



Verhoogt orale anticonceptie het risico van arteriële trombose?

Referentie

Yonis H, Løkkegaard E, Kragholm K, et al. Stroke and myocardial infarction with contemporary hormonal contraception: real-world, nationwide, prospective cohort study. BMJ 2025;388:e082801. DOI : 10.1136/bmj-2024-082801

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; LabMeF, Université Libre de Bruxelles
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is in een Deense cohortstudie de associatie tussen het gebruik van de huidige generatie hormonale anticonceptiva en het risico van ischemische beroerte en myocardinfarct, afhankelijk van het type en de dosis oestrogeen, het type progestageen, de toedieningswijze en de gebruiksduur?

Achtergrond

Hormonale anticonceptie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van veneuze of arteriële trombose. In 2012 besprak Minerva een grootschalige Deense studie die, over 8 010 290 vrouwjaren, het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) onderzocht bij het gebruik van de orale combinatiepil met oestrogeen en progestageen (ook bekend als combinatiepil, gecombineerd oraal anticonceptivum of COC) (1,2). In vergelijking met vrouwen die geen gecombineerde orale anticonceptiva namen, was het risico van veneuze trombo-embolie driemaal hoger bij gebruik van de pil en zelfs zesmaal hoger bij gebruik van de pil met desogestrel, gestodeen of drospirenon. Om die reden adviseerde de auteur als eerste keuze te starten met een combinatiepil met levonorgestrel. In 2017 toonde een andere duiding in Minerva van een grote maar methodologisch zwakke studie met een cohort van 4 945 088 Franse vrouwen, aan dat het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva gepaard gaat met een verhoogd risico van zowel veneuze (longembolie) als arteriële (beroerte en myocardinfarct) vasculaire gebeurtenissen (3,4). Dat leidde tot het besluit dat vrouwen die deze anticonceptiemethode overwegen, vooraf geïnformeerd moeten worden over de risico's en het advies moeten krijgen om te kiezen voor een combinatie van verlaagde doses ethinylestradiol (20 µg) als oestrogeen en levonorgestrel. Een nieuwe Deense studie onderzocht het verband tussen het gebruik van de huidige generatie hormonale anticonceptiemiddelen, ongeacht het type, en het risico van arteriële trombose, ischemische beroerte of myocardinfarct (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: alle Deense vrouwen van 15 tot 49 jaar tussen 1996 en 2021
- exclusiecriteria: medische voorgeschiedenis van arteriële of veneuze trombose, kanker (behalve niet-melanome huidkanker), trombofilie, leveraandoening, nieraandoening, gebruik van antipsychotica, fertiliteitsbehandeling, hormoontherapie, ovariëctomie, hysterectomie, polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS) en endometriose.
- in totaal includeerde men 2 025 691 vrouwen van 15 tot 49 jaar met een mediane leeftijd van 34 jaar (IQR 23-42), met een totale follow-upduur van 22 209 697 persoonsjaren.

Onderzoeksopzet

- nationale cohortstudie
- koppeling van gegevens uit 6 registers:
 - het bevolkingsregister, dat sinds 1968 informatie bevat over het geslacht, de geboortedatum en de burgerlijke staat van alle Deense burgers
 - het nationale register van geneesmiddelenstatistieken, dat sinds 1995 informatie bevat over alle voorschriften gebruikt in Deense apotheken
 - het nationale register van patiënten, dat sinds 1976 informatie verzamelt over diagnoses bij ontslag en chirurgische ingrepen voor alle ziekenhuisopnames wegens een somatische aandoening
 - het nationale geboorteregister, dat sinds 1973 informatie verzamelt over alle levendgeborenen en sterfgevallen
 - het register van legaal geïnduceerde abortussen, dat sinds 1973 informatie verzamelt over alle geïnduceerde abortussen uitgevoerd in Denemarken
 - het Deense Centraal Bureau voor de Statistiek, dat jaarlijks gegevens bijwerkt over het opleidingsniveau van alle Deense burgers.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: eerste diagnose van ischemische beroerte of myocardinfarct.

Resultaten

- men zag 4 730 beroertes en 2 072 myocardinfarcten tijdens follow-up: 93 vrouwen (2,0%) met een beroerte en 185 vrouwen (8,9%) met een myocardinfarct overleden binnen de 30 dagen na de diagnose
- gestandaardiseerd aantal beroertes per 100 000 persoonsjaren:
 - 18 (95% BI van 18 tot 19) zonder anticonceptie
 - 39 (95% BI van 36 tot 42) met gecombineerde orale anticonceptie
 - 33 (95% BI van 25 tot 44) met de progestageen-only pil
 - 23 (95% BI van 17 tot 29) met spiraal (IUD)
- gestandaardiseerd percentage myocardinfarcten per 100 000 persoonsjaren:
 - 8 (95% BI van 8 tot 9) zonder anticonceptie
 - 18 (95% BI van 16 tot 20) met gecombineerde orale anticonceptie
 - 13 (95% BI van 8 tot 19) met de progestageen-only pil
 - 11 (95% BI van 7 tot 16) met spiraal (IUD)
- vergelijking tussen type anticonceptie versus geen anticonceptie:
 - gecombineerde orale anticonceptie: gecorrigeerde incidentieratio van 2,0 (95% BI van 1,9 tot 2,2) voor beroerte en van 2,0 (95% BI van 1,7 tot 2,2) voor myocardinfarct, wat overeenkomt met een gestandaardiseerd verschil van 21 (95% BI van 18 tot 24) extra beroertes en 10 (95% BI van 7 tot 12) extra myocardinfarcten per 100 000 persoonsjaren
 - progestageenpil: gecorrigeerde incidentieratio van 1,6 (95% BI van 1,3 tot 2,0) voor beroertes en 1,5 (95% BI van 1,1 tot 2,1) voor myocardinfarct, wat overeenkomt met 15 (95% BI van 6 tot 24) extra beroertes en 4 (95% BI van -1 tot 9) extra myocardinfarcten per 100 000 persoonsjaren
 - niet-orale contraceptiva:
 - vaginale ring: verhoogd risico van 2,4 (95% BI van 1,5 tot 3,7) voor beroerte en 3,8 (95% BI van 2,0 tot 7,3) voor myocardinfarct
 - pleister: verhoogd risico van 3,4 (95% BI van 1,3 tot 9,1) voor beroerte en geen voor myocardinfarct
 - progestageen-implantaat: verhoogd risico van 2,1 (95% BI van 1,2 tot 3,8) voor beroerte en ≤ 3 voor myocardinfarct
 - progestageen-spiraal: geen verhoogd risico (1,1 (95% BI van 1,0 tot 1,3) voor beroerte en 1,1 (95% BI van 0,9 tot 1,3) voor myocardinfarct).

Besluit van de auteurs

Het gebruik van de huidige generatie oestroprogestagenen en progestagenen ging gepaard met een verhoogd risico van ischemische beroerte en, in sommige gevallen, myocardinfarct. Een uitzondering hierop was het levonorgestrel-spiraaltje, dat met geen van beide risico's geassocieerd bleek te zijn. Hoewel de absolute risico's laag zijn, moeten artsen het potentiële risico van arteriële trombose meenemen in hun afweging van baten en risico's bij het voorschrijven van een hormonale anticonceptie.

Financiering voor de studie

Fondsen van Sygeforsikringen 'Danmark' (Deense ziekteverzekering).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs van de studie verklaren verschillende belangen met de industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De auteurs verwijzen niet naar STROBE, een hulpmiddel voor het rapporteren van cohortstudies (6). Het artikel voldoet nochtans aan de meeste criteria en getuigt van een hoog niveau van methodologische en redactionele zorgvuldigheid. De auteurs labelen hun studie als een prospectieve cohortstudie. We moeten hierbij opmerken dat een cohort altijd prospectief is en dat de term 'prospectief cohort' dus in feite een pleonasme is. Vanuit strikt terminologisch oogpunt gaat het hier eigenlijk om een **retrolectieve cohortanalyse**, aangezien de onderzoeksvraag werd geformuleerd nadat de databanken waren opgezet. De gegevens zijn afkomstig uit verschillende nationale registers, wat het mogelijk maakt om een zeer groot aantal proefpersonen te includeren. Deze aanpak heeft echter niet de kwaliteit van een klinische studie waarin het patiëntendossier als basis dient voor het verzamelen van gegevens in real time, zoals bij prospectieve studies. Zo geven voorschriftregisters nog geen zekerheid dat de patiënt de medicatie daadwerkelijk heeft ingenomen. De therapietrouw kan dus niet op basis van aankoopgegevens afgeleid worden. Gegevens over levensstijl (roken, BMI) zijn beschikbaar voor slechts een deel van de populatie, namelijk vrouwen die sinds 2004 zijn bevallen. Familiale voorgeschiedenis is slechts gedeeltelijk toegankelijk aangezien deze gegevens alleen beschikbaar zijn wanneer de ouders in Denemarken hebben gewoond. Deze tekortkomingen zouden kunnen leiden tot residuele confounding. Aanvullende analyses hebben echter aangetoond dat de resultaten robuust zijn. Een vergelijkbare kanttekening geldt voor complicaties (beroerte, myocardinfarct) die uitsluitend worden geïdentificeerd via het nationale register van diagnoses bij ziekenhuisopslag. Daarbij wordt de ambulante sector buiten beschouwing gelaten en zijn de diagnoses niet gevalideerd aan de hand van de medische dossiers. Aangezien dit geen gerandomiseerd onderzoek was, blijft het risico van bias aanwezig, zoals de auteurs ook erkennen. De auteurs hebben getracht meerdere potentiële confounders te beperken door in de geraadpleegde registers manueel te zoeken naar diagnoses van kanker, trombofilie, arteriële hypertensie, diabetes, atriumfibrilleren of -fladderen, hypercholesterolemie, zwangerschap en chirurgie.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van dit onderzoek zijn voornamelijk toepasbaar op een Deense vrouwelijke populatie jonger dan 50 jaar, die aangesloten is bij het Deense socialezekerheidsstelsel. Het lijkt aanvaardbaar om de resultaten te extrapoleren naar de Belgische populatie die als voldoende vergelijkbaar beschouwd kan worden. De gegevens bevestigen dat hormonale anticonceptie geassocieerd is met een significant verhoogd risico van myocardinfarct en beroerte, weliswaar laag maar wel continu en ongeacht de leeftijd. Voor gecombineerde orale anticonceptie komt het risico overeen met ongeveer 21 extra beroertes en 10 extra myocardinfarcten per 100 000 persoonsjaren. Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken, ongeacht het type, moeten daarom op de hoogte zijn van dit risico. Deze studie, gebaseerd op gegevens uit gezondheidsregisters, laat niet toe om subgroepen van vrouwen met een verhoogd individueel risico te identificeren. Wel moeten we opmerken dat de auteurs een

aantal aandoeeningen en behandelingen, die in de registers als antecedenten of comorbiditeiten zijn geregistreerd, expliciet uit de analyse geweerd hebben. Dat is het geval voor hysterectomie, ovariëctomie, polycysteus-ovariumsyndroom, endometriose, fertiliteitsbehandeling, hormoontherapie, kanker, trombofilie, arteriële of veneuze trombose, leveraandoeningen, nierinsufficiëntie en gebruik van antipsychotica. Het risico van coronaire of cerebrale arteriële trombose werd voor alle types hormonale anticonceptie aangetoond, met uitzondering van het levonorgestrel-spiraaltje. Het is belangrijk te benadrukken dat de duur van blootstelling werd afgeleid uit aankoopgegevens, wat aanleiding kan geven tot onjuiste classificatie, vooral voor dergelijke langwerkende contraceptiva. Een voortijdige en niet-gerapporteerde stopzetting kan ertoe geleid hebben dat periodes van niet-blootstelling ten onrechte als blootstelling zijn geregistreerd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de RIZIV-consensusconferentie van 2013 over het adequaat gebruik van hormonale anticonceptie wordt het gebruik van oestroprogestagenen geassocieerd met een verhoogd risico van myocardinfarct en ischemische beroerte (6). Om een geïnformeerde keuze te kunnen maken, moeten (potentiële) gebruiksters adequaat worden geïnformeerd over deze risico's. Een arts die een anticonceptiemiddel voorschrijft, moet een grondige persoonlijke en familiale anamnese afnemen en rekening houden met cardiovasculaire risicofactoren zoals rookgedrag, medicatiegebruik en bloeddruk. In haar klinische praktijkrichtlijnen stelt het Franse CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) dat er in 2018 geen verschil werd vastgesteld in het risico van arteriële trombose tussen de verschillende generaties gecombineerde hormonale contraceptie die in Frankrijk beschikbaar zijn (7). Deze anticonceptiemiddelen zijn gecontra-indiceerd bij vrouwen met een hoog arterieel vasculair risico. Het College benadrukt bovendien dat anticonceptie op basis van progestageen alleen, ongeacht het type, niet geassocieerd lijkt te zijn met een verhoogd arterieel risico.

Besluit van Minerva

Deze Deense cohortstudie toont een verband tussen het risico van arteriële trombose en alle types hormonale anticonceptie, met uitzondering van het levonorgestrel-spiraaltje. Niettegenstaande deze statistisch significante toename van het risico van ischemische beroerte en, in sommige gevallen, van myocardinfarct door het gebruik van de huidige generatie hormonale contraceptiva, blijven de absolute risico's echter laag. Maar, gezien het wijdverbreide gebruik van deze middelen en de ernst van een arteriële trombose, hebben deze resultaten belangrijke implicaties voor de volksgezondheid. Zorgprofessionals moeten daarom rekening houden met deze risico's bij de afweging van baten en risico's van hormonale contraceptiva.

Referenties

1. Peremans L. Risico van veneuze trombo-embolie door gebruik van orale anticonceptiva met verschillende doses progestageen en oestrogeen. Minerva Duiding 28/09/2012.
2. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423. DOI: 10.1136/bmj.d6423
3. Sculier JP. Anticonceptie: neemt het risico van veneuze en arteriële trombo-embolie toe bij oraal toegediende hormonale combinatiepreparaten? Minerva Duiding 15/02/2017.
4. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;353:i2002. DOI: 10.1136/bmj.i2002
5. Yonis H, Løkkegaard E, Kragholm K, et al. Stroke and myocardial infarction with contemporary hormonal contraception: real-world, nationwide, prospective cohort study. *BMJ* 2025;388:e082801. DOI: 10.1136/bmj-2024-082801
6. RIZIV. Rationeel gebruik van hormonale contraceptie. Consensusvergadering - 16/05/2013. juryrapport - lange tekst.
7. Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. Contraception hormonale et risque vasculaire. *RPC Contraception CNGOF. Gynécol Obstét Fertil Sénol* 2018;46:823-33. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.007