



Hypertensie: Hormonale anticonceptiva

0577

ATE: arteriële trombo-embolie
CI: Confidence interval
DBP: diastolic blood pressure
DRSP/E2: drospirenon gecombineerd met 17-b-estradiol
DRSP/EE: drospirenon gecombineerd met ethinylestradiol
HVZ: hart- en vaatziekten
IUD: intrauterine device
OAC: orale anticonceptie
RR: Risk Ratio
SBP: systolic blood pressure

Datum literatuursearch: 06-07-2020

CONCLUSIE

Bij deze contra-indicatie is geen actie nodig.

Uit verschillende studies is gebleken dat hormonale anticonceptiva de bloeddruk (enigszins) kunnen verhogen. Hormonale anticonceptiva en hypertensie zijn beide risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Bij hypertensiepatiënten vindt regelmatig bloeddrukcontrole plaats. Een eventuele matige bloeddrukstijging t.g.v. gebruik van hormonale anticonceptie zou daarom bij reguliere controles worden opgemerkt.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het is aannemelijk dat zowel exogeen oestrogeen als progesteron bijdragen aan bloeddrukveranderingen. Oestrogeen verhoogt renine en leidt tot stimulatie van het RAAS-systeem, wat resulteert in verhoogde zout- en waterretentie en vasoconstrictie. Natuurlijk progesteron, geproduceerd in ovulerende vrouwen, gaat dit effect tegen door een aldosteron-antagoniserende werking. Echter, de meeste synthetische progesteronenen kunnen dit niet.

Drospirenon, een nieuwer progesteronderivaat, heeft een aldosteron-antagoniserende werking vergelijkbaar met natuurlijk progesteron. Klinische trials hebben laten zien dat drospirenon een bloeddrukdaling geeft in hypertensieve, postmenopauzale vrouwen.

Klinische relevantie

Tijdens het beoordelen van dit rapport is er gekeken naar de mate van bloeddrukverandering. Volgens het kader zijn stijgingen van 10 mmHg (SBP) en 5 mmHg (DBP) klinisch relevant. In risicogroepen kan een stijging van 5 mmHg al klinisch relevant zijn. Voor dalingen van de bloeddruk worden waarden van 20 mmHg (SBP) en 10 mmHg (DBP) aangehouden.

PICO

P(atient)	Patiënten met hypertensie
I(ntervention)	Hormonale anticonceptiva
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Verergering van hypertensie, hypertensieve crisis

Zoektermen:**PUBMED**

((((((((((((((((((("Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "Ethinyl Estradiol"[Mesh]) OR "Desogestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol-desogestrel combination "[Substance Name]) OR "drospirenone and ethinyl estradiol combination "[Substance Name]) OR "Ethinodiol Diacetate"[Mesh]) OR "Gestodene "[Substance Name]) OR "Levonorgestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol, levonorgestrel drug combination "[Substance Name]) OR "Lynestrenol"[Mesh]) OR "Norethindrone"[Mesh]) OR "norgestimate, ethinyl estradiol drug combination "[Substance Name]) OR "Mestranol"[Mesh]) OR "norgestromin "[Substance Name]) OR "Ortho Evra "[Substance Name]) OR "3-keto-desogestrel "[Substance Name]) OR "Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh]) OR "estradiol Valerate, dienogest drug combination "[Substance Name]) OR "estradiol valerate-dienogest "[Substance Name]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "dienogest "[Substance Name]) OR "Cyproterone"[Mesh]) OR "Diane "[Substance Name])) AND "Hypertension"[Mesh]

EMBASE

((((((((((((((((((("Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "Ethinyl Estradiol"[Mesh]) OR "Desogestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol-desogestrel combination "[Substance Name]) OR "drospirenone and ethinyl estradiol combination "[Substance Name]) OR "Ethinodiol Diacetate"[Mesh]) OR "Gestodene "[Substance Name]) OR "Levonorgestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol, levonorgestrel drug combination "[Substance Name]) OR "Lynestrenol"[Mesh]) OR "Norethindrone"[Mesh]) OR "norgestimate, ethinyl estradiol drug combination "[Substance Name]) OR "Mestranol"[Mesh]) OR "norgestromin "[Substance Name]) OR "Ortho Evra "[Substance Name]) OR "3-keto-desogestrel "[Substance Name]) OR "Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh]) OR "estradiol Valerate, dienogest drug combination "[Substance Name]) OR "estradiol valerate-dienogest "[Substance Name]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "dienogest "[Substance Name]) OR "Cyproterone"[Mesh]) OR "Diane "[Substance Name])) AND "Hypertension"[Mesh]

Filters: Dutch, English, Human
Publicatiedatum vanaf 2010.

VOLDOET AAN PICO

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
-	-	-

ONTKRACHTEND BEWIJS

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Zhao X, Zhang XF, Zhao Y, et al. Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 2016;32(9):685-689. doi:10.	Systemische review en meta-analyse	Resultaten: - De meta-analyse met 5 geïnccludeerde studies liet zien dat klinische SBP van de DRSP/E2 gebruikers significant daalde met 5.74 mmHg (95%CI: 7.67-3.82, $p < 0.00001$) ten opzichte van placebo. De klinische DBP daalde significant met 2.61 mmHg (95%CI 3.82-1.41, $p < 0.00001$). - Er was ook een significante verlaging van 24-uurs bloeddruk in de DRSP/E2 groep vergeleken met placebo. Er was een verlaging van 5.77 mmHg (95%CI 7.85-3.68, $p < 0.00001$) systolisch en 3.59 mmHg (95%CI 4.92-2.27, $p < 0.00001$) diastolisch. Opmerkingen auteurs: - Deze meta-analyse laat zien dat DRSP/3mg met E2/1mg een effectieve en veilige therapie is voor

		verlaging van de bloeddruk in postmenopauzale vrouwen. Opmerkingen KNMP: Bewaken op drospirenon gecombineerd met 17-b-estradiol en drospirenon gecombineerd met ethinylestradiol lijkt niet nodig te zijn.
Cagnacci A, Ferrari S, Napolitano A, Piacenti I, Arangino S, Volpe A. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. <i>Contraception</i>. 2013;88(3):413-417. doi:10.1016/j.contraception.2012.12.00	Prospectieve studie n=18	Belangrijkste resultaten: - In deze studie wordt gekeken naar de combinatie DRSP/EE 3mg/30ug in normotensieve vrouwen. - Het gebruik van DRSP/EE had geen invloed op 24-uurs bloeddruk, dag- en nachtwaardes van systolische, diastolische en gemiddelde bloeddruk. Opmerkingen auteurs: - De resultaten uit deze studie zijn geruststellend met betrekking tot de impact van DRSP/EE op de bloeddruk. Opmerkingen KNMP: - Het betreft een studie gebaseerd op een gelimiteerd aantal deelnemers

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm:

PUBMED

((((((((((((((((((("Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "Ethinyl Estradiol"[Mesh]) OR "Desogestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol-desogestrel combination "[Substance Name]) OR "drospirenone and ethinyl estradiol combination "[Substance Name]) OR "Ethinodiol Diacetate"[Mesh]) OR "Gestodene "[Substance Name]) OR "Levonorgestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol, levonorgestrel drug combination "[Substance Name]) OR "Lynestrenol"[Mesh]) OR "Norethindrone"[Mesh]) OR "norgestimate, ethinyl estradiol drug combination "[Substance Name]) OR "Mestranol"[Mesh]) OR "norgestromin "[Substance Name]) OR "Ortho Evra "[Substance Name]) OR "3-keto-desogestrel "[Substance Name]) OR "Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh]) OR "estradiol Valerate, dienogest drug combination "[Substance Name]) OR "estradiol valerate-dienogest "[Substance Name]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "dienogest "[Substance Name]) OR "Cyproterone"[Mesh]) OR "Diane "[Substance Name])) AND "Hypertension"[Mesh]

EMBASE

((((((((((((((((((("Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "Ethinyl Estradiol"[Mesh]) OR "Desogestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol-desogestrel combination "[Substance Name]) OR "drospirenone and ethinyl estradiol combination "[Substance Name]) OR "Ethinodiol Diacetate"[Mesh]) OR "Gestodene "[Substance Name]) OR "Levonorgestrel"[Mesh]) OR "ethinyl estradiol, levonorgestrel drug combination "[Substance Name]) OR "Lynestrenol"[Mesh]) OR "Norethindrone"[Mesh]) OR "norgestimate, ethinyl estradiol drug combination "[Substance Name]) OR "Mestranol"[Mesh]) OR "norgestromin "[Substance Name]) OR "Ortho Evra "[Substance Name]) OR "3-keto-desogestrel "[Substance Name]) OR "Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh]) OR "estradiol Valerate, dienogest drug combination "[Substance Name]) OR "estradiol valerate-dienogest "[Substance Name]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "dienogest "[Substance Name]) OR "Cyproterone"[Mesh]) OR "Diane "[Substance Name])) AND "Hypertension"[Mesh]

Filters: Dutch, English, Human

Publicatiedatum vanaf 2010.

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van hormonale anticonceptiva op het ontstaan van hypertensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

Grossman E, Messerli FH. High blood pressure. A side effect of drugs, poisons, and food. <i>Arch Intern Med</i>. 1995;155(5):450-460. doi:10.1001/archinte.155.5.450	Resultaten: • Review • Risicofactoren voor hypertensie door orale anticonceptiva (OAC) zijn: anamnese van zwangerschapshypertensie of hypertensie in de familieanamnese. • Mogelijk wordt de bloeddrukstijging veroorzaakt door stimulatie van de reninesynthese door oestrogenen waardoor water- en zoutretentie en perifere vasoconstrictie optreden. Ook zou er een direct effect op de water- en zoutretentie zijn.
Clyburn EB, DiPette DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. <i>Semin Nephrol</i>. 1995;15(2):72-86.	Resultaten: • Review • Meestal stijgt de bloeddruk (systole/diastole: 5/2 mmHg) enigszins bij OAC-gebruik. • Hypertensie treedt zelden op. • Predisponerende factoren zijn overgewicht en hogere leeftijd (> 35 jaar). • Geadviseerd wordt: elke 6 maanden bloeddrukcontrole. • Bij optreden van hypertensie: niet-hormonale AC, of OAC zo laag mogelijke doseren, of antihypertensivum toedienen.
Lima ACS, Martins LCG, Lopes MVO, et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. <i>Rev Bras Enferm</i>. 2017;70(3):647-655. doi:10.1590/0034-7167-2016-0056	Resultaten: • Review • 18 studies over hypertensie tussen 1986 en 2014 zijn opgenomen in deze review • Risicofactoren, waaronder arteriële hypertensie, verhogen het risico op beroerte in pilgebruiksters ten opzichte van niet-gebruiksters. De verhoging was in alle opgenomen studies zichtbaar. • De WHO ziet meerdere factoren, waaronder hypertensie, als contra-indicatie voor het gebruik van OAC vanwege het verhoogde risico op beroerte. Opmerkingen auteurs: • Het wordt aanbevolen regelmatig een follow-up te doen bij patiënten met factoren die het risico op beroerte verhogen, waaronder hypertensie. Opmerkingen KNMP: • Er zijn verschillende type anticonceptie gebruikt in de studies. • De bloeddruk stijging in mmHg is niet benoemd in het review artikel.
Park H, Kim K. Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women. <i>BMC Womens Health</i>. 2013;13:39. Published 2013 Oct 21.	Resultaten: • Cross sectionele studie, n=3356 • De gemiddelde SBP en DBP zijn hoger in deelnemers die OAC gedurende een langere tijd gebruiken (>24 maanden, $p<0,001$), vergeleken met deelnemers die geen OAC gebruiken. Dit verschil was 5,8 en 3,6 mmHg voor respectievelijk de SBP en DBP. • Er was een significante dosis-respons trend tussen de duur van het OAC gebruik en de prevalentie van hypertensie ($p<0,001$). Hierbij had 18% van de populatie zonder OAC hypertensie, tegenover 34% van de populatie met minimaal 24 maanden OAC gebruik. • Er was een significante associatie tussen de duur van OAC gebruik en de prevalentie van prehypertensie ($p<0,001$) en hypertensie ($p<0,001$). • Vergeleken met niet-gebruiksters, hadden vrouwen die <12 maanden OAC gebruiken geen significant hoger risico op hypertensie. • (Pre)hypertensie kwam twee keer meer voor in vrouwen die 12-24 maanden OAC gebruikten ten opzichte van niet-gebruiksters.

	Opmerkingen auteurs: • Langdurig gebruik van OAC is geassocieerd met verhoogde SBP en DBP. Opmerkingen KNMP: • Studie is uitgevoerd in Koreaanse vrouwen
August P. Hypertension in women. <i>Adv Chronic Kidney Dis.</i> 2013;20(5):396-401. doi:10.1053/j.ackd.2013.07.002	Resultaten: • Review • Hypertensie komt 2-3 keer vaker voor bij OAC gebruiksters dan bij leeftijd-gematchte vrouwen die geen OAC gebruiken. • Dit risico neemt toe bij hogere leeftijd, langer gebruik van OAC en een hoger BMI. • The Nurses' Health Studie liet een verhoogd risico op hypertensie zien bij lagere doseringen van estrogen. Dit risico nam toe bij langer gebruik. Opmerkingen auteurs: • De bloeddruk zou elke 6 maanden gemeten moeten worden en bij een stijging zou de OAC gestaakt moeten worden op basis van ernstigheid van de hypertensie en mogelijke schadelijke gevolgen van een zwangerschap. Opmerkingen KNMP: • Deze studie geeft niet weer in hoeverre de bloeddruk stijgt bij gebruik van OAC.
de Morais TL, Giribela C, Nisenbaum MG, et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2014;182:113-117. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.09.006	Resultaten: • Controlled clinical trial • n=56 • Clinical trial met twee groepen: gebruiksters (vrouwen die DRSP/EE gebruikten) en niet-gebruiksters (vrouwen die niet-hormonale anticonceptie gebruikten). • Alle geïnccludeerde vrouwen hadden een verhoogde bloeddruk. • De groepen waren gelijk in leeftijd, BMI en bloeddruk. • In beide groepen waren geen significante veranderingen in bloeddruk na 6 maanden. Opmerkingen auteurs: • Anticonceptie met 20 mcg ethinyl estradiol en 3 mg drospirenone geeft geen neurohumorale, elektrolytische of metabole activatie. Opmerkingen KNMP: • De vrouwen in beide groepen hadden hypertensie en gebruikten bloeddrukverlagende middelen.
Cagnacci A, Zanin R, Napolitano A, Arangino S, Volpe A. Modification of 24-h ambulatory blood pressure and heart rate during contraception with the vaginal ring: a prospective study. <i>Contraception.</i> 2013;88(4):539-543. doi:10.1016/j.contraception.2013.04.003	Resultaten: • Prospectieve studie, n=18 • Deze studie kijkt naar het gebruik van de vaginale ring (15ug ethinylestradiol en 120 ug etonogestrel per dag). • Deze dosering gaf een verhoging in 24-uurs diastolische bloeddruk van 65.2±6.2 mmHg naar 67.9±6.6 mmHg; p=.03 en een verhoging van gemiddelde bloeddruk van 79.7±5.9 mmHg naar 82.4±6.3 mmHg; p=.048. • Daarnaast was diastolische bloeddruk overdag verhoogd van 67.9±7.4 mmHg naar 71.0±6.9 mmHg; p=.05). Er waren geen significante veranderingen in bloeddrukwaarden tijdens de nacht. Opmerkingen auteurs: • Toediening van de vaginale ring leidt tot een lichte verhoging van bloeddruk in gezonde, normotensieve vrouwen. De klinische impact hiervan moet verder worden onderzocht. Opmerkingen KNMP:

	De bloeddrukstijging lijkt niet relevant te zijn (<5mmHg SBP)
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG Standaard Anticonceptie Mei 2020	Meerdere risicofactoren voor ischemische HVZ: Hypertensie Hiervoor geldt afhankelijk van de hoogte van het ingeschatte risico een absolute of relatieve contra-indicatie. Dit wijkt enigszins af van de aanbeveling van de WHO. Deze adviseert voor slecht gereguleerde hypertensie een absolute contra-indicatie, en voor goed gereguleerde hypertensie, of meerdere risicofactoren voor HVZ, een relatieve contra-indicatie. Deze aanbeveling komt voort uit beperkt bewijs dat het risico op HVZ bij gebruiksters van combinatiepreparaten met hypertensie aanzienlijk groter is dan bij niet-pilgebruiksters zonder hypertensie. In een meta-analyse van 19 patiënt-controleonderzoeken en 4 cohortonderzoeken wordt bijvoorbeeld de oddsratio voor HVZ bij pilgebruiksters met hypertensie ten opzichte van niet-pilgebruiksters zonder hypertensie berekend op 9,30 (95%-BI 3,89 tot 22,23). Voor pilgebruiksters in het algemeen, zonder uitsplitsing naar wel/geen hypertensie, werd een oddsratio gevonden van 2,48 (95%-BI 1,91 tot 3,22) Verhoogd risico op ischemische HVZ of hypertensie Meet de bloeddruk bij vrouwen met een voorkeur voor combinatiepreparaten en: - reeds bekende cardiovasculaire risicofactoren, of - een verhoogd risico op hypertensie, zoals bij pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie in de voorgeschiedenis (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement)
Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. <i>Ann Endocrinol (Paris)</i> . 2012;73(5):469-487. doi:10.1016/j.ando.2012.09.001	Cardiovasculaire risicofactoren: hypertensie Franse richtlijn - Bloeddrukmeting is het enige aanbevolen klinisch onderzoek voorafgaand aan voorschrijven van orale anticonceptie voor elke vrouw, ook als deze geen persoonlijke of familiale historie van hypertensie hebben. - Eerstelijns gecombineerde orale anticonceptie is gecontra-indiceerd bij vrouwen met hypertensie, behalve vrouwen met alleen zwangerschapshypertensie. - Er is een relatieve contra-indicatie voor vrouwen onder de 35 jaar die een effectieve antihypertensieve behandeling hebben en verder geen complicaties of andere cardiovasculaire risicofactoren hebben. - Anticonceptie met alleen progesteron is een alternatief voor hypertensieve vrouwen die een voorkeur hebben voor hormonale anticonceptie.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SmPC Qlaira (estradiol/dienogest) December 2018	Rubriek 4.3 Contra-indicaties Het gebruik van estradiol/dienogest is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypertensie of moet gestaakt worden bij het optreden hiervan. Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Het risico op ATE bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren. Hypertensie is een risicofactor voor ATE. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Soms: hypertensie.
SmPC Cerazette (desogestrel) December 2019	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Indien tijdens gebruik van Cerazette een blijvend verhoogde bloeddruk optreedt of als een significante bloeddrukstijging onvoldoende reageert op antihypertensieve therapie, dient het staken van Cerazette te worden overwogen.
SmPC Implanon NXT (etonogestrel) Oktober 2019	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <u>Verhoogde bloeddruk</u> Indien tijdens het gebruik van Implanon NXT constant verhoogde bloeddrukwaarden optreden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageert, dient het gebruik van Implanon NXT te worden gestaakt. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Bij postmarketing controle werden zeldzame gevallen van klinisch relevante bloeddrukstijging waargenomen.
SmPC Mirena (levonorgestrel IUD) Mei 2020	Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Indien een opmerkelijke stijging van de bloeddruk optreedt of verergert moet verwijdering van het IUD worden overwogen. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Onbekend: verhoogde bloeddruk.
SmPC Depo-Provera (medroxyprogesteron parenteraal) Maart 2020	Geen informatie over hypertensie.

Vergelijkbare informatie voor Microgynon (ethinylestradiol/levonorgestrel (eenfase), maart 2020), Zoely (estradiol/nomegestrol, juli 2020), Marvelon (ethinylestradiol/desogestrel (eenfase), december 2018), Yasmin (ethinylestradiol/drospirenon, december 2018), Nuvaring (ethinylestradiol/etonogestrel, december 2018), Minulet (ethinylestradiol/gestodeen (eenfase), september 2019), Trigynon (ethinylestradiol/levonorgestrel (driefasen), maart 2020), Seasonique (ethinylestradiol/levonorgestrel (gefaseerd continu), oktober 2019), Evra (ethinylestradiol/norelgestromine, juli 2020), Norgestimaat/ethinylestradiol, november 2019).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	26-10-2020