel-implantatiestaafje. Medroxyprogesterondepot (de prikpil) wordt ontraden omdat hoge doseringen het risico op een veneuze trombose verhogen. Wanneer deze middelen geen goed alternatief zijn, kan u bij de lichtere vormen van trombofilie overwegen het combinatiepreparaat ethinylestradiol 30 microgram en levonorgestrel 150 microgram voor te schrijven. Daarbij is het risico op veneuze trombose licht verhoogd. Bij alle opties kijkt u behalve naar risico's en voordelen, ook naar de wensen en verwachtingen van de patiënte. ■

LITERATUUR

- 1 NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. Huisarts Wet 2015;58:26-35.
- 2 NHG-Standaard Anticonceptie. Huisarts Wet 2011;54:652-76.
- 3 Coppens M. Contraception in women with hereditary thrombophilic defects. Clin Adv Hematol Oncol 2015;13:566-8.

De rest van de literatuur staat bij dit artikel op www.henw.org.



LITERATUUR

- 1 NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. Huisarts Wet 2015;58:26-35.
- 2 NHG-Standaard Anticonceptie. Huisarts Wet 2011;54:652-76.
- 3 Coppens M. Contraception in women with hereditary thrombophilic defects. Clin Adv Hematol Oncol 2015;13:566-8.
- 4 Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. Curr Opin Obstet Gynecol 2007;19:370-6.
- 5 Lagro-Janssen ALM. Orale anticonceptie en risico op veneuze trombose bij vrouwen met hereditaire trombofilie. Ned Tijdschr Geneesk 2016;160:D622.
- 6 Van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2016;14:1393-463.
- 7 Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. Obstet Gynecol 2014;124:600-9.
- 8 DeSancho MT, Dorff T, Rand JH. Thrombophilia and the risk of thromboembolic events in women on oral contraceptives and hormone replacement therapy. Blood Coagul Fibrinolysis 2010;21:534-8.
- 9 Maxwell WD, Jacob M, Spiryda LB, Bennett CL. Selection of contraceptive therapy for patients with thrombophilia: a review of the evidence. J Womens Health (Larchmt) 2014;23:318-26.
- 10 WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition. Geneva: World Health Organization, 2015.
- 11 Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:2297-300.
- 12 NVOG-richtlijn diagnostiek, behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie in de zwangerschap. Utrecht: NVOG, 2009.

Tabel Risico's, voor- en nadelen anticonceptie*

Anticonceptie	Tromboserisico	Bijwerkingen	(Relatieve) contra-indicaties	Bloedingspatroon
Oestrogeen bevattend anticonceptie	ja	risico hart- en vaatziekten, mamma- en cervixcarcinoom lichte verhoogd	doorgemaakt myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident, migraine met aura's, hormoonafhankelijke tumoren, zoals mamma- of endometriumcarcinoom, leverfunctiestoornissen, roken, diabetes mellitus, hypertensie, hypercholesterolemie	regelmatig
Combinatiepil	ja	misselijkheid, hoofdpijn, gewichtstoename, mastopathie		
Vaginale ring	ja	vaginitis, vaginale afscheiding, genitale jeuk	prolaps	
Pleister	ja	misselijkheid en mastopathie	obesitas	
Progesteron only-anticonceptie		risico hart- en vaatziekten, mamma- en cervixcarcinoom lichte verhoogd	progesteronafhankelijke tumoren, leverfunctiestoornissen, onverklaarbaar vaginaal bloedverlies	(on)regelmatig, spotting, amenorroe
Medroxyprogesterondepot	ja	gewichtstoename, afname botdichtheid		
Desogestrel only-pil	nee			
Etonogestrel-implantatiestaafje	nee	acne, hoofdpijn, mastopathie		
Levonorgestrel-IUD	nee	ovariumcyste, hoofdpijn, haaruitval, acne, depressieve klachten	anatomische afwijking uterus	
Hormoonvrije anticonceptie				regelmatig
Koper-IUD	nee	menorragie	anatomische afwijking uterus	
Sterilisatie	nee			
Barrièremiddelen	nee	mechanische problemen		