

Onrust rond de pil: einde van de controverse

RMM GEIJER

In een commentaar in *Huisarts en Wetenschap* in 1995 en in de geactualiseerde NHG-Standaard Hormonale anticonceptie van 1997 is op basis van de toen bekende gegevens het volgende advies geformuleerd: de voorkeur gaat uit naar tweede generatie orale anticonceptiva (dat wil zeggen een sub-50 OAC die levenorgestrel, norethisteron of lynestrenol bevat).^{1, 2}

Een advies voor vrouwen die al (gedurende langere tijd) een derde generatie pil (dat wil zeggen een sub-50 OAC die desogestrel of gestodeen bevat) gebruiken, wordt in de standaard niet geformuleerd. In het commentaar van 1995 wordt gesteld dat het in de rede ligt om de geringe extra kans op een veneuze trombo-embolie van derde generatiepillen ten opzichte van tweede generatiepillen (30 in plaats van 15 per 100.000 vrouwen per jaar) te bespreken en op grond daarvan te besluiten tot wijzigen of continueren van het anticonceptivum. Het actief informeren door de huisarts van vrouwen die een derde generatiepil gebruikten, werd niet aanbevolen.

In dit commentaar wordt besproken of wijziging van dit laatste (wel of niet actief informeren van vrouwen die een derde generatie OAC gebruiken) gewenst is op grond van de meest recente gegevens.

Sinds het advies van het UK Committee on the Safety of Medicines in oktober 1995 waarin gewaarschuwd werd voor het verhoogde risico op veneuze trombo-embolieën (VTE) van derde generatiepillen ten opzichte van tweede generatiepillen, is er voortdurend discussie over dit onderwerp geweest.³ De conclusie van het Committee werd bekritiseerd onder andere vanwege:

- mogelijke bias door bijvoorbeeld selectief voorschrijven van de derde generatiepil aan vrouwen met risicofactoren voor trombo-embolische processen (zoals overgewicht of roken);
- onvoldoende zorgvuldig matchen van controle-persoon met betrekking tot leeftijd;
- het ontbreken van een plausibele biologische verklaring.⁴

Dat verschillende vormen van bias een rol zouden spelen, werd in verschillende nieuwe onderzoeken en heranalyses tegengesproken.⁵ Een biologisch mechanisme ter verklaring van het verschil in risico werd gevonden toen in verschillende studies een meer uitgesproken stollingsbevorderend effect van derde generatie pillen in vergelijking tot tweede generatiepillen, voornamelijk als gevolg van toegenomen resistentie tegen het stolling remmende effect van geactiveerd proteïne C (de zogenaamde verworven APC-resistentie).^{6, 7} Het Britse Ministerie voor Volksgezondheid nuanceerde onder invloed van de farmaceutische industrie en de gevolgen van de 'pil angst' (toename aantal tienerzwangerschappen en abortussen) het (negatieve) advies ten aanzien van derde generatiepillen: de derde generatiepil kan voorgeschreven wor-

den als de vrouw over het verhoogde risico is geïnformeerd.⁸

In de zomer van 1999 leek de weegschaal echter weer door te slaan ten gunste van de voorstanders van de derde generatiepil na publicatie van een onderzoek van *Farmer et al.* waarin op basis van gegevens uit ruim 300 huisarts praktijken in Groot-Brittannië in de periode voor en na oktober 1995 geconcludeerd werd dat hun bevindingen strijdig waren met het veronderstelde verhoogde risico op VTE van derde generatiepillen.⁹ *Jick et al.* hebben een heranalyse op basis van hetzelfde databestand uitgevoerd.¹⁰ Zowel *Farmer et al.* als *Jick et al.* selecteerden vrouwen met een idiopathische trombo-embolie; uitgesloten werden vrouwen met een mogelijke andere oorzaak zoals een recent trauma van het been, zwangerschap, een chirurgische ingreep of artroscopie of een ernstig trauma; inclusiecriteria waren onder andere ook het daadwerkelijk gebruik van orale anticoagulantia. *Jick et al.* beschrijven gedetailleerd hoe de gegevens verzameld werden en hoe de cases geïdentificeerd werden; zij analyseerden de gegevens geblindeerd voor het soort OAC. *Farmer et al.* beschrijven een en ander vrij summier en verwijzen voor nadere informatie naar twee andere publicaties maar melden niet hoe de cases geïdentificeerd werden en of dit geblindeerd (voor de soort OAC) gebeurde. *Jick et al.* berichtten een cohort onderzoek en een case-control studie. *Farmer et al.* berichtten alleen een cohortonderzoek. *Jick et al.* vergeleken de incidentie van VTE van levenorgestrel bevattende OAC met desogestrel of gestodeen bevattende OAC. *Farmer et al.* presenteren alleen de incidentie van VTE bij alle pilgebruiksters (dus niet gesplitst in gebruiksters van tweede of derde generatiepillen) (zie ook het schema).

Farmer et al. vonden dat ondanks een sterke afname van het aantal voorschriften van derde generatiepillen (van 53% naar 14% van het totaal aantal voorschriften) het aantal VTE's gelijk bleef (tussen de 34 en 37 per 100.000 vrouwjaren). *Farmer et al.* presenteren geen incidentiecijfers van VTE bij de twee categorieën OAC. *Jick et al.* vonden eveneens een sterke afname van het gebruik van derde generatiepillen na 1995 (van 145.000 persoonjaren naar 24.300). Zowel de case controle (6 controles per case, matchen op kalenderleeftijd ten tijde van de diagnose VTE) als de cohort analyse bevestigden eerdere onderzoeken van dezelfde auteurs: derde generatiepillen geven een circa tweemaal zo hoog risico op VTE.

In de periode na 1995 neigden dokters er toe de derde generatiepil minder voor te schrijven aan vrouwen met een hoger lichaamsgewicht of die rookten.

Jick et al. geven de volgende redenen voor de conflictuerende resultaten in vergelijking met de analyse van *Farmer et al.*:

- strenger uitsluiten van mogelijk andere oorzaken van VTE;
- uitsluiting van een aantal gevallen van in eerste instantie als zodanig gecodeerde gevallen van VTE waarbij tijdens de follow-up de diagnose niet bevestigd werd;
- de groep tweede generatiepillen was beperkt tot levonorgestrel bevattende OAC (uitgesloten werd bijvoorbeeld cyproteron-acetaat bevattende OAC waarvan het risico op VTE mogelijk hoger is); Farmer et al. includeerden alle OAC;
- in de case-controle studie werd adequaat gematcht op leeftijd en gecontroleerd op lichaamsgewicht en roken; Farmer et al. melden niet of voor deze laatste twee factoren gecorrigeerd is;
- de studie van Farmer et al. was niet opgezet om het relatief risico op VTE te bepalen bij gebruiksters van derde generatiepillen in vergelijking met tweede generatiepillen maar beschrijft alleen de incidentie van VTE in de totale groep pilgebruiksters.

Opmerkelijk in deze is dat de redactie van het BMJ tegelijk met de publicatie van het onderzoek van *Jick et al.* zijn excuses aanbiedt omdat zij tekort geschoten zijn in het proces van peer-reviewing; zij verklaren achteraf dat de studie van *Farmer et al.* niet in deze vorm gepubliceerd had mogen worden.¹¹ Kortom methodologisch steekt de analyse van *Jick et al.* veel sterker in elkaar dan die van *Farmer et al.*; deze heeft daardoor veel meer bewijskracht.

Nu de discussie over het verhoogde risico op VTE van derde generatiepillen beslecht lijkt, is de vraag of het risico ook bij vrouwen die al langere tijd een derde generatiepil zonder problemen gebruiken zodanig verhoogd is dat zij hierover geïnformeerd moeten worden.

Risico in eerste jaar van gebruik

In een WHO-studie bleek het risico op VTE in het eerste jaar bij vrouwen die voor het eerst de pil gebruikten extra verhoogd te zijn. Dit verhoogde risico was meer uitgesproken bij de derde generatiepil: derde generatiepillen vs niet-gebruiken odds ratio (OR) 21.6 (95% BI 6.6-71.3) en tweede generatiepillen vs niet-gebruiken OR 9.1 (95% BI 3.3-25.2).^{12,13} Herings et al. vonden ook een verhoogd risico op VTE in het eerste jaar van gebruik; ook dit risico was meer uitgesproken bij de derde generatiepil.¹⁴ Bloemenkamp et al. vonden eveneens een extra verhoogd risico op VTE bij gebruik van de derde generatiepil in het eerste jaar van gebruik.¹⁵ Suissa et al. vonden daarentegen in een heranalyse van de gegevens van een andere studie geen verhoogd risico van derde generatiepillen in vergelijking met tweede generatiepillen in het eerste jaar van gebruik.¹⁶ De methodologie van hun analyse werd echter sterk bekritiseerd.¹⁷

Risico bij langer dan 1 jaar gebruik

In de studies waarin de duur van het gebruik is onderzocht en het risico van derde generatiepillen is vergeleken met tweede generatiepillen, bleek het risico op VTE na het eerste jaar van gebruik af te nemen, het circa tweevoudig verhoogde op VTE van derde generatiepillen ten opzichte van tweede generatiepillen bleef echter ook bij langdurig gebruik aanwezig.^{12,14,15}

Uitgaande van een basisrisico van 5 per 100.000 vrouwen betekent dit in het eerste jaar van gebruik een risico van 50 per 100.000 vrouwen bij een tweede generatiepil en 100 per 100.000 vrouwen op VTE bij een derde generatiepil. Na het eerste jaar daalt dit risico tot circa 15 per 100.000 vrouwen bij een tweede generatiepil en circa 25 per 100.000 vrouwen bij een derde generatiepil.⁸ Volgens sommigen zijn deze incidentiecijfers aan de lage kant, hetgeen door anderen weer bekritiseerd wordt.¹⁸

Het verhoudingsgewijs sterk verhoogde relatief risico op VTE in het eerste jaar van gebruik kan deels verklaard worden doordat de aanwezigheid van (nog niet bekende) stollingsstoornissen in combinatie met het gebruik van OAC vooral in die periode tot een VTE leidt.

Conclusie

De discussie over het risico op VTE bij gebruik van de derde generatiepil lijkt hiermee beslecht. Het risico op VTE is relatief het hoogste in het eerste jaar van gebruik bij diegene die voor het eerst de pil gebruiken. Dit kan gedeeltelijk verklaard worden door de aanwezigheid van tot dan toe onontdekte stollingsstoornissen. Voor het verschil tussen tweede en derde generatiepillen is een biologische verklaring gevonden (onder andere een verhoogde stollingsneiging door toename van de resistentie tegen het stolling remmende effect van geactiveerd proteïne C). Zowel in het eerste jaar van gebruik als bij voortgezet gebruik geven derde generatiepillen een tweemaal zo hoog risico op VTE als tweede generatiepillen (5 per 100.000 vrouwen bij geen gebruik, 15 bij tweede generatiepil en 25 bij derde generatiepil). Het advies van de NHG-Standaard om de voorkeur te geven aan tweede generatiepillen wordt hiermee verder onderbouwd. In aanvulling hierop wordt geadviseerd bij vervolgrecepten van vrouwen die een derde generatiepil gebruiken de vrouw te attenderen op het lagere risico op VTE van tweede generatiepillen en het ontbreken van bewezen voordelen van de derde generatiepil (bijvoorbeeld middels een patiëntenbrief van het NHG). Vervolgens kan de vrouw zelf besluiten (desgewenst in overleg met de dokter) om van pil te veranderen.

Naschrift

In april 2001 is deze nuancering van het beleid bij vrouwen die al langer een oraal anticonceptivum gebruiken besproken in de Autorisatiecommissie van het NHG en vervolgens ongewijzigd geacordeerd.

Literatuur

- 1 Geijer RMM. Onrust rond de pil. Pleidooi voor een conservatief voorschrijfbeleid [Commentaar]. Huisarts Wet 1996;39:110-2.
- 2 Sips AJBI, Beijderwellen L, Kardolus GJ, Burgers JS. NHG-Standaard Hormonale Anticonceptie. Huisarts Wet 1998;41:385-94.
- 3 Committee on Safety of Medicines. Combined oral contraceptives and thromboembolism. London:CSM, 1995.
- 4 Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. Lancet 1997;349:83-8.
- 5 Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Omgaan met kleine risico's in wetenschap en beleid: de 3e-generatiepil. NedTijdschr Geneesk 2000;144:254-8.
- 6 Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. Lancet 1999;354:2036-40.
- 7 Middeldorp S, Rosing J, Bouma BN, Büller HR. Effecten van orale anticonceptiva van de tweede en de derde generatie op de hemostase. NedTijdschr Geneesk 2001;145:252-5.
- 8 Mayor S. Department of health changes advice on third generation pills. BMJ 1999;318:1026.
- 9 Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database. BMJ 2000;321:477-9.
- 10 Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. BMJ 2000;321:1190-5.
- 11 Smith R. Editorial footnote. BMJ 2000;321:1172.
- 12 Anonymous. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multi centre case control study: World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1995;346:1575-82.
- 13 Poulter NR, Farley TMM, Chang CL, Marmot MG, Meirik O. [Letter] Lancet 1996;347:547.
- 14 Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. Lancet 1999;354:127-8.
- 15 Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing third-generation progestagen. Lancet 1995;346:1593-6.
- 16 Suissa S, Blais L, Sptzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. Contraception 1997;56:141-6.
- 17 Farley TMM, Meirik, O, Marmot MG, Chang CL, Poulter NR. Oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: impact of duration of use. [Letter] Contraception 1998;57:61-5.
- 18 Lawrenson RA, Whalley A, Simpson E, Farmer RDT. DoH seems to have underestimated incidence of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. BMJ 1999;319:387. [Letters]. BMJ 2000;320:57-8.

	Farmer ⁹	Jick ¹⁰
materiaal	general practice research database	idem
opzet	cohort studie; vergelijking vóór en ná 1995 VTE bij totale aantal pilgebruiksters	cohort en case controle studie; vóór en ná 1995 VTE bij pillen met levonorgestrel vs derde generatiepil
verschillen	– blinding reviewer voor soort OAC niet beschreven – geen vergelijking 2e vs 3e generatie – alle 2e generatiepillen (incl. bijv. cyproteronacetaat) – correctie voor lichaamsgewicht, roken niet beschreven	– blinding reviewer voor soort OAC beschreven – vergelijking 2e vs 3e generatie – uitsluitend levonorgestrel (exclusief andere 2e generatiepillen) – correctie voor lichaamsgewicht, roken adequaat beschreven
uitkomst	geen daling VTE na 1995 ondanks sterke afname gebruik derde generatiepil	verhoogde incidentie VTE (2 maal) derde generatie vs levonorgestrel zowel vóór als ná 1995 in cohort en case controle studie