

Geneesmiddelenbewaking

Hormonale anticonceptie + NSAID's: wat is het risico op veneuze trombo-embolie?

Het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) met oestroprogestagene anticonceptiva is goed gekend. Ook NSAID's zijn in verband gebracht met een risico op VTE, maar een causaal verband is onzeker. Over het risico op VTE bij *gecombineerd* gebruik van hormonale anticonceptie + NSAID waren er tot nu toe geen gegevens. Nochtans een relevante onderzoeksvraag gezien het frequente gelijktijdig gebruik bij jonge vrouwen en de ernst van VTE. Een nation-wide Deense cohortstudie onderzocht daarom deze situatie.

Kernboodschappen

- De nation-wide Deense cohortstudie toont dat hormonale anticonceptie (met name de hoogrisico- en mediumrisico-anticonceptiva) en NSAID's **elk apart** het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) verhogen. Voor de hormonale anticonceptie ligt dit binnen de verwachting. Voor de NSAID's is dit een belangrijk signaal dat reeds in eerdere publicaties naar voren is gekomen.
- **Gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptie + NSAID** verhoogde nog verder het risico op VTE, vooral bij gebruik van hoogrisico-anticonceptiva. Ten opzichte van gebruik van hoogrisico-anticonceptiva alleen gaf de combinatie hoogrisico-anticonceptie + NSAID een risico dat 11 keer groter was, met 23 extra events per 100 000 vrouwen tijdens de eerste week van NSAID-gebruik. Deze risicotename wordt beschouwd als "synergistisch": de toename is groter dan louter de som van de risico's voor NSAID's en voor hormonale anticonceptie apart.
- **Conclusie van het BCFI:** Bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken, moet bij het bespreken van het beperkte maar reële VTE-risico ook worden gewezen op de mogelijke verdere toename van het risico bij gelijktijdig gebruik van NSAID's. Deze risicotename is het grootst bij de vrouwen met hoogrisico-anticonceptie, en is mogelijk groter voor diclofenac dan voor andere NSAID's. Het is belangrijk vrouwen te informeren over de klinische symptomen die hen er toe moeten aanzetten snel een arts te raadplegen.

Waarom is deze studie belangrijk?

Het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) met oestroprogestagene anticonceptiva (combinatiepil/transdermale pleister/vaginale ring) is goed gekend. Het risico hangt af van het oestrogeengehalte (hoogste risico met preparaten met $\geq 50 \mu\text{g}$ ethinylestradiol, niet meer beschikbaar in België) en van het type progestageen. In Repertorium 6.2.1, melden we dat "het risico op VTE hoger is met de associaties die een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest bevatten dan met de associaties die levonogestrel of norgestimaat bevatten. De gegevens met de transdermale en vaginale toedieningsvormen tonen een gelijkaardig of hoger risico. Voor chloormadinon en nomegestrol blijft dit risico onduidelijk (zie ook Folia december 2020).

Ook NSAID's zijn in verband gebracht met een risico op VTE (onder andere in een meta-analyse van 2019). Het is niet duidelijk of het om een oorzakelijk verband gaat, omdat de meeste gegevens komen uit observationele studies, waarin bias en resterende confounding niet uit te sluiten zijn.¹⁻³

Over het risico op VTE bij *gelijktijdig* gebruik van hormonale anticonceptie + NSAID waren er tot nu toe geen gegevens. Nochtans een relevante onderzoeksvraag gezien het frequente gelijktijdig gebruik bij jonge vrouwen en de ernst van VTE. De hier besproken nation-wide Deense cohortstudie had als voornaamste doel om het risico op VTE bij gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptie + NSAID te onderzoeken.²

Opzet van de studie

Retrospectieve, nationale Deense cohortstudie (1996-2017) bij vrouwen 15-49 jaar ($n \approx 2$ miljoen) zonder antecedenten van trombo-embolie.

529 704 vrouwen die hormonale anticonceptie gebruikten haalden tijdens de onderzoeksperiode een NSAID op voorschrift van een arts af in de apotheek. Deze vrouwen werden in de studie beschouwd als gelijktijdige gebruikers.

De hormonale anticonceptie werd ingedeeld volgens het risico op VTE:

- **Hoog risico:** oestroprogestagene associaties (tabletten, transdermale pleisters, vaginale ring) met als progestageen desogestrel, gestodeen, drospirenon, cyproteron, etonogestrel, of norelgestromin, of met $\geq 50 \mu\text{g}$ ethinylestradiol (niet meer in België).
- **Medium risico:** alle andere oestroprogestagene associaties (d.w.z. met als progestageen levonorgestrel, norgestimaat, norethisteron, diënogest (maar zie “+ meer info”) of nomegestrol), medroxyprogesteron-injectie (prikpil).
- **Laag of geen risico:** orale progestageen-alleen anticonceptiva (voordien “minipil” genoemd), implantaat, levonorgestrel-bevattend IUD.

Eindpunt: eerste diagnose van een VTE-event (longembolus of diepe veneuze trombose van de onderste ledematen).

Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, kalenderjaar, opleidingsniveau, hypertensie, diabetes, polycystisch ovarieel syndroom, endometriose, migraine, systemische bindweefselaandoeningen en inflammatoire polyartropathie.

Resultaten in het kort

Gedurende de follow-up periode van mediaan 10 jaar traden 8710 gevallen van VTE op, waarvan 31% longembolen en 69% diepe veneuze trombosen van de onderste ledematen.

58% van de vrouwen gebruikte hormonale anticonceptie met “hoog risico” van VTE, 23% hormonale anticonceptie met “matig risico” en 19% hormonale anticonceptie met “laag risico”.

De gelijktijdige gebruikers haalden mediaan 2 voorschriften van een NSAID af. De ingewisselde voorschriften betroffen vooral ibuprofen (60%), diclofenac (20%) en naproxen (6%). In 98% van de gevallen ging het om een verpakking van maximaal 30 tabletten, wat overeenkomt met relatief kortdurend gebruik.

Risico op VTE ten opzichte van controlegroep, uitgedrukt als *adjusted incidence rate ratio* (IRR):

- **Hormonale anticonceptie ten opzichte geen NSAID + geen hormonale anticonceptie:**
 - hoogrisico-anticonceptie: risico $\times 4,1$ (95%-BI 3,9 tot 4,3);
 - mediumrisico-anticonceptie: risico $\times 3,0$ (95%-BI 2,8 tot 3,2);
 - laag/geen-risico-anticonceptie: risico $\times 1,1$ (95%-BI 1,0 tot 1,2).
- **NSAID ten opzichte geen NSAID + geen hormonale anticonceptie:** risico $\times 7,2$ (95%-BI 6,0 tot 8,5). De *adjusted* IRR was het grootst voor diclofenac (risico $\times 12,0$).
- **Hormonale anticonceptie + NSAID ten opzichte van enkel de anticonceptie:**
 - **hoogrisico-anticonceptie + NSAID:** risico $\times 11,0$ (95%-BI 9,6 tot 12,6);
 - **mediumrisico-anticonceptie + NSAID:** risico $\times 7,9$ (95%-BI 5,9 tot 10,6);
 - **laag/geen-risico-anticonceptie + NSAID:** risico $\times 4,5$ (95%-BI 2,6 tot 8,1).

De onderzoekers schatten het **aantal extra events per 100 000 vrouwen tijdens de eerste week van NSAID-gebruik** als volgt:

- 4 extra events (95%-BI 3 tot 5) voor NSAID ten opzichte van geen NSAID + geen hormonale anticonceptie.
- 23 extra events (95%-BI 19 tot 27) voor hoogrisico-anticonceptie + NSAID ten opzichte van enkel de anticonceptie.
- 11 extra events (95%-BI 7 tot 15) voor mediumrisico-anticonceptie + NSAID ten opzichte van enkel de anticonceptie.
- 3 extra events (95%-BI 0 tot 5) voor laag/geen-risico-anticonceptie + NSAID ten opzichte van enkel de anticonceptie.

Een sensitiviteitsanalyse toonde bij de subgroep van “gezonde vrouwen” een nog grotere risicotoename voor VTE met enkel NSAID's (ten opzichte van geen gebruik) en met hoogrisico-/mediumrisico-anticonceptie + NSAID (ten opzichte van enkel de

anticonceptie).

Beperkingen van de studie

Dit is een observationele studie waardoor bias en resterende confounding niet uit te sluiten zijn. Corrigeren voor roken en BMI, twee bekende risicofactoren van VTE, werd bemoeilijkt omdat deze informatie ontbrak voor het grootste deel van de tijd waarin de personen opgevolgd werden. Ook weten we niet of de vrouwen die het voorgeschreven NSAID afhaalden in de apotheek, het NSAID ook daadwerkelijk innamen. Gegevens over de aankoop van OTC-NSAID's (dus zonder voorschrift) waren in de Deense databank niet beschikbaar, maar – op basis van eerder onderzoek – stellen de auteurs dat dit de resultaten van studies naar het verband tussen NSAID-gebruik en gezondheidseffecten nauwelijks beïnvloedt.

Volgens een commentaar in *ACP Journal Club* is ook *confounding by indication* niet uit te sluiten: de associatie tussen NSAID-gebruik en VTE kan een gevolg zijn van de onderliggende aandoening waarvoor het NSAID werd gebruikt (bv. pijn bij een inflammatoire aandoening die op zich het risico op VTE verhoogt).⁴

Commentaar van het BCFI

Veneuze trombo-embolie is een zeldzaam maar potentieel zeer ernstig tot fataal ongewenst effect van **sommige hormonale anticonceptiva**. Deze studie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd toont ook een **toename van de incidentie van VTE door NSAID-gebruik**. De risicotoename met NSAID's was groter dan in de meta-analyse van 2015¹. Dit heeft mogelijk te maken met het lage basisrisico van de vrouwen in de hier besproken studie. De bevinding van een verband tussen NSAID-gebruik en risico op VTE is een ernstig signaal. Verder onderzoek naar causaliteit en mechanisme blijft noodzakelijk.

Een belangrijke bevinding van deze studie is de **toename van de incidentie van VTE bij gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptie + NSAID, vooral met de hoogrisico-anticonceptiva**. Deze risicotoename wordt beschouwd als **“synergistisch”**: de toename is groter dan louter de som van de risico's voor NSAID's en voor hormonale anticonceptie apart.

Het absolute risico op VTE binnen de eerste week na starten van NSAID's blijft volgens de studie laag, zelfs bij de vrouwen die hoogrisico-anticonceptiva gebruiken (23 extra events per 100 000 vrouwen). Het verhoogde risico is echter **relevant op populatieniveau** gezien jonge vrouwen vaak gelijktijdig NSAID's en hormonale anticonceptiva gebruiken.³

Ondanks de beperkingen van de studie, maken de nationwide studie-opzet en de duidelijke toename in het risico op VTE dat voorzichtigheid aangewezen is bij gelijktijdig gebruik van hormonale anticonceptie + NSAID.^{4,5} De auteur van het bijhorend editoriaal³ besluit dat bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken best een alternatief voor NSAID's wordt overwogen als pijnstilling. Wanneer NSAID's noodzakelijk zijn, stelt de auteur dat beter gekozen wordt voor een ander NSAID dan diclofenac. Bij alle vrouwen gaat de voorkeur naar anticonceptiva met laag of geen risico op VTE (koperspiraal, levonorgestrel-bevattend IUD, implantaat, een oraal progestageen-alleen anticonceptivum) (zie Repertorium 6.2. Anticonceptie). Dit is des te belangrijker wanneer bekend is dat de vrouw NSAID's gebruikt.³

Conclusie: Wanneer het beperkte, maar reële risico op VTE wordt besproken bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken, wordt best vermeld dat gelijktijdig NSAID-gebruik de kans mogelijk nog meer vergroot. Deze risicotoename is het grootst bij de vrouwen op hoogrisico-anticonceptie, en is mogelijk groter voor diclofenac dan voor andere NSAID's. Het is belangrijk vrouwen te informeren over de klinische symptomen die hen er toe moeten aanzetten snel een arts te raadplegen.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Anticonceptiva:
 - Orale oestroprogestagenen voor anticonceptie: zie Repertorium
 - Transdermale oestroprogestagenen voor anticonceptie: zie Repertorium
 - Vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie: zie Repertorium
 - Progestagenen voor anticonceptie: zie Repertorium
 - Intra-uterine devices (IUD): zie Repertorium
- NSAIDs (systemisch gebruik): zie Repertorium

Bronnen

1. Ungprasert P et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2015;54:736742 ([doi:10.1093/rheumatology/keu408](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu408)).
2. Meaidi A, Mascolo A, Sessa M et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e074450 ([doi:10.1136/bmj-2022-074450](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074450)).
3. Schmidt M. Editorial. NSAIDs, hormonal contraception, and venous thromboembolism. A harmful drug interaction that deserves more attention. *BMJ* 2023;382:p1990 ([doi: https://doi.org/10.1136/bmj.p1990](https://doi.org/10.1136/bmj.p1990)).
4. Parks A.L. en Stevens S.M.. NSAIDs and hormonal contraceptives are linked to VTE in women with no previous thrombotic disease. *ACP Journal club in Annals of Internal Medicine* 2023;172 ([doi:10.7326/J23-0099](https://doi.org/10.7326/J23-0099)).
5. The College of Sexual & Reproductive Healthcare (CoSRH). FSRH CEU Statement: Response to new study by Meaidi et al (2023) Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. Klik [hier](#). Voor de "full statement" (pdf), klik [hier](#)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.