

Effectiveness and side effects of hormonal contraceptives

© 2014, Marjolein Raps

ISBN/EAN: 978-90-9028295-4

Cover design and lay-out: Studio van Holland, Breda, The Netherlands.

Printed by: UFB/GrafiMedia, Leiden, The Netherlands

Financial support for the publication of this thesis was kindly provided by:

Raad van Bestuur Medisch Centrum Haaglanden

Leiden University Medical Centre

Effectiveness and side effects of hormonal contraceptives

Proefschrift

ter verkrijging van

de graad van Doctor aan de Universiteit Leiden,
op gezag van Rector Magnificus prof.mr. C.J.J.M. Stolker,
volgens besluit van het College voor Promoties

te verdedigen op dinsdag 17 juni 2014

klokke 13.45 uur

door

Marjolein Raps
geboren te Heemstede
in 1985

Promotiecommissie

Promotores

Prof.dr. F.M. Helmerhorst

Prof.dr. F.R. Rosendaal

Co-promotor

Dr. H.A.A.M. van Vliet, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Overige leden

Prof.dr. P. Reitsma

Prof.dr. S. Middeldorp, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. O. Dekkers

Alles kan, als je maar wil

Contents

Chapter 1.	General introduction	9
Chapter 2.	Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception <i>Cochrane Database Syst Rev 2011, CD009038</i>	25
Chapter 3.	The effect of different hormonal contraceptives on plasma levels of free protein S and free TFPI <i>J Thromb Haemost 2013 109, 606-613</i>	47
Chapter 4.	Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives <i>J Thromb Haemost 2012; 10: 992-997</i>	61
Chapter 5.	Effect of ethinylestradiol dose and progestagen in combined oral contraceptives on plasma sex hormone-binding globulin levels in premenopausal women <i>J Thromb Haemost 2013; 11: 203-205</i>	77
Chapter 6.	Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial <i>J Thromb Haemost 2013; 11: 855-861</i>	85
Chapter 7.	Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives <i>Thromb Res 2014, 133: 640-644</i>	99
Chapter 8.	General discussion and summary	113
	Abbreviations and Acronyms	127
	Nederlandse samenvatting	131
	Authors and affiliations	141
	Acknowledgements	145
	About the author	151



Nederlandse samenvatting

Kort na de introductie van de combinatie anticonceptiepil in 1959 werd de eerste casus van veneuze trombose tijdens gebruik van een anticonceptiepil beschreven. Veneuze trombose is een zeldzame aandoening bij vrouwen in de fertile levensfase en heeft een incidentie van ongeveer 3 per 10.000 vrouwen per jaar. Het gebruik van orale combinatie anticonceptie is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose: twee tot zes keer zo hoog ten opzichte van gezonde vrouwen die geen orale anticonceptie gebruiken. Ondanks de lage incidentie is het gebruik van hormonale anticonceptie toch een veelvoorkomende oorzaak van veneuze trombose, omdat wereldwijd miljoenen vrouwen een anticonceptiepil gebruiken.

De doelstelling van dit proefschrift was om het risico op veneuze trombose tijdens gebruik van verschillende hormonale anticonceptiva te bestuderen en te vergelijken, en meer inzicht te krijgen in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het verhoogde risico op veneuze trombose tijdens gebruik van hormonale anticonceptie.

Hormonale anticonceptie en veneuze trombose

Sinds de introductie van de combinatie anticonceptiepil werden nieuwe hormonale anticonceptiva ontwikkeld met als doel om bijwerkingen (zoals veneuze trombose) te verminderen, en tegelijkertijd de voordelen (zoals het voorkomen van zwangerschap en cyclusregulatie) te behouden. De verschillende methoden van aanpak om de risico's te verlagen zijn onder te verdelen in vier categorieën:

133

Het verlagen van de dosis steroïden

Aanvankelijk werd geprobeerd het risico op veneuze trombose te verlagen door de dosis steroïden te verlagen, wat vooral bij het aanpassen van de dosis oestrogeen effectief bleek te zijn. Dit verband was recht evenredig: hoe lager de dosis ethinylestradiol (het meest gebruikte synthetische oestrogeen in hormonale anticonceptiva), des te lager was het risico op veneuze trombose. Tegenwoordig bevatten de meest voorgeschreven combinatie anticonceptiepillen 20 of 30ug ethinylestradiol.

Nieuwe toedieningschema's

Vervolgens werden er nieuwe toedieningschema's ontwikkeld, zoals de tweefasen of driefasen anticonceptiepillen. Studies hebben aangetoond dat deze toedieningschema's echter geen verlaging gaven van het risico op veneuze trombose. Daarnaast werd in meta-analyses onvoldoende bewijs gevonden voor een groter gebruiksgemak of een vermindering van andere bijwerkingen (bijvoorbeeld tussentijds bloedverlies) tijdens gebruik van een twee- of driefasen preparaat.

Recent werd een nieuwe pil op de markt gebracht met een vierfasen toedieningschema. Het bevat een nieuw oestrogeen, estradiolvaleraat, en een progestageen dat nog niet eerder in Nederland werd gebruikt, dienogest. In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van een systematische review van gerandomiseerde studies waarin vierfasen orale anticonceptiva worden vergeleken

met eenfase orale anticonceptiva. Het doel was om het vierfasen toedieningschema van orale anticonceptiva te vergelijken met het eenfase schema op de uitkomsten van effectiviteit, bloedingpatroon en de mate waarin vrouwen het anticonceptivum verdragen.

Er was één studie die aan de inclusiecriteria voldeed, waarin een vierfasen anticonceptiepil met dienogest en estradiolvaleraat werd vergeleken met een eenfase anticonceptiepil met 100 µg levonorgestrel en 20 µg ethinylestradiol. In deze studie werden geen verschillen gevonden tussen het vierfasen preparaat en het eenfase preparaat met betrekking tot de effectiviteit en de mate waarin vrouwen het anticonceptivum verdragen. Er werd tijdens gebruik van de vierfasen pil vergeleken met de eenfase pil vaker een kortere duur van de onttrekkingbloeding of een amenorroe geconstateerd.

De conclusie was dat de literatuur onvoldoende wetenschappelijk bewijs levert om vierfasen en eenfase toedieningschema's gedegen met elkaar te vergelijken en om vast te stellen of er verschillen zijn tussen deze toedieningschema's, aangezien er slechts één studie geïnccludeerd kon worden. De klassieke eenfase anticonceptiepil wordt nog steeds geadviseerd als eerste keuze voor vrouwen die starten met het gebruik van de combinatie anticonceptiepil.

Nieuwe steroïden

134

In de afgelopen jaren zijn diverse pillen met verschillende nieuwe typen steroïden op de markt gebracht. Deze voldeden echter niet altijd aan het gewenste doel van vermindering van bijwerkingen. Epidemiologische studies uit de jaren negentig toonden aan dat orale anticonceptiva met de derde generatie progestagenen gestodeen of desogestrel, welke werden ontwikkeld om de arteriële bijwerkingen van de pil te doen verminderen, een verdubbeling gaven van het risico op veneuze trombose ten opzichte van tweede generatie orale anticonceptiva met levonorgestrel. Later bleek dat ook orale anticonceptiva met cyproteronacetaat of drospirenon als progestagene component een verdubbeling gaven van het risico op veneuze trombose ten opzichte van de anticonceptiepillen met levonorgestrel.

Nieuwe toedieningsroutes

Naast veranderingen in dosis, type steroïden en meefasen toedieningschema's, werden ook nieuwe toedieningsroutes ontwikkeld in de vorm van het hormoonhoudende (levonorgestrel bevattende) spiraaltje, de vaginale ring en de anticonceptie pleister. Recent werd bekend dat het hormoonhoudend spiraaltje geen verhoogd risico geeft op veneuze trombose terwijl de vaginale ring en de anticonceptie pleister net als derde generatiepillen bijna een verdubbeling geven van het risico op veneuze trombose ten opzichte van de tweede generatiepil met levonorgestrel.

Biologische verklaring

Het exacte biologische mechanisme van het verhoogde risico op veneuze trombose tijdens gebruik van hormonale anticonceptie is onbekend. Diverse laboratoriumstudies toonden aan dat

de concentraties van stollingsfactoren beïnvloed worden door het gebruik van hormonale anticonceptie, maar de resultaten van de verschillende onderzoeken zijn niet eenduidig.

Een doorbraak was de ontdekking dat het verhoogde tromboserisico deels verklaard kan worden door de effecten van hormonale anticonceptie op geactiveerd proteïne C (APC), een eiwit dat de stollingscascade remt. Gebruik van hormonale anticonceptie leidt in wisselende mate tot resistentie voor de werking van APC, waardoor de noodzakelijke remming van de stollingscascade verminderd wordt. Dit leidt tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van veneuze trombose. De mate van APC resistentie kan gemeten worden met de thrombin generation-based APC resistance test, welke een betrouwbare marker bleek te zijn voor het risico op veneuze trombose.

Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) en Proteïne S zijn net als APC fysiologische remmers van de stollingscascade. Naast hun individuele remming van de stolling zijn zij ook van invloed op de werking van APC, en zijn het belangrijke determinanten van de thrombin generation-based APC resistance test. Recent bleken de levels van TFPI en Proteïne S ook beïnvloed te worden door het gebruik van hormonale anticonceptiva, wat mogelijk bijdraagt aan de hogere stollingsneiging tijdens gebruik van deze anticonceptiva.

In **Hoofdstuk 3** worden de resultaten van een dwarsdoorsnede onderzoek beschreven waarin de effecten van gebruik van verschillende hormonale anticonceptiva op de concentraties van vrij TFPI en vrij Proteïne S (de werkzame fracties) worden onderzocht. Het doel van deze studie was om na te gaan of de verschillen in tromboserisico bij gebruik van verschillende hormonale anticonceptiva weerspiegeld werden in de concentraties van vrij TFPI en vrij Proteïne S in het bloed. Daarnaast werd de mate van APC resistentie gemeten met behulp van de thrombin generation-based APC resistance test.

Gebruiksters van hormonale anticonceptiva met het hoogste tromboserisico (orale anticonceptiva met desogestrel, cyproteronacetaat of drospirenon) hadden de laagste vrij TFPI en vrij Proteïne S concentraties. Verder hadden gebruiksters van het hormoonhoudend spiraaltje, waarvan bekend is dat het geen verhoging geeft van het risico op veneuze trombose, de hoogste vrij TFPI en vrij Proteïne S concentraties in het bloed. Lage vrij TFPI en vrij Proteïne S waarden waren geassocieerd met een verhoogde APC resistentie wat een risicofactor is voor veneuze trombose.

Helaas waren de groepen met gebruiksters van de vaginale ring en de anticonceptiepleister te klein voor een betrouwbare analyse.

De uitkomsten van deze studie laten zien dat de verschillen in risico op veneuze trombose die gepaard gaan met het gebruik van verschillende hormonale anticonceptiva weerspiegeld worden in de concentraties van vrij TFPI en vrij Proteïne S. Daarmee ondersteunen ze de hypothese dat de verschillen in APC resistentie veroorzaakt door gebruik van verschillende hormonale anticonceptiva ten minste gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de effecten op vrij TFPI en vrij Proteïne S.

Het voorspellen van tromboserisico met markers

Zodra een nieuw hormonaal anticonceptivum op de markt komt, is het belangrijk een indicatie te hebben van het tromboserisico zodat gebruiksters niet onnodig aan een hoog risico op veneuze trombose worden blootgesteld. Omdat veneuze trombose bij vrouwen in de fertile levensfase een lage incidentie heeft is een zeer groot aantal gebruiksters nodig om het risico op veneuze trombose tijdens gebruik van een nieuw hormonaal anticonceptivum vast te stellen (circa 500 000). Dit is nagenoeg onmogelijk om uit te voeren voordat een nieuw preparaat op de markt komt. Om toch een schatting te kunnen maken van het tromboserisico kan gebruik worden gemaakt van markers. Zoals eerder vermeld, bleek APC resistentie gemeten met de thrombin generation-based APC resistance test een gevalideerde marker voor veneuze trombose te zijn.

In 2002 werd een studie gepubliceerd waarbij het transporteiwit Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG transporteert oestrogeen en testosteron in het bloed) wordt genoemd als marker voor "oestrogeniciteit" en daarmee als marker voor veneuze trombose. Oestrogeniciteit werd gedefinieerd als de som van de effecten van het oestrogeen en het progestageen (dosis- en typeafhankelijk), resulterend in een netto effect. In twee observationele studies werd een verband gevonden tussen APC resistentie en SHBG levels bij gebruiksters van verschillende hormonale anticonceptiva en non-users. Hiermee werd de hypothese dat SHBG als marker fungeert voor veneuze trombose tijdens gebruik van hormonale anticonceptie versterkt.

Hoofdstuk 4 beschrijft een dwarsdoorsnede onderzoek waarin bij gebruiksters van verschillende hormonale anticonceptiva SHBG levels en APC resistentie werden bepaald. Het doel van de studie was om te onderzoeken of SHBG een goede marker is voor veneuze trombose tijdens gebruik van hormonale anticonceptiva.

Gebruiksters van hormonale anticonceptiva met een hoog tromboserisico (anticonceptiepillen met desogestrel, gestodeen, cyproteronacetaat of drospirenon, de anticonceptiepleister en de vaginale ring) hadden hogere SHBG spiegels ten opzichte van gebruiksters van laag risico orale anticonceptiva zoals anticonceptiepillen met levonorgestrel. Gebruiksters van het hormoonhoudend spiraaltje, dat geassocieerd is met het laagste tromboserisico, hadden ook de laagste SHBG spiegels. Hetzelfde verband werd gevonden tussen de hoogte van de SHBG waarden en de mate van APC resistentie: gebruiksters met hogere SHBG waarden hadden ook een hogere APC resistentie.

Hoofdstuk 5 beschrijft de resultaten van een dwarsdoorsnede onderzoek naar het effect van de ethinylestradiol dosis in gecombineerde orale anticonceptiva op de SHBG spiegels. Het doel was om na te gaan of ook enkel de ethinylestradiol dosis van invloed is op de SHBG spiegels, onafhankelijk van het progestageen.

Gebruiksters van een gecombineerde anticonceptiepil met $\geq 35 \mu\text{g}$ ethinylestradiol hadden hogere SHBG spiegels dan gebruiksters van een gecombineerde anticonceptiepil met $20 \mu\text{g}$ ethinylestradiol. Het verschil in SHBG spiegels tussen gebruiksters van $30 \mu\text{g}$ en $20 \mu\text{g}$ was echter maar klein. De resultaten toonden aan dat de dosis ethinylestradiol gereflecteerd wordt in de

SHBG spiegels van gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva, onafhankelijk van de progestagene component van de anticonceptiepil.

De uitkomsten van beide studies ondersteunen de hypothese dat SHBG een goede en bruikbare marker is voor het risico op veneuze trombose tijdens gebruik van hormonale anticonceptiva. Wij adviseren dan ook om de SHBG spiegels en de mate van APC resistentie van nieuwe hormonale anticonceptiva te vergelijken met de meest gebruikte anticonceptiepil met ethinylestradiol en levonorgestrel, voordat het nieuwe preparaat op de markt wordt gebracht.

In **Hoofdstuk 6** staan de resultaten beschreven van een gerandomiseerde studie naar het tromboserisico van de nieuwe vierfase anticonceptiepil met estradiolvaleraat en dienogest. De SHBG spiegels en APC resistentie tijdens gebruik van deze nieuwe pil werden vergeleken met de eenfase pil met ethinylestradiol en levonorgestrel. Het doel van de studie was om het tromboserisico van de nieuwe pil te schatten.

Gebruiksters van de nieuwe vierfase pil met estradiolvaleraat en dienogest hadden geen hogere of lagere SHBG spiegels of APC resistentie dan gebruiksters van de eenfase pil met ethinylestradiol en levonorgestrel. Tijdens de pilcyclus werd een geleidelijke stijging van de SHBG spiegels bij alle gebruiksters gemeten. Een mogelijke verklaring hiervoor was dat SHBG een halfwaardetijd heeft van enkele dagen.

Hieruit werd geconcludeerd dat de vierfase pil met estradiolvaleraat en dienogest geen hoger tromboserisico heeft dan de onderzochte eenfase pil. In de toekomst zijn klinische studies nodig om deze hypothese te bevestigen.

137

Schildklierparameters en veneuze trombose

Naast gebruik van hormonale anticonceptie is hyperthyreoidie ook geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose. Patienten met hyperthyreoidie hebben onder andere hogere levels vrij Thyroxine (T₄), wat het stollingssysteem beïnvloedt. Gedacht wordt dat dit de oorzaak is van het verhoogde tromboserisico.

Gebruik van hormonale anticonceptie leidt tot licht verhoogde waarden van de schildklierparameters. Of de verhoogde levels van deze schildklierparameters tijdens gebruik van hormonale anticonceptie geassocieerd zijn met het verhoogde tromboserisico tijdens gebruik van deze hormonale anticonceptie was nog niet onderzocht.

In **Hoofdstuk 7** worden de resultaten besproken van een dwarsdoorsnede onderzoek waarbij in gebruiksters van verschillende hormonale anticonceptiva de spiegels van Thyroxine Binding Globulin (TBG), T₄ en Thyroid Stimulating Hormone (TSH) als schildklierparameters, en APC resistentie als marker voor veneuze trombose werden bepaald. Het doel van de studie was om te onderzoeken of de verhoogde spiegels van deze schildklierparameters tijdens gebruik van hormonale anticonceptiva geassocieerd zijn met het verhoogde risico op veneuze trombose tijdens gebruik van deze hormonale anticonceptiva.

Gebruiksters van de onderzochte hormonale anticonceptiva hadden verschillende spiegels van TBG, TSH en vrij T4. Er werd een verband gevonden tussen de TBG spiegels en de APC resistentie en tussen TBG spiegels en het risico op veneuze trombose. Gebruik van het hormonaal anticonceptivum met het hoogste risico op veneuze trombose (in deze studie de orale anticonceptiepil met cyproteronacetaat of drospirenon) gaf de hoogste TBG spiegels en de hoogste APC resistentie. Gebruiksters van het hormoonhoudende spiraaltje, wat niet geassocieerd is met een verhoogd tromboserisico, hadden de laagste TBG spiegels en de laagste APC resistentie. De vrij T4 spiegels bleven binnen de normaalwaarden bij alle gebruiksters.

De uitkomsten van deze studie toonden geen verband aan tussen het verhoogde risico op veneuze trombose bij het gebruik van hormonale anticonceptiva en de verhoogde stollingsneiging als gevolg van hyperthyreoidie bij het gebruik van deze hormonale anticonceptiva.

