

Pilgebruiksters testen op factor V Leiden-mutatie niet nodig

Mariken Stegmann, Liesbeth van Vlijmen

Dat het risico op veneuze trombose verhoogd is bij pilgebruik en bij trombofilie weet waarschijnlijk elke huisarts. Maar hoe groot zijn de risico's eigenlijk? In deze casuïstiek bespreken we hoe het precies zit en waarom testen op factor V Leiden in het kader van anticonceptieadvies niet hoeft.

CASUS: EEN JONGE PILGEBRUIKSTER MET EEN VRAAG

De 22-jarige Sanne komt op het spreekuur. Ze gebruikt ethinylestradiol/levonorgestrel 30/150 µg en heeft verder een blanco voorgeschiedenis. Ze vertelt dat haar vader kortgeleden spontaan een trombose-been heeft gehad en vervolgens positief is getest op factor V Leiden. Een jaar geleden had hij ook al een spontane longembolie. Sanne vraagt zich af of zij zich ook moet laten testen op factor V Leiden. Na enig zoekwerk besluit u samen om dit wel te doen. Sanne blijkt heterozygote drager te zijn. Na counseling besluit Sanne te switchen naar een hormoonspiraaltje.

Een veneuze trombo-embolie (VTE) is meestal een diepveneuze trombose van het been of een longembolie. Een VTE ontstaat in het algemeen onder invloed van meerdere risicofactoren.¹ De belangrijkste zijn:

- een trombofiele afwijking
- VTE in de voorgeschiedenis
- VTE bij een eerstegraads familielid (broer, zus, vader, moeder)
- zwangerschap en eerste 6 weken na de bevalling
- leeftijd ≥ 35 jaar
- BMI > 30
- recente operatie of trauma
- langdurige immobiliteit
- gebruik van oestrogenen (combinatiepil, vaginale anticonceptivering, anticonceptiepleister, hormoontherapie)

Roken is geen risicofactor voor een VTE (maar wel voor arteriële trombose).²

HET ABSOLUTE RISICO OP EEN VTE

Pilgebruiksters

Het basisrisico op een VTE is voor vrouwen van 25-40 jaar zonder risicofactoren ongeveer 3 per 10.000 vrouwen per jaar. Oestrogenen verhogen dit basisrisico. Bij de combinatiepil, die bestaat uit een oestrogeen en een progestageen, bepaalt de

oestrogene component het risico. De progestagene component verhoogt op zichzelf het risico niet, maar kan de verhoging wel beïnvloeden.³ Combinatiepillen worden op basis van hun progestagene component ingedeeld in tweede, derde en vierde generatie. Progestagenen van de tweede generatie zoals (levo-)norgestrel verlagen het tromboserisico van een combinatiepreparaat iets, maar progestagenen van de derde en vierde generatie, zoals gestodeen of dienogest, doen dat niet. Combinatiepillen van de tweede generatie (ethinylestradiol gecombineerd met het progestageen levonorgestrel of norgestimaat) verhogen het risico op een VTE van ongeveer 3 naar 5-7 per 10.000 vrouwen per jaar. Combinatiepillen van de derde of vierde generatie verhogen dat risico wat meer, tot 6-12 per 10.000 vrouwen per jaar. Vaginale anticoncepteringen en pleisters, die ook oestrogeen bevatten, verhogen het risico ongeveer evenveel als combinatiepillen van de derde en vierde generatie.⁴⁻⁶ De NHG-Standaard Anticonceptie adviseert als eerste keus een combinatiepil met ethinylestradiol/levonorgestrel 30/150 µg, als tweede keus ethinylestradiol/levonorgestrel 20/100 µg, ethinylestradiol/gestodeen 20/75 µg of ethinylestradiol/norgestimaat 35/250 µg. Voor jonge vrouwen zonder andere risicofactoren wordt het verhoogde risico op een VTE door de combinatiepil in het algemeen acceptabel gevonden.⁷ De standaard adviseert huisartsen het risico te bespreken wanneer de vrouw met de pil begint en als eerste keus een tweedegeneratiepil voor te schrijven.⁶

Pilgebruiksters met een stollingsafwijking

Trombofilie is een van de risicofactoren voor een VTE. De toename van het risico hangt af van de ernst van deze erfelijke stollingsafwijking. Er zijn ernstige vormen van trombofilie, zoals deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S, die gepaard gaan met een sterk verhoogd basisrisico, tot 1,64% per jaar. Maar dit zijn zeldzame ziektes, met prevalenties van ongeveer 0,1%. Mildere vormen, waaronder de factor V Leiden-mutatie (heterozygoot) en de protrombine-20210A-mutatie, verhogen het basisrisico naar 0,19% per jaar. Deze afwijkingen komen veel vaker voor, met prevalenties van respectievelijk 5% en 2%. Voor vrouwen met ernstige trombofilie die de anticonceptiepil gaan gebruiken stijgt het risico op een VTE veel meer (tot 4,62% per jaar) dan voor vrouwen met milde trombofilie (tot 0,49% per jaar).^{8,9} Pilgebruik heeft dus

DE KERN

- De factor V Leiden-mutatie is een relatief veelvoorkomende risicofactor voor een veneuze trombo-embolie (VTE); draagsters wordt afgeraden oestrogenen te gebruiken, bijvoorbeeld als anticonceptie.
- Het heeft geen zin om alle vrouwen die de combinatiepil willen gebruiken te screenen op de factor V Leiden-mutatie. Belangrijker zijn de bekende risicofactoren; met name de familieanamnese.
- Overweeg laboratoriumonderzoek als een vrouw met de factor V Leiden-mutatie in de familie anticonceptie wil gaan gebruiken. Als in de familie ook VTE voorkomt, is dat voldoende reden om oestrogenenbevattende anticonceptie af te raden; een test voegt dan niets toe.

een veel grotere impact bij vrouwen met ernstige trombofilie. Bij bovenstaande cijfers past de kanttekening dat ze zijn berekend in cohorten van familieleden van trombofiele patiënten met een VTE, dus in populaties die altijd een positieve familieanamnese hebben. De gevonden risicoverhogingen zullen daarom minder groot zijn bij willekeurige pilgebruiksters die alleen zelf positief getest zijn op een stollingsafwijking.

Pilgebruiksters met een positieve eerstegraads familieanamnese

Een eerstegraads familielid met een VTE is een onafhankelijke risicofactor. Bij vrouwen zonder aangetoonde trombofilie verhoogt de combinatiepil het relatieve basisrisico op een VTE twee- tot driemaal, van 0,03% naar 0,05-0,12% per jaar.¹⁰⁻¹² Een positieve familieanamnese, met of zonder aangetoonde trombofilie, verhoogt het absolute basisrisico nog eens drie- tot zevenmaal, naar 0,35% per jaar. En als er sprake is van een hormoongerelateerde VTE bij moeder of zus (tijdens zwangerschap of pilgebruik) is het absolute risico mogelijk nog iets hoger.¹² Het is ook goed om te weten dat in de helft van de families waar trombose voorkomt geen van de genoemde 5 stollingsafwijkingen kan worden aangetoond.

ZWANGERSCHAP EN KRAAMPERIODE

Tijdens zwangerschap en de kraamperiode kan trombofilieonderzoek, zoals een factor V Leiden-bepaling, toegevoegde waarde hebben om te bepalen of profylactische antistolling geïndiceerd is. Vrouwen van wie bekend is dat zij heterozygote draagster zijn van een factor V Leiden-mutatie, zoals Sanne in onze casus, komen sowieso in aanmerking voor postpartumprofylaxe gedurende 6 weken. Wij pleiten ervoor om alle vrouwen met een positieve eerstegraads familieanamnese, dus ook zonder aangetoonde trombofilie, in aanmerking te laten komen voor postpartumprofylaxe [de situatie met het hoogste tromboserisico].

AFWEGING VAN RISICOFACTOREN BIJ DE COMBINATIEPIL

Welke van bovengenoemde risicofactoren voor een VTE worden beschouwd als contra-indicaties voor de combinatiepil? De NHG-Standaard Anticonceptie onderscheidt absolute en relatieve contra-indicaties. Absolute contra-indicaties zijn aangetoonde trombofilie en diepe veneuze trombose of longembolie in de voorgeschiedenis; de combinatiepil wordt ontraden. De standaard beschouwt een eerstegraads familielid met een VTE, met of zonder aangetoonde trombofilie, als een relatieve contra-indicatie; de voorkeur gaat dan uit naar een andere methode. Dit advies is in lijn met de Multidisciplinaire richtlijn Antitrombotisch beleid van de NIV.^{7,13} De NHG-standaard Anticonceptie adviseert om de indicaties en contra-indicaties regelmatig te evalueren, bijvoorbeeld eens in de 1-5 jaar, en gezamenlijk te beslissen of de anticonceptie kan worden voortgezet.

TESTEN OP TROMBOFILIE?

De NVKC adviseert in *Zinnige diagnostiek bij erfelijke trombofiliefactoren* de 5 trombofiliefactoren (inclusief factor V Leiden) alleen te onderzoeken bij patiënten of eerstegraads familieleden van patiënten met een sterke familiale belasting voor een spontane diepe veneuze trombose of longembolie, na een goede anamnese.¹⁴ Trombofilieonderzoek heeft alleen toegevoegde waarde om te bepalen of een vrouw in de vruchtbare leeftijd een gecombineerd anticonceptivum kan gebruiken, en tijdens zwangerschap en kraamperiode om te bepalen of profylactische antistolling geïndiceerd is. De NHG-Standaard stelt dat een eerstegraads familielid met een VTE het risico op een VTE sowieso al verhoogt en dat men dan beter niet voor een combinatiepreparaat kan kiezen. Testen op trombofilie heeft in dat geval weinig toegevoegde waarde.⁷ De NIV-richtlijn geeft hetzelfde advies.¹³ Omdat de factor V Leiden-mutatie veel vaker voorkomt dan de 4 andere trombofiliefactoren en makkelijk te onderzoeken is, is in het verleden wel geopperd dat iedereen die de combinatiepil wil gebruiken eerst getest zou moeten worden. Zo'n screening is vanwege de zeer lage prevalentie van VTE bij pilgebruik, ook bij draagsters van de factor V Leiden-mutatie, echter niet kosteneffectief. Men zou 20.000 vrouwen moeten testen om 1 trombose door pilgebruik te voorkomen.¹⁵

ANTICONCEPTIEMETHODEN ZONDER OESTROGEEN

Wie kiest voor anticonceptie zonder oestrogeen heeft verschillende opties. Op Thuisarts.nl zijn verschillende keuzekaarten beschikbaar die de verschillen op een rijtje zetten. Bij de volgende methoden is de kans op zwangerschap < 1% per jaar (pearlindex < 1):

- progestageenbevattend spiraaltje
- progestageenbevattend implantatiestaafje
- koperhoudend spiraaltje
- anticonceptiepil met alleen progestageen (desogestrel; dagelijks innemen)
- sterilisatie van de man of de vrouw



Overweeg laboratoriumonderzoek als een vrouw met de factor V Leiden-mutatie in de familie anticonceptie wil gaan gebruiken. Foto: Shutterstock

Het tromboserisico van de 'prikpil', een progestageenbevattende driemaandelijke injectie, is onzeker, maar zowel de NHG-Standaard ('relatieve contra-indicatie') als de NIV-richtlijn ontraden de prikpil bij vrouwen met een verhoogd risico op een VTE.^{7,13}

Bij de keuze wegen uiteraard ook andere factoren mee, zoals therapietrouw en persoonlijke voorkeur, én het risico op een ongewenste zwangerschap (met het veel sterker verhoogde tromboserisico dat daarmee samenhangt).^{2,6} Wanneer de vrouw toch een zeer sterke voorkeur heeft voor de combinatiepil, kan eventueel worden overwogen tijdelijk een combinatiepil voor te schrijven met een zeer lage oestrogeendosering, bijvoorbeeld ethinylestradiol/levonorgestrel 20/100 µg.⁴

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Omdat Sanne de combinatiepil gebruikte, besloot de huisarts dat er volgens de richtlijn Zinnige diagnostiek een indicatie was voor onderzoek naar de factor V Leiden-mutatie. Door de testuitslag veranderde een relatieve contra-indicatie (eerstegraads familielid met een VTE) in een absolute contra-indicatie (aangetoonde trombofilie). In beide gevallen adviseert de NHG-Standaard te kiezen voor anticonceptie zonder oestrogenen, dus achteraf had de test weinig toegevoegde waarde. Ook de NIV-richtlijn raadt testen in zo'n situatie niet aan, maar er kunnen bij individuele patiënten

uiteraard andere, doorslaggevende redenen zijn om toch te testen.

Het risico op een VTE is sterk verhoogd bij vrouwen met een positieve eerstegraads familieanamnese voor trombose, ook wanneer zij negatief testen op trombofilie. Het verhoogde risico is op zichzelf reden genoeg om te kiezen voor een anticonceptiemethode zonder oestrogenen; trombofilieonderzoek heeft in dat geval geen toegevoegde waarde. ■

LITERATUUR

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
2. 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.
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. 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.
5. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
6. European Medicines Agency. Combined hormonal contraceptives [EMA-review 2013]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/combined-hormonal-contraceptives>, geraadpleegd juli 2023.

7. NHG-Standaard Anticonceptie. Utrecht: NHG, 2023. Richtlijnen.nhg.org.
8. Van Vlijmen EF, Brouwer J-L, Veeger NJ, Eskes TK, De Graeff PA, Van der Meer J.. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects. *Arch Intern Med* 2007;167:282-9.
9. Van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood* 2011;118:2055-61.
10. Bezemer ID, Van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169:610-5.
11. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism. a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-20.
12. Van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Kluijn-Nelemans HC, et al. The impact of a male or female thrombotic family history on contraceptive counseling: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2016;14:1741-8.
13. Multidisciplinaire richtlijn Antritrombotisch beleid. Utrecht: NIV, 2020. Richtlijnen database.nl.
14. Zinnige diagnostiek bij erfelijke trombofiliefactoren. Utrecht: NVKC/CMI, 2017. Nvkc.nl.
15. Rosendaal FR. Testhonger gestild. Hoe de populariteit van testen op factor V Leiden voorbijging. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020;164:D5562.

Stegmann ME, Van Vlijmen EF. Testen op Factor V Leiden-mutatie bij pilgebruiksters niet nodig. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2359-8.
Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Groningen: dr. M.E. Stegmann, huisarts en klinisch epidemioloog; m.e.stegmann@umcg.nl. Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Klinische Farmacologie en Farmacie dr. E.F.W. van Vlijmen, arts/wetenschappelijk medewerker, en klinisch beoordelaar CBG. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.