

Ischemische hartziekten (incl. angina pectoris): 5740 gecombineerde hormonale anticonceptiva

BI: betrouwbaarheidsinterval, EE: ethinylestradiol, IUD: intrauterine device, OR: odds ratio, RR: relatief risico, WHO: World Health Organisation

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Peragallo Urrutia R et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2013;122:380-9.	meta-analyse en review	Meta-analyse van 8 studies (5 casuscontrolestudies, 2 cohorts en 1 gepoolde analyse) gepubliceerd van 1995 tot halverwege 2012. In de cohortstudies waren 6801 vrouwen huidige gebruikers van anticonceptiepillen. Voor de in totaal 2039 casus en 8048 controles is niet aangegeven hoeveel huidige gebruiker van anticonceptiepillen waren. Niet-huidige gebruikers van anticonceptiepillen hadden deze ofwel nooit gebruikt ofwel alleen in het verleden. Het risico op een myocardinfarct was niet significant verhoogd voor huidige gebruikers van een anticonceptiepil ten opzichte van niet-huidige gebruikers. Van de 8 studies vonden er 4 een OR groter dan 1 (waarvan 2 significant) en 4 een OR kleiner dan 1 (waarvan geen significant). Er was heterogeniteit tussen de studies, die met name werd veroorzaakt door de studie van de WHO Collaboration. Deze studie was de enige met deelnemers uit Afrika, Azië en Latijns-Amerika naast deelnemers uit Europa en/of de Verenigde Staten. Alle studies waren van redelijke of goede kwaliteit. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias. Een meta-analyse van 5 casuscontrolestudies met in totaal 1599 casus toonde een toename van het risico op een myocardinfarct voor anticonceptiepillen met een progestageen van de eerste generatie (norethisteron en ethynodioldiacetaat; OR = 3,37 (95% BI: 2,04-5,54)) en van de tweede generatie (levonorgestrel en norgestrel; OR = 1,79 (95% BI: 1,16-2,75)), maar geen significante verhoging met een progestageen van de derde generatie (gestodeen, desogestrel en norgestimaat). Er was geen significante heterogeniteit tussen de studies. Er waren onvoldoende gegevens voor een meta-analyse naar de associatie tussen de oestrogeendosis en het risico op een myocardinfarct. Een cohortstudie van redelijke kwaliteit vond geen verschil in risico tussen lage en hoge oestrogeendosis (respectievelijk < 50 en ≥ 50 µg ethinylestradiol). Een casuscontrolestudie van goede kwaliteit vond een numeriek hoger relatief risico voor gebruikers van orale anticonceptiva met een hoge oestrogeendosis dan met een lage oestrogeendosis (RR = 7,69 (95% BI: 3,29-18,0) en RR = 2,93 (95% BI: 1,23-6,97)). Twee casuscontrolestudies vonden geen verhoogd risico op een myocardinfarct bij gebruikers van anticonceptiepillen met alleen een progestageen. De sterkte van het bewijs voor het ontbreken van associatie tussen huidig gebruik van anticonceptiepillen en het risico op een myocardinfarct was laag. De sterkte van het bewijs voor een toegenomen risico bij anticonceptiepillen met een progestageen van de eerste generatie was hoog. Er was onvoldoende bewijs om een mogelijke associatie tussen de oestrogeendosis en het risico op een myocardinfarct te onderzoeken. Er waren onvoldoende studies om verschillen in risico op basis van leeftijd of andere cardiovasculaire risicofactoren te berekenen.
ref. 2 Plu-Bureau G et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update.	meta-analyse en review	Meta-analyse van 11 studies (8 casuscontrolestudies en 3 cohorts) met inclusie van vrouwen vanaf 1990. Voor de in totaal 3300 vrouwen met een myocardinfarct, waarvan 494 met een fataal myocardinfarct, en 325.715 vrouwen zonder (fataal) myocardinfarct in de 11 studies is niet aangegeven hoeveel huidige gebruiker van hormonale anticonceptie waren. Van de 11 studies waren er 6 ook meegenomen in de meta-analyse van Peragallo Urrutia 2013 (WHO Collaboration 1997, Sidney 1998, Dunn 1999, Rosenberg 2001, Tanis 2001 en Margolis 2007). Het risico op een myocardinfarct was verhoogd voor huidige gebruikers van orale gecombineerde anticonceptiva (OR = 1,7 (95% BI: 1,2-2,3)). Van de 11 studies

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:35-45. ref. 2, vervolg		vonden er 9 een RR groter dan 1 (waarvan 3 significant). Deze meta-analyse bevestigt de resultaten van twee vroege meta-analyses (Baillargeon 2005 en Khader 2003). Een meta-analyse van 6 casuscontrolestudies en 1 cohort toonde ten opzichte van geen gebruik een toename van het risico op een myocardinfarct bij gebruik van anticonceptiepillen van de eerste generatie (met norethisteron, lynestrenol, ethynodioldiacetaat of norethynodrel; OR = 2,9 (95% BI: 2,1-4,1)), van de tweede generatie (met levonorgestrel of norgestrel; OR = 2,1 (95% BI: 1,7-2,4)) en van de derde generatie (met desogestrel, gestodeen of norgestimaat; OR = 1,8 (95% BI: 1,6-2,1)). Het risico was significant verhoogd voor anticonceptiepillen van de eerste generatie in vergelijking met die van de derde generatie. Voor de eerste generatie in vergelijking met de tweede generatie was er een niet-significante trend voor een verhoogd risico (p = 0,09). Tussen de tweede en derde generatie was geen verschil in risico. Het was niet bekend of het verschil tussen de eerste en derde generatie werd veroorzaakt door een verschil in progestageen of door een verschil in oestrogeendosis. De review bevat ook een aparte samenvatting van de grootste cohortstudie over dit onderwerp (Lidegaard 2012). Dunn 2010 vond dat gebruik van orale anticonceptiva van de tweede generatie het risico op overlijden na een myocardinfarct licht verhoogde. De auteurs geven aan dat niet-orale toediening van gecombineerde hormonale anticonceptiva (pleister of vaginale ring) geen lager risico lijkt te geven dan orale toediening. Zij verwijzen daarbij naar de resultaten van Lidegaard 2012, Cole 2007 en een recent FDA-rapport. In de kleine studie Cole 2007 was er geen verschil in het risico op een myocardinfarct bij gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptie als pleister of als pil (met respectievelijk norelgestromine of norgestimaat, die beide in de lever worden omgezet in levonorgestrel). De studie in het FDA-rapport liet geen verschil zien in het risico op een myocardinfarct tussen gebruikers van niet-orale anticonceptiva en gebruikers van gecombineerde orale anticonceptiva met levonorgestrel. Gebruik van anticonceptiva met alleen een progestageen verhoogde het risico op een myocardinfarct niet. Een meta-analyse van 6 casuscontrolestudies vond geen verhoogd risico (Chaktoura 2011). Dit werd bevestigd door Lidegaard 2012. De auteurs geven aan dat voorzichtigheid moet worden betracht bij voorschrijven van gecombineerde hormonale anticonceptiva aan vrouwen met arteriële risicofactoren (leeftijd hoger dan 35 jaar, obesitas, familiegeschiedenis van cardiovasculaire ziekte).																				
ref. 3 Lidegaard Ø et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012;366:2257-66.	studie n = 559128	Analyse van databasegegevens van 1.626.158 (14.251.063 persoonsjaren) vrouwen van 15-49 jaar zonder een veneuze of arteriële trombotische gebeurtenis in de voorgeschiedenis en zonder een diagnose van kanker of een stollingsstoornis. Hormonale anticonceptiva werden gebruikt gedurende 4,9 miljoen persoonsjaren. Dit komt ongeveer overeen met 559.128 vrouwen. 1725 van de vrouwen had een myocardinfarct, waarvan 497 huidige gebruikers van hormonale anticonceptiva. 10,8% van de vrouwen met een myocardinfarct overleed hieraan. Van 480.223 vrouwen (5,2 miljoen persoonsjaren) was bekend of ze rookten. Huidige gebruikers van hormonale anticonceptiva werden vergeleken met niet-gebruikers (vrouwen die ofwel nooit ofwel vroeger hormonale anticonceptiva gebruikten). Het risico op een myocardinfarct was vergelijkbaar tussen vrouwen die nooit en vrouwen die vroeger hormonale anticonceptiva gebruikten. Relatieve risico's werden gecorrigeerd voor leeftijd, kalenderjaar, duur van de scholing, opleidingsniveau en aanwezigheid van hypertensie, een hartaandoening, diabetes en hyperlipidemie (gedefinieerd als het gebruik van geneesmiddelen voor deze aandoeningen). Toekenning van missende waarden voor roken had weinig tot geen effect op de berekende relatieve risico's. Het relatieve risico op een myocardinfarct was significant verhoogd bij huidige gebruikers van onderstaande hormonale anticonceptiva (EE is ethinylestradiol, de toedieningsweg was oraal): <table><tr><th>anticonceptivum</th><th>RR</th><th>95% BI</th><th>Aantal persoonsjaren</th></tr><tr><td>50 µg EE + levonorgestrel</td><td>4,31</td><td>3,09-6,00</td><td>54.474</td></tr><tr><td>50 µg EE + norethisteron</td><td>2,74</td><td>1,51-4,97</td><td>43.234</td></tr><tr><td>30-40 µg EE + norethisteron</td><td>2,28</td><td>1,34-3,87</td><td>126.984</td></tr><tr><td>30-40 µg EE + desogestrel</td><td>2,09</td><td>1,54-2,84</td><td>313.560</td></tr></table>	anticonceptivum	RR	95% BI	Aantal persoonsjaren	50 µg EE + levonorgestrel	4,31	3,09-6,00	54.474	50 µg EE + norethisteron	2,74	1,51-4,97	43.234	30-40 µg EE + norethisteron	2,28	1,34-3,87	126.984	30-40 µg EE + desogestrel	2,09	1,54-2,84	313.560
anticonceptivum	RR	95% BI	Aantal persoonsjaren																			
50 µg EE + levonorgestrel	4,31	3,09-6,00	54.474																			
50 µg EE + norethisteron	2,74	1,51-4,97	43.234																			
30-40 µg EE + norethisteron	2,28	1,34-3,87	126.984																			
30-40 µg EE + desogestrel	2,09	1,54-2,84	313.560																			

ref. 3, vervolg		<table><tr><td>30-40 µg EE + levonorgestrel</td><td>2,02</td><td>1,63-2,50</td><td>460.559</td></tr><tr><td>30-40 µg EE + gestodeen</td><td>1,94</td><td>1,62-2,33</td><td>1.318.962</td></tr><tr><td>30-40 µg EE + drospirenon</td><td>1,65</td><td>1,03-2,63</td><td>286.770</td></tr><tr><td>20 µg EE + desogestrel</td><td>1,55</td><td>1,13-2,13</td><td>695.603</td></tr></table>	30-40 µg EE + levonorgestrel	2,02	1,63-2,50	460.559	30-40 µg EE + gestodeen	1,94	1,62-2,33	1.318.962	30-40 µg EE + drospirenon	1,65	1,03-2,63	286.770	20 µg EE + desogestrel	1,55	1,13-2,13	695.603																				
	30-40 µg EE + levonorgestrel	2,02	1,63-2,50	460.559																																		
	30-40 µg EE + gestodeen	1,94	1,62-2,33	1.318.962																																		
	30-40 µg EE + drospirenon	1,65	1,03-2,63	286.770																																		
	20 µg EE + desogestrel	1,55	1,13-2,13	695.603																																		
		Het relatieve risico op een myocardinfarct verschilde niet significant bij huidige gebruikers van onderstaande hormonale anticonceptiva (EE is ethinylestradiol, de toedieningsweg was oraal tenzij anders aangegeven):																																				
		<table><tr><td>anticonceptivum</td><td>RR</td><td>Aantal persoonsjaren</td></tr><tr><td>progestageen-implantaat</td><td>2,14</td><td>24.954</td></tr><tr><td>vaginale ring</td><td>2,08</td><td>38.246</td></tr><tr><td>30-40 µg EE + cyproteron</td><td>1,47</td><td>187.145</td></tr><tr><td>desogestrel</td><td>1,46</td><td>29.185</td></tr><tr><td>30-40 µg EE + norgestimaat</td><td>1,33</td><td>453.536</td></tr><tr><td>20 µg EE + gestodeen</td><td>1,20</td><td>564.268</td></tr><tr><td>levonorgestrel IUD</td><td>1,02</td><td>184.875</td></tr><tr><td>norethisteron</td><td>0,81</td><td>85.874</td></tr><tr><td>20 µg EE + drospirenon</td><td>0</td><td>23.056</td></tr><tr><td>levonorgestrel</td><td>0</td><td>8.556</td></tr><tr><td>pleister</td><td>0</td><td>4.748</td></tr></table>	anticonceptivum	RR	Aantal persoonsjaren	progestageen-implantaat	2,14	24.954	vaginale ring	2,08	38.246	30-40 µg EE + cyproteron	1,47	187.145	desogestrel	1,46	29.185	30-40 µg EE + norgestimaat	1,33	453.536	20 µg EE + gestodeen	1,20	564.268	levonorgestrel IUD	1,02	184.875	norethisteron	0,81	85.874	20 µg EE + drospirenon	0	23.056	levonorgestrel	0	8.556	pleister	0	4.748
	anticonceptivum	RR	Aantal persoonsjaren																																			
	progestageen-implantaat	2,14	24.954																																			
	vaginale ring	2,08	38.246																																			
	30-40 µg EE + cyproteron	1,47	187.145																																			
	desogestrel	1,46	29.185																																			
	30-40 µg EE + norgestimaat	1,33	453.536																																			
	20 µg EE + gestodeen	1,20	564.268																																			
	levonorgestrel IUD	1,02	184.875																																			
norethisteron	0,81	85.874																																				
20 µg EE + drospirenon	0	23.056																																				
levonorgestrel	0	8.556																																				
pleister	0	4.748																																				
	Voor anticonceptiepillen met 30-40 µg ethinylestradiol was er geen significant verschil in RR tussen de verschillende progestagenen. Voor de pleister en vaginale ring waren de aantallen persoonsjaren te laag voor een betrouwbare RR. Voor de vaginale ring was het risico op een andere vorm van arteriële trombose (trombotische beroerte) significant verhoogd.																																					
	Na correctie voor verschillen in progestageen, leeftijd en kalenderjaar werden de volgende RR's gevonden voor anticonceptiepillen met verschillende hoeveelheden ethinylestradiol:																																					
	<table><tr><td>Hoeveelheid ethinylestradiol</td><td>RR</td><td>95% BI</td></tr><tr><td>20 µg</td><td>1,40</td><td>1,07-1,81</td></tr><tr><td>30-40 µg</td><td>1,88</td><td>1,66-2,13</td></tr><tr><td>50 µg</td><td>3,73</td><td>2,78-5,00</td></tr></table>	Hoeveelheid ethinylestradiol	RR	95% BI	20 µg	1,40	1,07-1,81	30-40 µg	1,88	1,66-2,13	50 µg	3,73	2,78-5,00																									
Hoeveelheid ethinylestradiol	RR	95% BI																																				
20 µg	1,40	1,07-1,81																																				
30-40 µg	1,88	1,66-2,13																																				
50 µg	3,73	2,78-5,00																																				
	Het risico op een myocardinfarct nam significant toe met de hoeveelheid ethinylestradiol.																																					
	Er waren geen significante verschillen in de verhoging van het relatieve risico op een myocardinfarct tussen verschillende leeftijdsgroepen, tussen verschillende gebruiksduren (< 1 jaar, 1-4 jaar en > 4 jaar) of bij aan- of afwezigheid van aandoeningen die het risico op een myocardinfarct verhogen.																																					
	Het risico op een myocardinfarct was laag bij deze vrouwen zonder trombose in de voorgeschiedenis (10,1 per 100.000 persoonsjaren). Het risico nam toe bij aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren. De sterkste toename werd gevonden met de leeftijd: toename van het risico met een factor 100 voor de oudste leeftijdsgroep van 45-49 jaar ten opzichte van de jongste leeftijdsgroep van 15-19 jaar. Voor de risicofactoren laag opleidingsniveau, roken en gebruik van geneesmiddelen voor diabetes, hypertensie, hyperlipidemie en aritmie varieerde de toename van het risico van een factor 1,88-4,66.																																					
ref. 4	review	Het risico op een myocardinfarct is met 50-100% verhoogd bij gebruik van anticonceptiva met lage of middelhoge doses oestrogenen, waarbij er weinig verschil is tussen verschillende progestagenen. Het relatieve risico op arteriële complicaties bij gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva neemt niet af in de tijd. Anticonceptiva met alleen progestagenen verhogen het risico op een myocardinfarct niet significant. Trombose in de voorgeschiedenis is een contra-indicatie voor gecombineerde hormonale anticonceptiva en voor de prikpil met medroxyprogesteron, maar niet voor andere anticonceptiva met alleen progestageen. Voor vrouwen met een verhoogd risico op arteriële trombose, kunnen anticonceptiva met alleen een progestageen een goed alternatief zijn.																																				
Lidegaard Ø.																																						
Hormonal																																						
contraception,																																						
thrombosis and																																						
age.																																						
Expert Opin																																						
Drug Saf																																						
2014;13:1353-																																						
60.																																						

ref. 5 SPC Neocon (ethinylestradiol/norethisteron) 03-09-14 e.a.*		<u>CI</u> : Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (myocardinfarct, cerebrovasculair accident) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack'). <u>Bw</u> : Frequentie niet bekend: myocardinfarct.
---	--	--

*: Stediril (ethinylestradiol/levonorgestrel) 09-08-15; Marvelon (ethinylestradiol/desogestrel) 24-03-14; Diane-35 (ethinylestradiol/cyproteron) 16-07-15; Minulet (ethinylestradiol/gestodeen) 10-06-14; Cilest (ethinylestradiol/norgestimaat) 02-12-15 (Bw: Zelden: myocardinfarct.); Yasmin (ethinylestradiol/drospirenon) 31-07-15; Zoely (estradiol/nomegestrol) 29-07-15; Qlaira (estradiol/diënogest) 05-11-15 (Bw: Zelden: myocardinfarct.); NuvaRing (ethinylestradiol/etonogestrel) 17-04-14 en Evra pleister (ethinylestradiol/norelgestromine) 12-05-15 (Bw: Zelden: (acuut) myocardinfarct.).

Opmerkingen:

- Alleen de twee meest recente meta-analyses, de meest recente review en de studie met het grootste aantal patiënten zijn opgenomen in de risicoanalyse. Andere artikelen droegen onvoldoende bij aan de bewijslast.
- NHG-standaard Anticonceptie, december 2011: Ontraad gecombineerde hormonale anticonceptie bij een doorgemaakt myocardinfarct.
Noot 14: Verhoogd risico op myocardinfarct door de pil.
Een meta-analyse van 7 patiëntcontroleonderzoeken liet een verhoogd risico zien op een myocardinfarct bij pilgebruiksters ten opzichte van niet-pilgebruiksters (< 50 microg ethinylestradiol, OR: 1,84; 95%-BI 1,38 tot 2,44) [Baillargeon 2005].
Bij een meta-analyse van 19 patiëntcontroleonderzoeken en 4 cohortonderzoeken bleek het risico op een acuut myocardinfarct bij pilgebruiksters verhoogd te zijn ten opzichte vrouwen die nog nooit de pil hadden gebruikt (OR 2,48; 95%-BI 1,91 tot 3,22). In de drie groepen ≥ 50 microg, 30 tot 49 microg en 20 microg was het risico respectievelijk OR 3,62 (95%-BI 2,22 tot 5,90), OR 1,97 (95%-BI 1,43 tot 2,71) en OR 0,92 (95%-BI 0,21 tot 4,08).
Bij vrouwen die in het verleden de pil gebruikten, was het risico niet verhoogd. Het risico bij de derde-generatiepil was niet significant verschillend ten opzichte van dat bij niet-pilgebruiksters (OR 1,27; 95%-BI 0,96 tot 1,67) [Khader 2003].
- Er is een aparte nee/nee-bewaking beschikbaar voor ethinylestradiol/cyproteron.
- Werkgroep 11-10-2016: het absolute risico is laag maar er zijn alternatieven. Daarom toch bewaken.

Datum literatuursearch: 3 februari 2016.

Risicofactoren	-
Incidentie	Gecombineerde hormonale anticonceptiva verhogen het risico op een myocardinfarct met een factor 1,4-4,3.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	ja	11 oktober 2016