

Mortaliteit en orale contraceptie

Hannaford et al.: *Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study.*
BMJ 2010;340:c927 doi:10.1136/bmj.c927

Inleiding

Onlangs presenteerde Philip C Hannaford in de *British Medical Journal* een uitgebreide studie over mortaliteit en pilgebruik over een periode van 39 jaar. Deze studie werd ondermeer gesponsord door pilfirma's als Schering, Wyeth, Ortho Cilag en Searle. Het centrum waarvoor de auteurs werken ontving betalingen voor voordrachten van Schering Plough en Wyeth Pharmaceutical en voor het vergoeden van de adviseurs.

De studie van Hannaford geeft een licht positief resultaat van pilgebruiksters t.o.v. nooit-pilgebruiksters over meerdere jaren. Gemiddeld zouden er op 100 000 vrouwen 52 minder pilgebruiksters sterven dan niet-pilgebruiksters. Bij vrouwen ouder dan 70 zou dat zelfs oplopen tot 308 minder doden. Heel voorzichtig concludeert de auteur dat in het Verenigd Koninkrijk pilgebruik dus niet tot een hoger aantal doden aanleiding zou geven.

De buitenlandse pers heeft dat meteen opgenomen om aan te geven dat de pil je een langer leven verzekert. Zelfs professoren hebben deze boodschap snel overgenomen. Toevallig loopt dit allemaal samen met de viering van 50 jaar pil, waaraan Knack in België een extra nummer heeft gewijd.

De studie is wel indrukwekkend (meer dan 46 000 vrouwen over 39 jaar gevolgd), maar ze heeft ernstige tekortkomingen.

Resultaten

Randomisering

Het gaat hier niet om een echte gerandomizeerde controle, waarbij een op de twee vrouwen al dan niet de pil krijgt en voor het overige gelijkwaardig zijn.

In de studie werd in de vergelijking gekeken naar enkele parameters met name evenredigheid voor leeftijd, rookgedrag en sociale status, maar geen andere parameters werden gecontroleerd.

Of de twee groepen wel vergelijkbaar zijn is niet na te gaan. Of de nooit-gebruikers niet meer risicopatiënten bevat behoort tot de mogelijkheden: bijvoorbeeld hypertensie en obesitas zijn geassocieerd met verhoogde mortaliteit, maar zijn ook twee tegenindicaties voor pilgebruik. Er is een reële kans dat patiënten oververtegenwoordigd zijn in de niet-gebruikersgroep.

Lost to follow up (een verlies uit de studie)

Voor een ernstige langetermijnstudie om de gezondheidstoestand te vergelijken is een verlies van 20% aanvaardbaar. Hier gaat het echter om meer dan 30%, de studie is dus ernstig gehypothekeerd.

Outcome

De outcome over 40 jaar staat niet in verhouding tot de diversiteit in duur van pilgebruik.

Spreekt over een voordeel over 40 jaar, terwijl het gemiddelde pilgebruik slechts 44 maanden bedraagt (van 1 maand tot 344) staat niet in verhouding. Iemand die één maand de pil gebruikt heeft en verder in goede gezondheid verkeert, heeft inderdaad meer kans om ouder te worden dan iemand die nooit de pil heeft gebruikt, omdat ze precies in slechte gezondheid verkeert.

Er werd geen rekening gehouden met de duur van pilinname. Bij cyclusstoornissen weten we dat deze niet echt een invloed heeft, maar bij ziekte en sterfte zou dat anders kunnen liggen. Langdurige inname vanaf jonge leeftijd zou wel eens veel ernstiger kunnen zijn dan kortstondige inname. De allereerste pilgebruiksters kregen pas na een voltooid gezin de pil voorgeschreven. Deze zijn dus de lange termijngebruiksters uit de studie.

Bij de jongste leeftijdsgroep is er wel een drie maal hogere sterfte bij pilgebruikers dan bij nooit-gebruikers. De overleving van de gezonde vrouwen die heel oud worden, kunnen het statistisch verschil gaan uitmaken.

Outcome: gewelddadige dood

Er is ook een verhoogd risico op gewelddadige dood bij pilgebruiksters. Dit kan verklaard worden door de invloed van de pilhormonen op de stemming van de vrouw (depressie, libidoverlies, mentale ziekte...) wat al sinds de jaren '70 bekend is. De auteur stelt wel de cijfers vast, maar zoekt niet naar een (bekende) verklaring.

Outcome: sterfte versus ziekte

De auteur spreekt enkel over sterfte, dus niet over ziekte. De studie laat niet toe te evalueren of de zieken zich bij het begin van de studie meer in de controlegroep bevonden, maar ook niet of in de gebruikersgroep het aantal overlevers aan ziekten hoger ligt door de goede behandeling, bijvoorbeeld wegens tijdige opsporing. Het is bekend dat een artsbezoek voor een pilvoorschrift meteen een gelegenheid is om een aantal zaken na te kijken. Vrouwen die nooit een arts bezoeken, kunnen wellicht veel laattijdiger een kwaal ontdekken, die pilgebruiksters vroeger opsporen en dus in een vroeger stadium kunnen laten behandelen. Deze zullen dan langer kunnen overleven, maar niet dankzij de pil uiteraard.

Outcome bij hormoontherapie

Tien procent van de nooit-gebruikers hebben wel hormoontherapie gevolgd voor overgangsklachten. Het is bekend dat deze therapie een verhoogd risico op fatale afloop inhoudt. Het wordt dan ook heel moeilijk om te spreken over een correcte controlegroep.

Er zijn veel ernstigere, correct gerandomizeerde studies die aantonen dat de pil wel degelijk overwegend negatieve effecten heeft^{1 2 3 4 5 6 7 8}.

Besluit

Deze studie kan geen aanspraak maken op ernstige representativiteit.

De hoerastemming in de populaire media is dus niet te verantwoorden vanuit de studie zelf. Zou dit niet eerder te wijten zijn aan een goed getimede pr-campagne naar aanleiding van 50 jaar pil? De farmaceutische industrie stelt vast dat de pilinname nu aan het dalen is en zoekt alle mogelijke middelen om deze trend om te buigen.

Eindnoten

- ¹ Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-8.
- ² Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-302.
- ³ Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.
- ⁴ Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3863-70.
- ⁵ Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-87.
- ⁶ Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 10;374(9697):1243-51
- ⁷ Grant ECG. Lung cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 2010; 375:117; author reply 118-9.
- ⁸ Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-45