

ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ORALE ANTICONCEPTIVA: STAND VAN ZAKEN

In de Folia besteedden we reeds meerdere malen aandacht aan de ongewenste effecten van orale anticonceptiva. Dit artikel tracht een stand van zaken te geven, rekening houdend met de studies verschenen in de loop van 2001 en 2002.

- *Borstcarcinoom.* In een recent observationeel onderzoek bij vrouwen tussen 35 en 64 jaar oud die orale anticonceptiva nemen of genomen hebben, wordt geen verhoogd risico van borstcarcinoom gevonden ten opzichte van geen gebruik. Deze resultaten zijn geruststellend. Toch mogen de resultaten van de in 1996 gepubliceerde meta-analyse van 54 observationele studies, waarbij een licht verhoogd risico van borstcarcinoom bij pilgebruiksters - vooral deze jonger dan 35 jaar oud - werd gevonden, niet vergeten worden.
- *Cervixcarcinoom.* De evidentie neemt toe dat bij vrouwen die positief zijn voor het DNA van het humane papillomavirus (HPV), orale anticonceptiva het risico van cervixcarcinoom verhogen.
- *Myocardinfarct.* De evidentie neemt toe dat het risico van myocardinfarct verhoogd is bij vrouwen op orale anticonceptiva, vooral in aanwezigheid van risicofactoren zoals roken. Of het risico van myocardinfarct lager is voor derdegeneratie-anticonceptiva (met als progestageen gestodeen of desogestrel) dan voor tweedegeneratie-anticonceptiva (met als progestageen levonorgestrel), blijft betwist.
- *Veneuze trombo-embolie.* Een meta-analyse versterkt de evidentie dat het risico van veneuze trombo-embolie lichtjes hoger is voor de derdegeneratie-anticonceptiva dan voor de tweedegeneratie-anticonceptiva.

In de Folia werd reeds meerdere malen aandacht besteed aan de carcinogene en cardiovasculaire risico's van orale anticonceptiva [Folia november 1995, maart en oktober 1996, januari en juli 1998, februari 2000 en maart 2001]. Sindsdien verschenen een aantal nieuwe studies hieromtrent; zij zijn de aanleiding tot deze update van de ongewenste effecten van orale anticonceptiva. De beslissing om orale anticonceptiva voor te schrijven, moet worden genomen na overwegen van de individuele risicofactoren voor b.v. borstcarcinoom of veneuze trombo-embolie, maar natuurlijk ook van de mogelijke bijkomende voordelen die het anticonceptivum bij de individuele vrouw kan meebrengen (b.v. mogelijk beschermend effect tegen ovarium- en endometriumcarcinoom).

Borstcarcinoom

Wat we reeds in de Folia schreven

Het risico van borstcarcinoom werd besproken in de Folia van januari en juli 1998, en maart 2001. Het besluit was dat op basis van de beschikbare studies een geringe verhoging van het risico niet kan uitgesloten worden, vooral niet bij vrouwen die de pil zeer lang (> 10 jaar) hadden genomen en bij wie die lange gebruikperiode niet gevolgd werd door een voldragen zwangerschap; dit besluit was vooral gebaseerd op een in 1996 gepubliceerde meta-analyse van 54 patiënt-controlestudies. Bij vrouwen met risicofactoren voor borstcarcinoom (b.v. persoonlijke antecedenten, antecedenten bij eerste-gradsverwante, d.w.z. moeder, zuster of dochter, antecedenten van fibroadenomen of atypische hyperplasie) werd aanbevolen terughoudender te zijn bij het voorschrijven van orale anticonceptiva.

Wat is de huidige stand van zaken?

In juni 2002 verschenen de resultaten van een patiënt-controle onderzoek (de *Women's CARE* studie) naar het risico van borstcarcinoom bij vrouwen op orale anticonceptiva. In deze studie bij ongeveer 9.300 vrouwen van 35 tot 64 jaar oud die een oraal anticonceptivum nemen of namen, werd geen verhoging van het risico gevonden. Er kon geen effect worden aangetoond van behandelingsduur, dosis van het oestrogeen, type progestageen, leeftijd bij starten van het oraal anticonceptivum, of het al dan niet aanwezig zijn van familiale antecedenten.

De resultaten van deze studie zijn natuurlijk bemoedigend. Wel dient opgemerkt dat in de meta-analyse van 1996 het risico van borstcarcinoom vooral verhoogd was bij vrouwen jonger dan 35 jaar die een oraal anticonceptivum namen of dit in de loop van de laatste 5 jaar hadden gestopt, en die het oraal anticonceptivum vóór de leeftijd van 20 jaar waren gestart. In de *Women's CARE* studie ging het om vrouwen van 35 jaar of ouder, en hoewel geen verhoogd risico werd gevonden bij de vrouwen die de pil op jonge leeftijd waren gestart, laat de studie geen uitspraak toe over het risico bij vrouwen jonger dan 35 jaar.

Cervixcarcinoom

Wat we reeds in de Folia schreven

Het risico van cervixcarcinoom werd besproken in de Folia van januari 1998. De conclusie was dat een geringe risicoverhoging niet kan uitgesloten worden bij vrouwen die sinds lang de pil nemen of deze na lang gebruik recent (< 2 jaar) stopten. Er werd echter ook gesteld dat de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd gezien factoren zoals seksuele activiteit of infectie met het humane papillomavirus (HPV) de resultaten konden hebben beïnvloed.

Wat is de huidige stand van zaken?

In maart 2002 verscheen een *gepoolde* analyse van de gegevens van acht patiënt-controlestudies bij vrouwen die positief zijn voor DNA van HPV; de onderzoekers gingen ervan uit dat bij HPV DNA-negatieve vrouwen het risico van cervixcarcinoom niet zou zijn verhoogd. Er werd nagegaan of orale anticonceptiva en het aantal voldragen zwangerschappen een invloed hadden op het ontwikkelen van cervixcarcinoom. Het risico van cervixcarcinoom (in situ of invasief) was drie- tot viermaal hoger bij de vrouwen die gedurende 5 jaar of langer een oraal anticonceptivum hadden genomen dan bij de vrouwen die nooit een oraal anticonceptivum hadden genomen. Ook vond men een hoger risico van cervixcarcinoom bij de vrouwen met een hoger aantal voldragen zwangerschappen, dan bij deze met twee of minder voldragen zwangerschappen. Volgens de onderzoekers zou de daling van het aantal cervixcarcinomen in de meeste landen althans gedeeltelijk verklaard kunnen worden door het dalend aantal zwangerschappen per vrouw. De belangrijkste bevinding van deze analyse is volgens de auteur van een editoriaal dat zowel langdurig gebruik van orale anticonceptiva als een hoog aantal voldragen zwangerschappen het risico van cervixcarcinoom verhogen, en dit door het promoten van de progressie van HPV-infectie naar een « in situ » en uiteindelijk invasief cervixcarcinoom. De auteur van het editoriaal beklemtoont dat elke verhoging van het risico vooral belangrijk zal zijn in de derdewereldlanden, waar het risico van cervixcarcinoom hoog is, en de toegang tot degelijke cytologische screening laag.

Myocardinfarct

Wat we reeds in de Folia schreven

Het risico van myocardinfarct bij vrouwen op orale anticonceptiva werd besproken in de Folia van januari 1998 en februari 2000. De conclusie was dat een geringe verhoging van het risico van myocardinfarct door orale anticonceptiva, met inbegrip van deze laag gedoseerd aan oestrogeen, niet kon uitgesloten worden, vooral niet bij vrouwen ouder dan 35 jaar, bij rooksters en bij vrouwen met hypertensie. Gezien de lage incidentie van myocardinfarct bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder cardiovasculaire risicofactoren, zal bij een eventuele geringe verhoging van het risico, het aantal bijkomende gevallen in ieder geval laag zijn. De resultaten van twee observationele studies suggereren dat het risico van myocardinfarct hoger is bij vrouwen op een tweedegeneratie-anticonceptivum (laag gedoseerd aan oestrogeen met als progestageen levonorgestrel), dan bij vrouwen op een derdegeneratie-anticonceptivum (laag gedoseerd aan oestrogeen met als progestageen gestodeen of desogestrel); de resultaten van de MICA-studie toonden anderzijds geen verschil tussen de tweede- en de derdegeneratie-anticonceptiva [zie Folia februari 2000].

Wat is de huidige stand van zaken?

In een patiënt-controle onderzoek dat in december 2001 werd gepubliceerd, werd een tweevoudige verhoging van het risico van myocardinfarct gevonden bij vrouwen op orale anticonceptiva in het algemeen. Aparte analyse toonde geen verhoging van het risico bij vrouwen op een derdegeneratie-anticonceptivum, maar ook deze studie laat geen definitieve uitspraak toe over eventuele verschillen tussen tweede- en derdegeneratie-anticonceptiva. Het risico van myocardinfarct was het hoogst bij de gebruiksters van orale anticonceptiva die rookten, of die diabetes of hypercholesterolemie hadden. Deze studie verandert dus niets aan de conclusie van de vroegere artikels in de Folia (zie hierboven). Of het risico van myocardinfarct inderdaad lager is met de derdegeneratie-anticonceptiva ten opzichte van de tweedegeneratie-anticonceptiva, blijft op dit ogenblik betwist. Het beste advies dat artsen kunnen geven aan vrouwen die wensen de pil te gebruiken, is te stoppen met roken of er in ieder geval niet mee te beginnen.

Veneuze trombo-embolie

Wat we reeds in de Folia schreven

Het risico van veneuze trombo-embolie door orale anticonceptiva werd besproken in de Folia van november 1995, maart en oktober 1996, januari en juli 1998, en februari 2000. De conclusie was dat het risico van veneuze trombo-embolie verhoogd is met alle orale anticonceptiva, maar dat dit risico hoger is bij vrouwen op een derdegeneratie-anticonceptivum dan bij vrouwen op een tweedegeneratie-anticonceptivum. Het extra risico is evenwel klein, en is vooral aanwezig bij het opstarten van de pil. Het risico van veneuze trombo-embolie is tijdens de zwangerschap wel hoger dan bij gebruik van eender welke pil.

Wat is de huidige stand van zaken?

De evidentie momenteel beschikbaar, blijft er op wijzen dat het risico van veneuze trombo-embolie hoger is voor de derdegeneratie-anticonceptiva dan voor de tweedegeneratie-anticonceptiva. In een meta-analyse van de observationele studies (gepubliceerd in juli 2001), was het risico van veneuze trombo-embolie 1,7 maal hoger voor de derdegeneratie-anticonceptiva dan dat voor de tweedegeneratie-anticonceptiva. In de *British National Formulary* worden voor het risico van veneuze trombo-embolie bij jonge vrouwen zonder risicofactoren, volgende absolute cijfers gegeven:

- 5 gevallen per 100.000 vrouwjaren bij niet-pilgebruiksters,
- 15 gevallen per 100.000 vrouwjaren bij vrouwen op een tweedegeneratie-anticonceptivum,
- 25 gevallen per 100.000 vrouwjaren bij vrouwen op een derdegeneratie-anticonceptivum.

De preparaten op basis van ethinylestradiol en het anti-androgeen cyproteronacetaat zijn niet als dusdanig aangewezen als anticonceptiemiddel. Deze preparaten kunnen wel gebruikt worden bij vrouwen met therapie-resistente androgene acne of met androgene alopecie, waarbij hun anticonceptieve eigenschappen nuttig kunnen zijn. De resultaten van een recent patiënt-controle onderzoek wijzen op een hoger risico van veneuze trombo-embolie met de preparaten op basis van ethinylestradiol in combinatie met cyproteronacetaat, dan voor preparaten op basis van ethinylestradiol in combinatie met levonorgestrel.

- Naar P.A. Marchbanks et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New Engl. J. Med.* **346**, 2025-2032 (2002)
- N.E. Davidson en K.J. Helzlsouer (editorial): Good news about oral contraceptives. *New Engl. J. Med.* **346**, 2078-2079 (2002)
- V. Moreno et al.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* **359**, 1085-1092 (2002)
- N. Munoz et al.: Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* **359**, 1093-1101 (2002)
- D.C.G. Skegg (commentary): Oral contraceptives, parity and cervical cancer. *Lancet* **359**, 1080-1081 (2002)
- B.A. Tanis et al.: Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* **345**, 1787-1793 (2001)
- L. Chasan-Taber en M. Stampfer (editorial): Oral contraceptives and myocardial infarction – The search for the smoking gun. *New Engl. J. Med.* **345**, 1841-1842 (2001)
- J.M. Kemmeren et al.: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Brit. Med. J.* **323**, 131-134 (2001)
- J.O. Drife (editorial): The third generation pill controversy (« continued »). The risks are still small compared with those of pregnancy. *Brit. Med. J.* **323**, 119-120 (2001)
- C. Vasilakis-Scaramozza en H. Jick: Risk of venous thrombo-embolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* **358**, 1427-1429 (2001)

FLASH

- In het **nieuwe basisvaccinatieschema aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad** wordt voorgesteld de vaccinatie tegen bof, mazelen en rubella uit te voeren op de leeftijd van 12 maand in plaats van 15 maand, samen met de vaccinatie tegen meningokok serogroep C. De argumenten hiervoor zijn het nut van een vroegtijdige vaccinatie tegen meningokok serogroep C en de compatibiliteit van dit vaccin met het vaccin tegen bof, mazelen en rubella. Ook wordt de vierde dosis van het vaccin tegen polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib-infecties en hepatitis B verschoven van de leeftijd van 13 maand naar de leeftijd van 14 maand. [Zie http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Nederlands/lijstvanadvies_en_brochures.htm#V]