

# De combinatiepil is geen goede keuze (meer) voor 35-plussers

Karina Meijer, Lies van Vlijmen

**Betrouwbare, toegankelijke en gemakkelijk te gebruiken anticonceptie is 1 van de grote verworvenheden van de twintigste eeuw. De combinatiepil verhoogt echter het risico op veneuze trombose, hoewel het absolute risico zonder bijkomende risicofactoren zeer laag is. Veel vrouwen weten niet dat een leeftijd boven de 35 jaar zo'n extra risicofactor is. Zij gebruiken de combinatiepil vaak al langer en hoeven niet naar de huisarts voor herhaalrecepten. De apotheek signaleert pas bij gebruik boven de gemiddelde menopauzeleeftijd. We pleiten er daarom voor om 35-plussers actief te informeren over hun trombose-risico en hun andere vormen van anticonceptie aan te bieden.**

Trombose in het veneuze vaatstelsel (veneuze tromboembolie, VTE) uit zich meestal als diep veneuze trombose van het been of longembolie. Zeldzamer zijn trombose van de armvenen, cerebrale sinuustrombose en trombose van de buikvenen. Wanneer we de hele populatie meerekenen, is de incidentie van VTE gemiddeld 1 per 1000 per jaar. Het risico hangt echter sterk af van de leeftijd – grote Deense onderzoeken laten zien dat het risico stijgt met de leeftijd van 1/10.000 voor jongvolwassenen (zonder combinatiepil) tot 50-60/10.000 voor tachtigplussers. Het 'life-time'-risico op VTE is 8%.<sup>1,2</sup>

## TROMBOSERISICO BIJ DE PIL

Het gebruik van de combinatiepil verhoogt het risico op trombose. Deze pil bestaat uit een oestrogeen en een

progestageen, en het tromboserisico wordt veroorzaakt door de oestrogene component (ook oestrogeenmonotherapie geeft immers een verhoogd risico op trombose). De progestagene component bepaalt echter de mate van verhoging. Een meer androgeen progestageen, zoals levonorgestrel, remt het trombogene risico van oestrogeen iets af, terwijl neutrale progestagenen geen effect hebben.<sup>3</sup> Op basis van hun progestagene component onderscheiden we tweede-, derde- en vierdegeneratiecombinatiepillen. Het basisrisico op een VTE is voor een vrouw tussen de 25 en 40 gemiddeld ongeveer 3/10.000 vrouwen per jaar [figuur 1]. Een combinatiepil van de tweede generatie (ethinylestradiol gecombineerd met het progestageen levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron) verhoogt dit risico naar 5-7/10.000 vrouwen per jaar. Voor derde- of

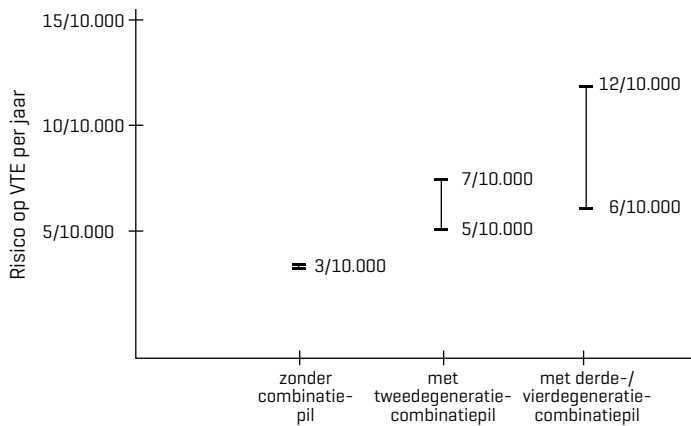


De combinatiepil verhoogt voor 35-plussers het risico op veneuze trombose.

Foto: Shutterstock

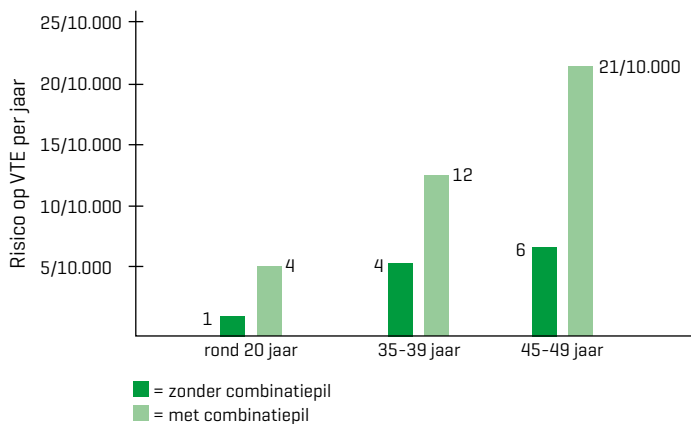
**Figuur 1**

Jaarlijks risico op VTE bij vrouwen 25-40 jaar in relatie tot type combinatiepil



**Figuur 2**

Jaarlijks risico op VTE in relatie tot leeftijd en gebruik combinatiepil



vierdegeneratiecombinatiepillen is dit risico 6-12/10.000 vrouwen per jaar. De vaginale ring en pleister, die ook oestrogeen bevatten, vallen ook binnen de derde en vierde generatie.<sup>4</sup> In de NHG-Standaard Anticonceptie is de eerste keus een combinatiepil met levonorgestrel 150 microgram en ethinylestradiol 30 microgram.<sup>5</sup> De tweede keus is een combinatiepil met levonorgestrel 100 microgram en ethinylestradiol 20 microgram of gestodeen 75 microgram en ethinylestradiol 20 microgram of norgestimaat 250 microgram en ethinylestradiol 35 microgram.

Voor jonge vrouwen zonder andere risicofactoren voor VTE vinden we het verhoogde risico op VTE door gebruik van de combinatiepil in het algemeen acceptabel. Dat risico wordt bij start van de combinatiepil met de vrouw besproken. We beperken het risico door conform de richtlijnen de voorkeur te geven aan tweedegeneratiepreparaten.

Om het risico op VTE te beperken ontraden we de combi-

natiepil aan vrouwen met een verhoogd basisrisico omdat zij bijvoorbeeld familiair belast zijn. De NHG-Standaard Anticonceptie geeft een belaste eerstegraadsfamilieanamnese voor VTE, met of zonder aangetoonde trombofilie, als relatieve contra-indicatie voor combinatiepreparaten. Deze vrouwen krijgen het advies een anticonceptiemethode zonder verhoogd risico op VTE te kiezen.

Wanneer vrouwen ouder worden, stijgt hun basisrisico op veneuze trombose. Zonder combinatiepil stijgt het risico van 1/10.000 vrouwen rond de 20 jaar naar 4/10.000 op 36- tot 39-jarige leeftijd en 6/10.000 bij leeftijd 45-49 jaar [figuur 2]. Mét de combinatiepil wordt dat respectievelijk 4/10.000, 12/10.000 en 21/10.000.<sup>2</sup> In die laatste leeftijdsgroep veroorzaakt de combinatiepil dus 15/10.000 extra diep veneuze tromboses en longembolieën per jaar. Het risico op VTE is groter bij vrouwen met overgewicht en het absolute extra aantal tromboses en longembolieën is bij hen dus waarschijnlijk ook groter.<sup>6</sup> Roken speelt, anders dan bij arteriële trombose, geen rol bij het risico op veneuze trombose bij pilgebruikers.<sup>7</sup> In onze klinische praktijk merken we dat de meeste vrouwen van boven de 35 met een pilgerelateerde veneuze trombose dit risico niet kennen. Ze kiezen er meestal niet bewust voor de pil te blijven gebruiken, gebruiken de pil al sinds hun tienerjaren en hebben geen andere anticonceptiemethode overwogen.

De NHG-Standaard Anticonceptie zegt niets over het verhoogde VTE-risico bij ouder wordende vrouwen. Bij een leeftijd van boven de 35 wordt alleen de combinatie met roken genoemd als contra-indicatie voor de combinatiepil, vanwege het verhoogde risico op ischemische hart- en vaatziekten. Wie zich baseert op de samenvatting leest: 'Het algemene advies om te stoppen met anticonceptie is: bij hormonale anticonceptie op de leeftijd van 52 jaar.'

Wij vinden dat een gemiste kans, omdat er goede alternatieven zijn.

Aan de andere kant geeft de standaard wel de aanbeveling om op de langere termijn een evaluatieconsult aan te bieden, bijvoorbeeld bij het bereiken van de leeftijd van 35 jaar. De huidige generatie langdurige gebruiksters van de combinatiepil heeft dit aanbod mogelijk niet gehad. Het is ook voor te stellen dat gebruiksters het advies na 15 tot 20 jaar vergeten zijn. Het zou goed zijn om na te denken op welke wijze we dat evaluatieconsult kunnen inzetten.

## ALTERNATIEVEN

Als de indicatie voor de combinatiepil 'gewoon' anticonceptie of regulatie van menstruatie is, zijn er prima omkeerbare alternatieven die geen verhoogd tromboserisico geven. Die hebben we op een rijtje gezet:

- een progestageen bevattend spiraaltje met een werkzaamheid van 6 (Levosert) of 8 jaar (Mirena);
- een progestageen bevattend implantatiestaafje met een werkzaamheid van 3 jaar;
- een koperhoudend spiraaltje met een werkzaamheid van 10 jaar;

- een anticonceptiepil met alleen progestageen (desogestrel) die dagelijks moet worden ingenomen;
- een combinatiepil met een lagere oestrogeendosering, zoals ethinylestradiol 20 microgram + levonorgestrel 100 microgram (Microgynon 20), wat de NHG-Standaard ook als tweedekeusoptie aangeeft.

Wat betreft de progestageen bevattende driemaandelijke injectie (prikpil) bestaat enige onzekerheid over het trombose-risico, maar zowel de NHG-Standaard ('relatieve contra-indicatie') als de Richtlijn Antitrombotisch beleid (die in de tweede lijn gebruikt wordt) ontraadt het gebruik bij een verhoogd risico op VTE.<sup>8</sup> Vanzelfsprekend is ook sterilisatie (van de man of de vrouw) een optie.

Wanneer we niet eerst de risicofactoren afwegen mogen we de combinatiepil niet voorschrijven om perimenopauzale klachten (zonder anticonceptiewens) te behandelen. Als oestrogenen geïndiceerd zijn volstaat een lager, transdermaal gedoseerd preparaat.

## CONCLUSIE

Het risico op VTE stijgt met de leeftijd, waardoor de impact van een bijkomend verhoogd risico door gebruik van de combinatiepil groter wordt. De NHG-Standaard benoemt dat niet. Wij pleiten ervoor om pilgebruiksters die een voltooid gezin hebben of de 35 jaar gepasseerd zijn te informeren over hun trombose-risico en alternatieve anticonceptiemethoden aan te bieden. Voor de duidelijkheid: we adviseren om pas met de combinatiepil te stoppen als een betrouwbare alternatieve anticonceptie is geregeld.

De standaard geeft daarvoor al de mogelijkheid in de vorm van een evaluatieconsult. We zijn van mening dat dit vaker dient te worden ingezet. Dan kan samen met de vrouw besloten worden of de huidige vorm van anticonceptie nog voldoet. Individuele vrouwen kunnen na weging van voor- en nadelen natuurlijk ook besluiten de combinatiepil te continueren. ■

## LITERATUUR

1. Arnesen CAL, Veres K, Horváth-Puhó E, Hansen JB, Sørensen HT, Brækkan SK. Estimated lifetime risk of venous thromboembolism in men and women in a Danish nationwide cohort: impact of competing risk of death. *Eur J Epidemiol* 2022;37:195-203.
2. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:1-15.
3. Tans G, Bouma BN, Büller H, Rosing J. Changes of hemostatic variables during oral contraceptive use. *Semin Vasc Med* 2003;3:61-8.
4. European Medicines Agency. Combined hormonal contraceptives. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/combined-hormonal-contraceptives>. Geraadpleegd op 16 mei 2023.
5. NHG-werkgroep Anticonceptie. NHG-Standaard Anticonceptie. richtlijnen.nhg.org. Utrecht: NHG, 2023. Geraadpleegd op 16 mei 2023.
6. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P, et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptive use. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:797-802.
7. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: a systematic review. *Contraception* 2016;94:590-604.
8. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2020. Beschikbaar via: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch\\_beleid/antitrombotisch\\_beleid\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html). Geraadpleegd op 16 mei 2023.

Meijer K, Van Vlijmen L. De combinatiepil is geen goede keuze [meer] voor 35-plussers. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI: 10.1007/s12445-023-2299-3.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Hematologie, Groningen: K. Meijer, internist-hematoloog, k.meijer@umcg.nl. Afdeling Klinische farmacologie en Farmacie en College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: E.F.W. van Vlijmen, senior klinisch beoordelaar. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.