

de Volkskrant

17 februari 2016

Panasiëlanders gewoerd met sporen op een gravans van de Dorstse etoer (Wittige Salen uit het begin van 1956) onder de oevering-vuurtoren.



De voorbeelden van opeerpunten, die geen opeerpunten zijn. Foto: Carl Lipo

dat de merkwaardige, driehoekige herpe-stenen die oeral op Rapa Nui lagen opeerpunten zouden zijn, pas in het rijke misverstanden. Antropolo-

gisten die er in de jaren '60 naar keken, stonden er op dat de stenen opeerpunten zijn. Ze noemde 'herpeerpunten' van Rapa Nui die in 2005 in de Verenigde Staten en in een wetenschappelijke tijdschrift 'Science' verscheen.

De laatste herpeerpunten zijn nu weggevoerd van de oevering-vuurtoren van Rapa Nui, die in 1970 werd ontdekt door de Amerikaanse antropoloog Carl Lipo. Hij ontdekte de stenen in de jaren '60 en noemde ze opeerpunten. Hij dacht dat de stenen opeerpunten waren, maar nu weet hij dat het niet is.

Ten onrecht, blijft nu Lipo in een tijdschrift in 2014 met de stenen de opeerpunten heten, en vergeleek ze op atmeting, vorm, materiaal

en de opeerpunten. Maar het bleek dat de opeerpunten niet opeerpunten zijn, maar herpeerpunten. De opeerpunten zijn nu weggevoerd van de oevering-vuurtoren van Rapa Nui, die in 1970 werd ontdekt door de Amerikaanse antropoloog Carl Lipo. Hij ontdekte de stenen in de jaren '60 en noemde ze opeerpunten. Hij dacht dat de stenen opeerpunten waren, maar nu weet hij dat het niet is.

Karel Lipo, die opeerpunten heten, zei dat de opeerpunten van de opeerpunten niet opeerpunten zijn, maar herpeerpunten. De opeerpunten zijn nu weggevoerd van de oevering-vuurtoren van Rapa Nui, die in 1970 werd ontdekt door de Amerikaanse antropoloog Carl Lipo. Hij ontdekte de stenen in de jaren '60 en noemde ze opeerpunten. Hij dacht dat de stenen opeerpunten waren, maar nu weet hij dat het niet is.

# Bij ernstige stollingsstoornis pil niet slikken

Van onze verslaggeefster **Ilanthe Sahadat**

**AMSTERDAM** Vrouwen met ernstige stollingsafwijkingen kunnen beter niet de pil slikken vanwege het gevaar voor trombose. Ook vrouwen bij wie trombose in de familie voorkomt, lopen een verhoogd risico.

Dit blijkt uit een onderzoek van Liebeth van Vlijmen. Zij promoveert vandaag aan het Universitair Medisch Centrum Groningen op haar studies naar pilgebruik en trombose.

Dat bepaalde groepen vrouwen meer risico lopen op trombose door het slikken van de pil was al bekend. Van Vlijmen, die ook werkt als klinisch beoordelaar van gynaecologische geneesmiddelen, heeft als eerste de risicogroepen nader heeft onderzocht.

Van Vlijmen concludeert dat vrouwen met een ernstige afwijking beter niet de pil kunnen gebruiken. Vrouwen

met deze stoornis weten dit vaak van zichzelf en zijn dus relatief eenvoudig op te sporen.

Lastiger zijn de andere groepen die Van Vlijmen bestudeerde. Zo heeft een vrouw met een moeder of zus met trombose een twee tot drie keer zo groot risico om ook trombose te krijgen.

## Historie van bijwerkingen en nieuwe generaties

Sinds de pil in 1960 op de markt kwam, is gepoogd zowel het trombose-risico als andere bijwerkingen (zoals acné, ongewenste haargroei, gewichtstoename) te beperken. De vernieuwingen werden aangeduid als generaties. Na een aantal incidenten zijn alle middelen in 2013 nog eens door de Europese medicijnenwaakhond EMA onder de loep genomen. Pillen uit de tweede generatie, zoals Microgynon 30 of Modicon, zijn met een

risico van 5 tot 7 trombosegevallen per tienduizend per jaar bijna twee keer zo veilig als de Diane 35 en Yasmin (met 9-12 gevallen per tienduizend per jaar). Omdat de risico's nog altijd relatief laag zijn, zijn de middelen wel te verkrijgen. Spijtig, vindt hoogleraar Frits Rosendaal. 'Waarom een pil aanbieden die meer risico met zich meebrengt, als er een veiliger alternatief bestaat dat even goed tegen zwangerschap beschermt?'

volgens de onderzoekster leren hoe je trombose kunt herkennen.

Bij trombose ontstaat een bloedstolsel in de bloedvat. Bereikt zo'n stolsel de longen dan spreekt men van een longembolie, wat in zeldzame gevallen dodelijk kan zijn. Als trombose op tijd wordt ontdekt, is het vaak goed te be-

## Rosendaal (LUMC): De pil is te lang als het snoepje van de week behandeld

handelen. Vaak krijgt een vrouw een dik of rood been, maar soms zijn de klachten minder duidelijk, zoals kortademigheid of benauwdheid.

De arts moet doorvragen en informeren, zegt Van Vlijmen. 'De meeste vrouwen weten precies wat ze moeten doen

als ze de pil zijn vergeten, maar hebben geen idee hoe je trombose herkent.'

Trombose door het slikken van de pil is een zeldzame bijwerking. Toch raken diverse middelen (zogeheten derde en vierde generatiepillen als Diane 35 en Yasmin en de Nuvaring) de afgelopen jaren in opspraak vanwege ernstige incidenten door trombose bij gebruikers. (zie kader)

Frits Rosendaal sluit zich aan bij de conclusies van Van Vlijmen. Rosendaal is hoogleraar klinische epidemiologie in het Leidse LUMC en doet al jaren onderzoek naar anticonceptiva en bloedstollings. 'Het is altijd een individuele afweging of een vrouw wel of niet de pil gaat slikken. Meer bewustwording en meer gesprekken door de huisarts met pilsluksters, lijken mij belangrijk. De pil is te lang als het snoepje van de week behandeld, terwijl heel veel vrouwen jarenlang dag in dag uit hormonen slikken. Om het overtuigend te zeggen, we brengen onze auto nog wel naar de garage.'





**umcg**



# De pil bij vrouwen met verhoogd tromboserisico

Karina Meijer

Minisymposium ter gelegenheid van  
de promotie van Lies van Vlijmen

170216

# 'De pil'

- Met stip populairste anticonceptivum
- Veneuze trombose is bekende bijwerking  
*Relatief 2.2-4.5*
- Acceptabel geacht gezien lage absolute risico, gewogen tegen baat van pil  
*Absoluut 8.2 ipv 3.7/10.000 jaar*
- Informeren!



# Verhoogd risico, wie zijn dat?

- Veneus vs arterieel
- Risicofactoren vs doorgemaakte ziekte
- Zelf vs familie
  
- NB gaat dus allemaal over EXTRA verhoogd risico



# Hoe wordt daar zoal tegen aangekeken?



# WHO

- Bij bekende trombofilie  
geen combinatiepil



# NHG



- ‘Ontraad combinatiepreparaten bij vrouwen  $\geq$  35 jaar die blijven roken, doorgemaakt HVZ of veneuze trombo-embolie, migraine met aura in combinatie met roken...’
- ‘Weeg voor- en nadelen af bij risicofactoren voor HVZ, belaste familieanamnese voor veneuze trombo-embolie.’





# Concept Antitrombotische Richtlijn 2016



- ‘Prefereer anticonceptiemethoden die het risico op VTE niet verhogen boven de combinatiepil bij vrouwen die een positieve familie anamnese in de eerste graad -al dan niet met trombofilie- voor VTE hebben’
- ‘Indien de combinatiepil de voorkeur van de vrouw heeft, maak een individuele afweging op basis van familieanamnese en al dan niet bekend zijn van trombofiliedefect en leeftijd met bijbehorend VTE risico’

# Wie zien wij?



- Vrouwen met nieuwe VTE
- Vrouwen met familiale trombofilie
- Vrouwen met positieve familie-anamnese

Niet:

- Arterieel
- Louter leeftijd als risicofactor



# Wie zien wij?



- Vrouwen met nieuwe VTE
- Vrouwen met familiale trombofilie
- Vrouwen met positieve familie-anamnese

Niet:

- Arterieel
- Louter leeftijd als risicofactor

Tromboserisico onder OAC:  
4.2/10.000 jaar 15-19 jaar  
20.8/10.000 jaar 45-49!  
(Lidegaard, BMJ 2011)



# Casus: nieuwe VTE

- Marieke de Vries, studente geneeskunde, 23 jaar
- Blanco voorgeschiedenis, sinds 1.5 jaar pil voor anticonceptie
- Nu: pijn rechter kuit. Eerst gedacht aan zweepslag, blijkt DVT v poplitea



# Wat adviseert u haar?

1. Gezien leeftijd en negatieve familie pech gehad, dat gebeurt statistisch gesproken niet weer: gewoon door
2. Afhankelijk van trombofilie
3. Meteen OAC stoppen
4. Rustig nadenken over alternatief



# Wat adviseert u haar?

1. En wat als dit gebeurd was tijdens immobilisatie vanwege volleybalblessure?

# Concept Antitrombotische Richtlijn

- Geen combinatiepil voor vrouwen met eerdere VTE, als zij geen antistolling meer gebruiken
- ‘Indien vrouwen met (een voorgeschiedenis van) VTE therapeutische dosis antistolling gebruiken, is er géén contraïndicatie tegen gebruik van alle vormen van hormonale anticonceptiemethoden’



# Pil tijdens antistolling

- 1888 vrouwen in Einstein studie (rivaroxaban vs LMWH/VKA) vanwege VTE
- Met bijkomende oestrogenen: 3.7%/jaar recidief
- Zonder hormonen: 4.7%/jaar recidief
- (weinig info over waarvoor gecorrigeerd)
- Conclusie: geen bezwaar tegen OAC tijdens antistollingsbehandeling vanwege VTE



# Pil na antistolling: LETS studie

**Table 6.** Recurrence Rates by Oral Contraceptive Use in 215 Women Between 16 and 55 Years

	Taking Oral Contraceptive at First Event		Not Taking Oral Contraceptive at First Event	
	Used During Follow-up (n = 50)	Discontinued Use (n = 77)	Used During Follow-up (n = 8)	No Use (n = 80)
No. of recurrences	10	6	2	10
No. of patient-years	366.6	621.0	61.5	616.4
Overall incidence (95% CI)*	27.3 (14.7-50.7)	9.7 (4.3-21.5)	32.5 (8.1-130.0)	16.2 (8.7-30.2)
No. of recurrences while taking oral contraceptive	10		1	
No. of oral contraceptive use patient-years	180.7		28.5	
Incidence (95% CI) while taking oral contraceptive*	55.3 (29.8-102.9)		35.1 (4.9-249.1)	

Abbreviation: CI, confidence interval.

\*Per 1000 patient-years.



# Pil na antistolling: LETS studie

**Table 6.** Recurrence Rates by Oral Contraceptive Use in 215 Women Between 16 and 55 Years

	Taking Oral Contraceptive at First Event		Not Taking Oral Contraceptive at First Event	
	Used During Follow-up (n = 50)	Discontinued Use (n = 77)	Used During Follow-up (n = 8)	No Use (n = 80)
No. of recurrences	10	6	2	10
No. of patient-years	366.6	621.0	61.5	616.4
Overall incidence (95% CI)*	27.3 (14.7-50.7)	9.7 (4.3-21.5)	32.5 (8.1-130.0)	16.2 (8.7-30.2)
No. of recurrences while taking oral contraceptive	10		1	
No. of oral contraceptive use patient-years	180.7		28.5	
Incidence (95% CI) while taking oral contraceptive*	55.3 (29.8-102.9)		35.1 (4.9-249.1)	

Abbreviation: CI, confidence interval.  
\*Per 1000 patient-years.

= 5.3%/jaar = 553/10.000!





# Wat adviseert u haar?

1. Gezien leeftijd en negatieve familie pech gehad, dat gebeurt statistisch gesproken niet weer: gewoon door
2. Afhankelijk van trombofilie
3. Meteen OAC stoppen
4. Rustig nadenken over alternatief

# Praktisch pk Stolling 2016

- ‘Blijvende contraindicatie voor exogene oestrogenen’
- Strikt, tenzij antistolling door
- Twee cycli stop voor stop antistolling
- Alternatieven: geen bezwaar tegen progestagen, muv prikpil
- Verwijzing naar huisarts



# Telefonisch overleg Top 3

- Huisarts belt: meisje van 15, moeder factor V Leiden en trombose. Wil aan de pil.

Opties:

- Geen bezwaar, mits 2<sup>e</sup> generatie
- Factor V Leiden meten
- Sowieso bezwaar

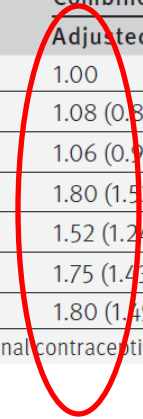


# Geen bezwaar, mits 2<sup>e</sup> generatie?

Table 3 | Adjusted odds ratios for current use of different combined oral contraceptives versus levonorgestrel, by database

Drug name	CPRD		QResearch		Combined analysis	
	Adjusted odds ratio (95% CI)*	P	Adjusted odds ratio (95% CI)*	P	Adjusted odds ratio (95% CI)*	P
Levonorgestrel	1.00	—	1.00	—	1.00	—
Norethisterone	1.03 (0.78 to 1.36)	0.8	1.12 (0.86 to 1.45)	0.4	1.08 (0.89 to 1.30)	0.4
Norgestimate	0.88 (0.69 to 1.12)	0.3	1.25 (1.00 to 1.57)	0.05	1.06 (0.90 to 1.26)	0.5
Desogestrel	1.99 (1.56 to 2.54)	<0.001	1.65 (1.30 to 2.08)	<0.001	1.80 (1.52 to 2.13)	<0.001
Gestodene	1.41 (1.03 to 1.93)	0.03	1.61 (1.23 to 2.12)	<0.001	1.52 (1.24 to 1.87)	<0.001
Drospirenone	1.95 (1.50 to 2.55)	<0.001	1.53 (1.15 to 2.04)	0.004	1.75 (1.43 to 2.12)	<0.001
Cyproterone	1.85 (1.42 to 2.41)	<0.001	1.76 (1.34 to 2.31)	<0.001	1.80 (1.49 to 2.18)	<0.001

\*Adjusted for body mass index, smoking status, alcohol consumption, ethnic group, chronic and acute conditions, and use of other hormonal contraceptives.



# Sowieso bezwaar: Doet familie er toe?

- Zweedse case-control studie, 'genest' in registers
- Vrouwen met positieve familie anamnese blijken minder vaak de pil te gebruiken → bias-by-indication
- Desondanks: OR van 2.38 voor familie anamnese, en OR van 6.02 voor familie + OAC (alleen OAC 2.38)





# Wat vindt Lies?

- 31% van vrouwen met pilgerrelateerde VTE heeft een eerstegraads familie lid dat eerder al VTE had gehad
- Dat is vast meer dan de algemene populatie
- Misschien selecteren wij daar toch niet op?



# Optie dochter testen: Lies' data over factor V Leiden

Factor V Leiden/protrombinemutatie	VTE per 10.000 pijaren jaar
Niet	19
Heterozygoot	49
Homozygoot/combi	86

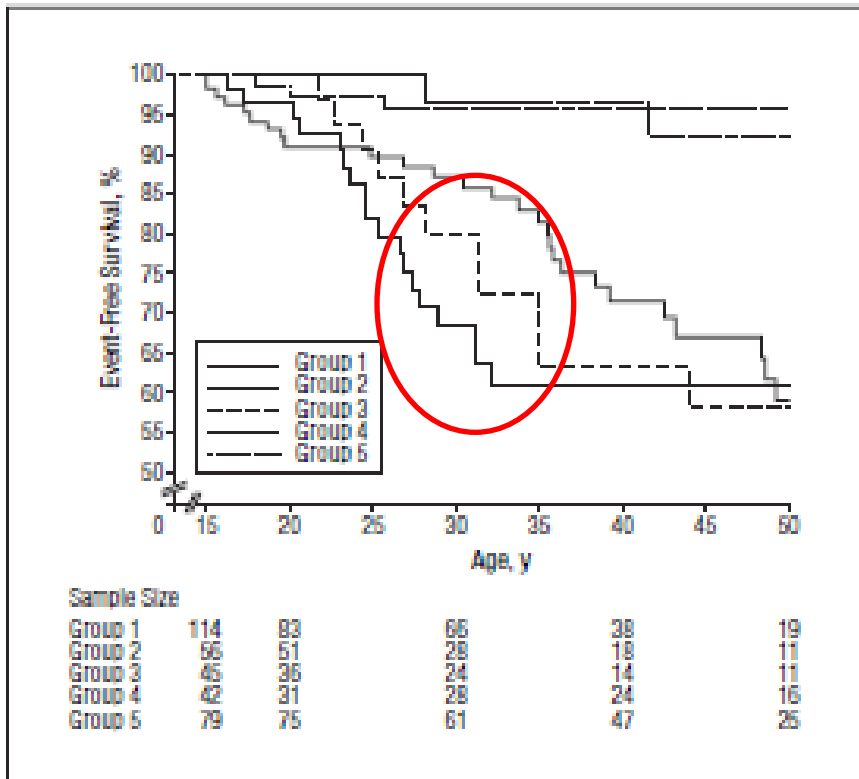
- In symptomatische families met deze afwijkingen
  - HR voor pilgebruik: 2.2 (vs 16.0 voor zwangerschap!)
- Conclusie: relatieve risico van pil valt mee, maar basale en daarmee absolute risico is wel hoog in deze familieleden?

# Praktisch pk Stolling 2016

- Voorkeur voor andere methode
- Maar niet ten koste van adequate anticonceptie (*is dat wel de indicatie?*)
- ‘Relatieve contra-indicatie’
- Wordt vaak: wel start met 2<sup>e</sup> generatie pil, maar over op alternatief zodra dat acceptabel wordt



# En als er ernstige trombofilie speelt?



- Vrouwen uit symptomatische families met proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie
- 462/10.000 jaar in aangedane vrouwen
- 48/10.000 jaar in niet-aangedane vrouwen



# En bij ernstige trombofilie?

- Pilgebruik geeft evident verhoogd risico
- Absoluut veel groter in aangedane vrouwen
- Maar eigenlijk ook onacceptabel hoog in niet-aangedane vrouwen!
- (48 vs 9 in algemene populatie)
- → wat win je dan met testen?





# Mee-naar-huis

- De pil verhoogt het risico op trombose
- Bij IEDEREEN, met een factor 2-4
- Risico hangt vooral af van basale absolute risico
  
- Wij varen steeds meer op familieanamnese
- Trombofilie onderzoek vaak niet bijdragend
  
- Heroverweeg de pil bij stijgende leeftijd!

