

# Gynaecologie en Verloskunde in beweging

## De combinatiepil anno 2016

Veerle Verhaeghe



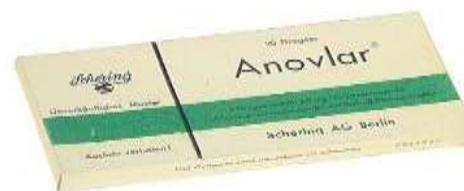
# Overzicht

1. Inleiding
2. Classificatie
3. Doeltreffendheid
4. Veiligheid
  - kankerrisico
  - Tromboserisico
5. Praktische casussen
6. Bronnen



# 1. Inleiding

- 1957: Enovid door Gregory Pincus (mestranol 150mcg + norethynodrel 9.85mg)
- 1961: Anovlar door Ferdinand Peeters (EE 50mcg + 4mg norethisteronacetaat)
- Verdere dosisverlagingen
- 2016: 62 combinatiepreparaten (oraal), 1 combinatiepreparaat (transdermaal), 2 combinatiepreparaten (vaginale ring), 8 POP's (oraal), 1 POP (intramusculair), 1 POP (implantaat), 3 POP's (intra-uterien)



www.muva.org ©2013 Vienna



# 1. Inleiding (2)

- Tendens naar andere regimes 24+4, 26+2
- Tendens naar doornemen van de pil gedurende enkele maanden vb tricycling



# 1. Inleiding (3)



=



# 1. Inleiding (4)



Voor wie welke pil?

# 2. Classificatie



## Orale oestroprogestagenen

### oestrogeen

- Meestal synthetisch EE
- Soms 'natuurlijk' oestrogeen (oestradiol(valeraat))
- Bijwerkingen:
  - nausea en braken
  - hoofdpijn, prikkelbaarheid, moeheid
  - spotting
  - oedeem, mastodynie
  - opzetten van varices

### progesteron

- Verschillende types
- Bepaalt mee de generatie en het 'profiel'
- Bijwerkingen:
  - depressieve stemming
  - dyspareunie, libidoverlies
  - gewichtstoename
  - acne
  - hypomenorroe

# 2. Classificatie (2)

## • Eerste generatie

– Levonorgestrel-bevattend:

- Monofasisch: Microgynon 50®



## • Tweede generatie

– Levonorgestrel-bevattend:

- Monofasisch: Eleonor 20®, Eleonor 30®, Lavinia®, Lowette®, Microgynon 20®, Microgynon 30®, Nora30®, Noranelle®, Stediril-30®
- Trifasisch: Triaselle®, Trigynon®, Trinordiol®



– Norethisteron-bevattend:

- Monofasisch: ovysmen®
- Trifasisch: Trinovum®



## • Derde generatie

– Desogestrel-bevattend

- Monofasisch: Denise20®, Denise30®, Deso20®, Deso 30®, Lamuna 20®, Lamuna 30®, Marvelon®, Mercilon®
- Bifasisch: Gracial®



– Gestodeen-bevattend

- Monofasisch: Femodene®, Gestodelle®, Gestofeme®, Grainne20®, Grainne30®, Harmonet®, Liosanne20®, Liosanne30®, Meliane®, Minulet®, Mirelle®
- Trifasisch: Tri-minulet®, Triodene®





## 2. Classificatie (3)

- Andere ('vierde' generatie):

- Drospirinone-bevattend

- Monofasisch: Annabelle®, Annais®, Armunia20®, Armunia30®, Bradley®, Daylette®, Dorin®, Dorinelle®, Droseffik®, Drospibel®, MargotMylan20®, MargotMylan30®, MarliesMylan®, Yadere®, Yasmin®, Yasminelle®, Yaz®

- Chloormadinon-bevattend:

- Monofasisch: Bellina®, Helen®

- Dienogest-bevattend:

- Monofasisch: Dienobelle®, Louise®
- Sequentieel: Qlaira®

- Nomegestrol-bevattend:

- Monofasisch: Zoely®

- Cyproteron-bevattend:

- Monofasisch: Claudia®, Daphne®, Diane®, Elisamylan®



## 2. Classificatie (4)

Progestins	Anti-estrogenic	Estrogenic	Androgenic	Anti-androgenic	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
Clormadinone acetate	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	-	-	++	+	-
Dienogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenone	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodene/desogestrel	+	-	+/-	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
MPA	+	-	+/-	-	+	-
Nomegestrol acetate	+	-	-	+/-	-	-
Norethisterone	+	+	+	-	-	-
(Norgestimate)	+	-	+	-	-	-

# 2. Classificatie (5)

## Contraceptie: Welk klimaat kiezen?

Progestageen klimaat



Oestrogeen klimaat



Androgeen

Anti-androgeen

2 <sup>de</sup> generatie
Levonorgestrel
EE/LNG • 20/100 mcg • 30/150 mcg • 30-40-30/50-75-125 mcg

3 <sup>de</sup> generatie
Desogestrel
EE/DSG • 20/150 mcg • 30/150 mcg
Gestodene
EE/GST • 20/75 mcg • 30/75 mcg

Aansluitend bij 4 <sup>de</sup> generatie
Chlormadinone Acetaat
EE/CMA • 30 mcg/2 mg

4 <sup>de</sup> generatie
Drospirenon
EE/DRSP • 20 mcg/3 mg (24+4 placebos) • 20 mcg/3 mg • 30 mcg/3 mg

Aansluitend bij 4 <sup>de</sup> generatie
Diënogest
EE/DNG • 30 mcg/2 mg
Cyproterone Acetaat
EE/CPA • 35 mcg/2 mg • 35 mcg/2 mg (21 + 7 placebos)

Matig progestageen klimaat

Matig Oestrogeen klimaat

# 3. Doeltreffendheid

- Doeltreffendheid:
  - RCT's kunnen geen echte verschillen aantonen in de anticonceptieve doeltreffendheid van de verschillende preparaten
  - CAVE: bias door lage power in de uitgevoerde studies, studie compliantie vs real-life compliantie
  - Aangenomen wordt wel dat de anticonceptieve doeltreffendheid daalt
    - Naarmate de verantwoordelijkheid van de patiënte toeneemt
    - Naarmate de dosis EE/P lager is



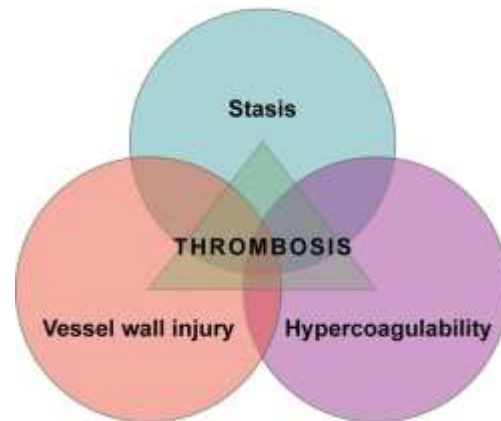
# 4. Veiligheid: kankerrisico

- Risico op bepaalde tumoren:
  - Geen verschillen tussen de verschillende preparaten (consensusvergadering 2013)



# 4. Veiligheid: tromboserisico

- Diep veneuze trombose (DVT) en longembolus (LE)
  - Zeldzaam bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd
  - Geschatte incidentie: 1-3/1000 vrouwen/jaar
- Multifactoriële oorsprong:
  - Erfelijke factoren: trombofilie
  - Verworven/uitlokkende factoren: heelkunde, zwangerschap, combinatiepil



## 4. Veiligheid: tromboserisico (2)

Tabel 2: Belangrijkste risicofactoren.

Risicofactoren	Niveau van het relatieve risico
Antecedenten van een DVT	16-35
Operatie	6-22
Kanker	6
Zwangerschap – <i>post partum</i>	4-14
Immobilisatie	13
Biologische trombofilie	2-50
Oestroprogestatief OAC	3-4
HST (peroraal)	3-4
Obesitas, lange reizen, varices	2-4

# 4. Veiligheid: tromboserisico (3)

- Verhoogd risico op DVT en de combinatiepil
  - Gekend sinds de jaren '60
  - Grootst tijdens het eerste jaar van de inname – normalisatie na 3 maanden stop
- Oorzaak?
  - Oestrogeen
    - Ethinyloestradiol (EE)
      - = zeer potent oestrogeen
      - Risico DVT evenredig met de dosis
      - Initieel zeer hoge dosis 150 mcg -> gereduceerd naar 20-50 mcg
      - Effect ter hoogte van de lever:
        - » Onderdrukking antitrombotische factoren (antitrombine, prot C, prot S, ...)
        - » Toename van de stollingsfactoren (fibrinogeen, factor II, VII, VIII en X)  
-> toestand van hypercoagulabiliteit
    - Natuurlijkere oestrogenen
      - Oestradiol(valeriaat): zoely® en qlaira®
      - Lage oestrogeniciteit = minder effect op de trombosemarker
      - Lager risico op DVT, doch geen normalisatie





# 4. Veiligheid: tromboserisico (4)

- Progestageen
  - Tweede generatie: levonorgestrel
    - Risico op DVT: x2-4 (absoluut risico 20/100000 vrouwen/jaar)
  - Derde generatie: gestodeen en desogestrel
    - Doel: verminderde androgeniciteit -> gunstiger lipidenprofiel -> minder cardiovasculaire verwikkelingen
    - Echter hoger DVT risico: x3-8 (of x2 tov tweede generatie dwz absoluut risico 30-40/100000 vrouwen/jaar)
    - Vermoedelijk tgv een hogere hepatische oestrogeniciteit
  - 'Vierde generatie': drospirinone, dienogest, nomegestrolacetaat
    - Risico: x6-12 (of x3 tov tweede generatie dwz 60/100000 vrouwen/jaar)
- Wat te doen?
  - Antecedenten van VTE: contra-indicatie voor combinatiepreparaat
  - Antecedenten van VTE + voorbijgaande risicofactor: voorzichtigheid, geen uitdrukkelijke contra-indicatie (WHO: contra-indicatie)
  - Gekende trombofilie zonder antecedenten van VTE: contra-indicatie

# 5. Praktische casussen

1. Meisje, 17 jaar, 55kg, geen voorgeschiedenis, vraag naar anticonceptie (pil):  
start 2<sup>de</sup> generatie, levonorgestrel bv Noranelle®
2. Meisje, 17 jaar, 55kg, voorgeschiedenis van zware acne, komt op verwijzing van de dermatoloog wegens uitbehandeld met andere middelen (topische middelen, systemische antibiotherapie, ..), geen voorgeschiedenis van DVT:  
start EE35/cyproteronacetaat bv Diane gedurende 3 maanden en ga nadien over naar een andere combinatiepil met een anti-androgeen effect zoals EE30/dienogest bv Louise®
3. Vrouw, 30 jaar, 60kg, neemt al 5 jaar pil van de tweede generatie, doch ervaart stemmingswisselingen en libidoverlies, wenst alternatief (pil):  
switch naar een preparaat met chloormadoneacetaat bv Bellina® of Helen®
4. Vrouw, 30 jaar, 60kg, neemt al 5 jaar een 20microgrampil van de tweede generatie, doch ervaart spotting, wenst alternatief (pil):  
switch naar een 30microgrampil van de tweede generatie
5. Vrouw, 30 jaar, 60kg, neemt al 5 jaar een 30microgrampil van de tweede generatie, doch ervaart spotting, wenst alternatief (pil):  
switch naar een trifasische pil of naar een pil met een natuurlijk oestrogeen bv Zoely
6. Vrouw, 30 jaar, 60kg, neemt al 5 jaar een 30microgrampil van de tweede generatie, heeft vaak hoofdpijn in het pilvrij interval (migraine zonder aura):  
voortzetten van de pil niet aangeraden, overweeg switch naar een POP of een IUD
7. Vrouw, 30 jaar, 60kg, voorgeschiedenis van migraine met aura, wenst anticonceptie (pil):  
formele contra-indicatie, bespreek andere methodes (IUD of POP)

# 5. Praktische casussen (2)

8. Vrouw, 38 jaar, 80kg, neemt 30microgram pil van de tweede generatie, ervaart gewichtstoename, geen voorgeschiedenis, heeft al gehoord over Yasmin®, wenst switch:  
Bespreek licht hoger tromboserisico, overweeg na informed consent switch
9. Vrouw, 38 jaar, 80kg, rookt 15 sigaretten/d, neemt vierde generatie drospirinonebevattende pil, komt voor preventief onderzoek:  
Bespreek reëel tromboserisico, bespreek andere methodes (IUD), indien niet te motiveren: overweeg switch naar POP of naar pil van de tweede generatie
10. Vrouw, 38 jaar, 60kg, voorgeschiedenis van DVT zonder aanleiding, trombofiliescreening negatief, wenst anticonceptie:  
Bespreek tromboserisico, bespreek andere methodes (IUD), indien niet te motiveren: overweeg POP
11. Vrouw, 38 jaar, 60kg, factor V Leiden mutatie, wenst anticonceptie (pil):  
Formele contra-indicatie, bespreek andere methodes incl POP
12. Vrouw, 42 jaar, 75kg, RR 160/95, wenst anticonceptie (pil):  
Formele contra-indicatie, bespreek andere methodes incl POP

# 6. Bronnen

- RIZIV. Adequaat gebruik van de hormonale anticonceptie. Rapport van de consensusvergadering an 16/05/2013.
- Hermans C. Orale anticonceptie en stollingsstoornissen. Gunaikeia 2008, speciaal nummer, p. 35-38.
- Verhaeghe J. Pentalfa : Update over Anticonceptie – De pil in 2012, beter dan in 1960? Tijdschr. Voor Geneeskunde, 2012, 68, nr. 24, p. 1172-75.
- Martin KA, Douglas PS. Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives. UpToDate. 16/02/2013.
- Siddiqi T, Bauer KA, Barbieri RL. Contraception for women with inherited thrombophilias. UpToDate. 16/02/2013.
- WHO – Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009.
- Schramm et al. Contraception 76 (2007) 84-90.
- Sabatini et al. Contraception 76 (2007) 342-347.

[www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)





# Gynaecologie en Verloskunde in beweging

23 januari 2016



GEDEON RICHTER

