

# Is drospirenon in een 24 dagen combinatiepil effectiever dan in een 21 dagen pil?

**Duiding:** L. Peremans, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen en Departement Maatschappelijke gezondheidszorg, Vrije Universiteit Brussel

**Referentie:** Dinger J, Minh TD, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117:33-40.

## Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid van een oestro-progestagene combinatiepil met als progestageen drospirenon (24 of 21 dagen) in vergelijking met andere combinatiepillen en innameschema's?

## Achtergrond

Correct gebruik van orale anticonceptie is geassocieerd met een laag ongepland zwangerschapscijfer of Pearl Index van 0,3% gedurende het eerste jaar. In het dagelijkse leven kan het zwangerschapscijfer echter oplopen tot 8%<sup>1</sup>. 'Gemiste pillen' worden hiervoor als voornaamste reden beschouwd. Een recente ovulatie-inhibitie studie vergeleek de invloed van 'gemiste pillen' (vervanging van de drie eerste pillen door placebo na een volledige cyclus) op de ovariële activiteit tussen een 21- en een 24 dagschema met pillen bestaande uit 3 mg drospirenon en 20 µg ethinylestradiol (EE). De ovariële activiteit was significant beter onderdrukt met het 24 dagschema en dat zou kunnen betekenen dat een drospirenon/EE-pil met een 24 dagschema betrouwbaarder is in het dagelijkse gebruik<sup>2,3</sup>. Om dit te onderzoeken werd in opdracht van de Food and Drug Administration (FDA) en de European Medicines Agency (EMA) een 'post-authorisation safety study' uitgevoerd.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 52 218 vrouwen met een vraag naar orale anticonceptie: 10 032 (19,2%) nieuwe pilgebruiksters en 42 182 (80,8%) vrouwen die van pil wilden veranderen; bereid tot deelname aan een lange termijn opvolgstudie; gemiddelde leeftijd 26,3 jaar en gemiddelde BMI 26,3 kg/m<sup>2</sup>; gerekruteerd door een netwerk van 5 219 gynaecologen in de V.S.
- geen strikte exclusiecriteria, behalve taalbarrière.

### Onderzoeksopzet

- prospectieve, gecontroleerde, non-interventie, langetermijn cohortstudie
- drie cohorten met vrouwen die respectievelijk een pil met drospirenon/EE<sub>24d</sub> (19,7%), of met drospirenon/EE<sub>21d</sub> (7,6%) of een andere combinatiepil<sub>21d of 24d</sub> (72,6%) kregen
- follow-up via vragenlijsten die tweemaal per jaar naar alle vrouwen werden opgestuurd
- preventie van studie-uitval via een vierstappenplan: twee herinneringsbrieven; telefonisch contact deelnemer, familieleden, vrienden en behandelende arts; opsporing via adres- en telefoonbestanden; uiteindelijke opsporing via overlijdensregisters en andere databanken
- studieduur: vijf jaar.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: falen van contraceptie beschreven met **Pearl Index** en overlevingstabel
- correctie voor **confounders**: leeftijd, BMI, roken, pariteit en opleidingsniveau
- analyse volgens inclusie in de respectievelijke cohorten.

### Resultaten

- studie-uitval: 7,1%
- Pearl Index: 1,6 (95% BI van 1,4 tot 1,9) met drospirenon/EE<sub>24d</sub>; 2,2 (95% BI van 1,8 tot 2,6) met drospirenon/EE<sub>21d</sub> en 2,6 (95% BI van 2,4 tot 2,7) met andere combinatiepillen

- overlevingstabel: minder falen van contraceptie met drospirenon/EE<sub>24d</sub> in vergelijking met drospirenon/EE<sub>21d</sub> en andere combinatiepillen (*zie tabel*); minder falen van contraceptie met drospirenon/EE<sub>24d</sub> in vergelijking met norethisteron/EE<sub>24d</sub> en van drospirenon/EE<sub>21d</sub> in vergelijking met norethisteron/EE<sub>21d</sub>; minder falen van 24 dagschema's in vergelijking met 21 dagschema's
- geen wijziging van de resultaten na correctie voor confounders.

Tabel. Overlevingstabel met percentage (95% BI) falen van contraceptie na 1, 2 en 3 jaar gebruik van drospirenon/EE<sub>24d</sub>, drospirenon/EE<sub>21d</sub> en andere combinatiepillen.

	Percentage (95% BI) falen van contraceptie		
	na 1 jaar	na 2 jaar	na 3 jaar
DRSP/EE <sub>24d</sub>	2,1 (1,7-2,4)	3,4 (2,9-4,0)	4,7 (3,8-5,6)
DRSP/EE <sub>21d</sub>	2,8 (2,2-3,3)	4,5 (3,6-5,4)	5,7 (4,5-6,9)
Andere pillen	3,5 (3,3-3,7)	5,4 (5,1-5,7)	6,7 (6,2-7,1)

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het 24 dagschema met drospirenon een hogere contraceptieve betrouwbaarheid vertoont dan een conventioneel 21 dagschema. Obesitas blijkt geassocieerd te zijn met een lichte vermindering in betrouwbaarheid van contraceptie.

**Financiering van de studie:** Bayer Schering Pharma, Berlin

**Belangenconflicten van de auteurs:** de eerste auteur is consultant voor Bayer Schering Pharma. Twee van de vier auteurs hebben financiële banden met Bayer Schering Pharma.

### Methodologische beschouwingen

De studie oogt op het eerste zicht indrukwekkend gezien het grote aantal geïncludeerde patiënten (n=52 218), de lange opvolgperiode en de relatief kleine studie-uitval. Het gaat hier echter om een typisch door de farmaceutische industrie gesponsorde studie waarbij een groot artsennetwerk gerekruteerd is. Het opzet beperkt zich tot een opvolgstudie, nadat artsen willekeurig hadden gekozen welke pil ze bij hun patiënten opstartten of vervingen.

De onderzoekers gebruikten ook een overlevingstabel om hun resultaten weer te geven. Dat is correct want de Pearl Index veronderstelt een constant contraceptief falen in de tijd en houdt geen rekening met het feit dat het risico van falen daalt naarmate vrouwen langer de pil gebruiken. Maar, ook een overlevingscurve moet aan een aantal strikte vereisten voldoen<sup>4</sup>. Het startpunt zou voor elk individu expliciet omschreven moeten zijn en in deze studie is het niet duidelijk of hieraan voldaan is. De deelnemers kregen een voorschrift en vulden een vragenlijst in, maar het consult bij de arts kwam niet overeen met de startdatum van de pilinname. De deelnemers zouden dezelfde basiskarakteristieken moeten hebben, zeker voor wat betreft mogelijke confounders. Omdat het hier een cohortonderzoek betreft, was dit uiteraard niet mogelijk. De auteurs onderzochten wel de invloed van potentiële confounders als leeftijd, BMI, pariteit, roken en opleiding. Belangrijke confounders als vroeger noodpilgebruik of abortus zijn dan weer niet meegenomen<sup>5</sup>. Het aantal maanden van ononderbroken pilgebruik zou op voorhand vastgelegd moeten zijn en ook hier blijft men vaag met alleen de vermelding van een follow-up van vijf jaar.

### Interpretatie van de resultaten

De auteurs melden een uitval van slechts 7,1% van de vrouwen. Het aantal geïncludeerde vrouwjaren bedroeg 99 382 en de analyse gebeurde op 73 269 vrouwjaren, wat betekent dat uiteindelijk 26,3% van de gegevens ontbrak.

In de basiskarakteristieken zien we een opvallend verschil in pariteit. In de drospirenogroep zaten veel meer nullipara (>50%) die volgens de auteurs minder vruchtbaar zijn en dus de gunstige uitkomst in deze groep kunnen vertekenen. Ook bevatten alle blisters met drospirenon 28 comprimés wat de compliantie t.o.v. andere pillen met 21 comprimés zou kunnen vergroot hebben.

Het begrip falende contraceptie is niet echt duidelijk. Er zijn 1 634 onbedoelde zwangerschappen waarvan 229 (14%) t.g.v. omstandigheden, die niet met non-compliance te maken hebben en 1 405 (86%) die wel met non-compliance te maken zouden hebben. Het is niet duidelijk of al deze onbedoelde zwangerschappen nu als uitkomst zijn geïncludeerd of alleen de laatste groep. Mogelijke redenen voor falende contraceptie waren diarree, braken, antibioticagebruik en een vergeten pil. De laatste reden is zeker een oorzaak van non-compliance.

De oorspronkelijke bedoeling was om de doeltreffendheid van combinatiepillen met een lang halfleven en het 24 dagenschema te evalueren in vergelijking met andere combinatiepillen en inname-schema's. Hiervoor waren verschillende subgroepanalyses nodig, maar in een tabel waarbij rekening werd gehouden met de verschillende prognostische factoren, werd geen onderscheid meer gemaakt tussen deze subgroepen.

Gezien in de V.S. obesitas een belangrijk probleem is en een hoge BMI geassocieerd is met een mogelijk verminderde betrouwbaarheid van de pil is deze subgroepanalyse belangrijk. De auteurs

vonden een lichte toename van contraceptief falen met een BMI  $\geq 25$  in vergelijking met een normale BMI. Het probleem stelt zich echter eerder bij een nog hogere BMI<sup>6</sup>. De auteurs hadden dus beter een BMI  $\geq 30$  als vergelijkingspunt genomen. Anderzijds weten we ook dat obesitas geassocieerd is met verminderde vruchtbaarheid door anovulatie<sup>6</sup>.

### Andere studies

In een door de fabrikant gesponsord dubbelblind onderzoek bij 104 gezonde vrouwen vond men dat na één behandelcyclus de variatie in endogene estradiolconcentratie minder was bij de 24+4-combinatie- dan bij de 21-combinatiepillen. Een betere anticonceptieve werkzaamheid op de Pearlindex kon echter niet aangetoond worden. Onderzoek over lange termijn ontbreekt<sup>7-9</sup>.

### Ongewenste effecten

Over ongewenste effecten en de redenen voor het stoppen of veranderen van de contraceptie wordt in deze studie niet gesproken. Gezien het vrij grote uitvalpercentage (in vrouwjaren) is dit toch een belangrijke beperking. Drospirenon heeft zeker geen meerwaarde op het gebied van cycluscontrole en het risico van veneuze trombose blijft toch nog altijd groter vergeleken met contraceptiva met een tweede generatie progestageen (levonorgestrel)<sup>10,11</sup>.

### Besluit Minerva

Ondanks de positieve interpretatie van de resultaten door de auteurs blijkt uit deze studie dat er onvoldoende evidentie is voor de superioriteit van een combinatiepil met drospirenon/EE<sub>24d</sub> vergeleken met progestagenen met een korter halfleven en/of met een 21-dagen regime.

### Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica en de NHC-Standaard bevelen als eerste keuze voor orale anticonceptie combinatiepreparaten met levonorgestrel aan<sup>12,13</sup>. Omwille van de methodologische tekortkomingen geeft deze observationele studie geen nieuwe argumenten om als eerste keuze een pil met drospirenon te verkiezen. Naast het feit dat de nieuwere pillen hun meerwaarde nog niet bewezen hebben, zouden volgens andere studies meer ongewenste effecten optreden en bovendien zijn ze duurder.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### Merknamen (november 2011)

- Yaz®: 24 compr. ethinylestradiol 0,02 mg/drospirenon 3 mg + 4 compr. placebo
- Yasminelle®: 21 compr. ethinylestradiol 0,02 mg/drospirenon 3 mg
- Yasmin®: 21 compr. ethinylestradiol 0,03 mg/drospirenon 3 mg