

# Wat bepaalt het risico op trombose bij de pil?

## INLEIDING

Sinds de introductie van de pil is bekend dat deze het risico op veneuze trombose verhoogt. Het absolute risico is laag bij jonge vrouwen (1-3 per 10.000 per jaar), maar doordat de pil wereldwijd veel gebruiksters heeft is dit kleine risico toch relevant.

De huisarts schrijft meestal een gecombineerde anticonceptiepil voor die verschilt in dosering van het oestrogeen én type (of generatie) progestageen.

Het risico op trombose bij de pil wordt vaak beschreven per generatie progestageen. Echter, hoe verhoudt het risico op trombose zich tot afzonderlijke pillen die verschillen in oestrogeen(ethinylestradiol)gehalte en progestageentype? Om hierop antwoord te krijgen hebben de onderzoekers een network meta-analyse uitgevoerd. Met deze speciale vorm van meta-analyse is het mogelijk om met een 'indirecte' vergelijking het risico per pil ten opzichte van elke andere pil te bepalen, zonder dat er één op één (een 'directe') vergelijking, van alle afzonderlijke pillen, en dus afzonderlijke onderzoeken, nodig is.

## ONDERZOEK

**Design en methode** De onderzoekers extraheerden observationele onderzoeken bij gezonde vrouwen die de pil gebruikten (t/m 22 april 2013). Zij gebruikten de zoekwoorden: 'combined oral contraceptive', 'estrogen', 'progestogens' and 'venous thromboembolism' in verschillende databases (onder andere in PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane en Science Direct). Twee onderzoekers beoordeelden de relevantie van de artikelen onafhankelijk van elkaar, door screening van de titel en samenvatting. Zij consulteerden een derde onderzoeker indien er geen overeenstemming was. Vervolgens hebben ze op gestructureerde wijze data verzameld over de dosis oestrogeen, het type progestageen en de gevonden risico's op trombose.<sup>1</sup>

**Analyses** De onderzoekers bepaalden het risico op veneuze trombose door onderscheid te maken in enerzijds de drie generaties progestageen, onafhankelijk van de oestrogeendosis, en anderzijds de verschillende pilpreparaten opgesplitst in oestrogeendosis en type progestageen. Tevens keken ze of de gevonden risico's verschillend waren als het onderzoek al dan niet werd gesponsord door de industrie.

**Resultaten** In totaal zijn de resultaten gebaseerd op 26 onderzoeken uit de initieel 3310 geselecteerde publicaties. Het risico op trombose, vergeleken met niet-gebruiksters, was bij de eerstegeneratieprogestageenpil 3,2 keer verhoogd (95%-BI 2,0 tot 5,1), en respectievelijk 2,8 keer (95%-BI 2,0 tot 4,1) en 3,8 keer (95%-BI 2,7 tot 5,4) bij de tweede- (zoals levonorgestrel) en de derdegeneratieprogestageenpil (zoals desogestrel and gestodene). Vergeleken met de tweedegeneratiepil was het risico op trombose niet verhoogd bij de eerstegeneratieprogestageenpil,

en licht verhoogd bij de derdegeneratieprogestageengebruiksters (1,3; 95%-BI 1,0 tot 1,8).

Bij verdere opsplitsing was het risico op trombose het hoogst bij de pil met de hoogste oestrogeendosis (50 microg), namelijk 5,2 keer verhoogd (95%-BI 3,4 tot 7,9) ten opzichte van niet-gebruiksters. Het risico was het laagst (2,2-2,4 keer verhoogd) bij de 20 of 30 microg oestrogeen met levonorgestrel (tweedegeneratieprogestageen) of 20 microg oestrogeen met gestodene (derdegeneratieprogestageen). Deze lage dosis oestrogenen geeft in combinatie met desogestrel (derdegeneratieprogestageen) echter een bijna 3,5 keer verhoogd risico.

Bij onderzoeken die werden gesponsord door de industrie werd in het algemeen een lager risico op trombose gevonden. De derdegeneratieprogestageenpil liet het grootste verschil zien: 1,9 keer hoger risico bij de gesponsorde en 5,2 keer hoger risico bij niet-gesponsorde onderzoeken.

**Conclusie** Het risico op veneuze trombose bij pilgebruiksters is bij iedere pil verhoogd ten opzichte van niet-gebruiksters. Een stijging van het risico lijkt afhankelijk te zijn van het stijgen van de dosis van oestrogenen, echter ook van het type progestageen en oestrogeen die wordt gecombineerd.

## INTERPRETATIE

Het gebruik van de pil is een duidelijke risicofactor voor trombose, in gesponsord onderzoek en nog veel evidenter in niet-gesponsord onderzoek.

De NHG-Standaard adviseert te starten met 30 microg oestrogeen (ethinylestradiol) in combinatie met levonorgestrel. Uit deze meta-analyse blijkt dit een gerechtvaardigde keus. Het risico op trombose is gelijk bij 20 microg en 30 microg ethinylestradiol; wel is er bij 20 microg ethinylestradiol een lagere therapietrouw door irregulaire bloedingen.<sup>1,2</sup>

Naast de rol van oestrogenen, spreken we vaak over het verschil in risico op trombose per pil(generatie). Echter, in deze meta-analyse zien we dat niet alleen het type progestageen, maar juist ook de combinatie van oestrogeen en progestageen invloed heeft op het risico op trombose. Hieruit blijkt dat de huidige indeling in generaties niet ideaal is. Van belang is dus om (startende) pilgebruiksters te informeren over het risico op veneuze trombose per afzonderlijk preparaat, vooral indien er een reden is tot afwijken van de NHG-Standaard. ■

## LITERATUUR

- 1 Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298.
- 2 Brand AK, Bruinsma ACA, Van Groenigen COM, Kalmijn S, Kardolus GJ, Peerden MJM, et al. NHG-Standaard Anticonceptie Huisarts Wet 2011;54:652-76.