

Nr 2 Estetrol/drospirenon; anticonceptiepil met een nieuw, 'natuurlijk' oestrogeen

Samenvatting

De meeste orale hormonale anticonceptiva bevatten het synthetische oestrogeen ethinylestradiol. Drovelis® is een anticonceptiepil met een nieuw oestrogeen, estetrol, gecombineerd met het progestageen drospirenon. Estetrol is een oestrogeen dat van nature aanwezig is in het menselijk lichaam tijdens de zwangerschap. Het zou minder metabole effecten hebben dan ethinylestradiol en minder effecten op het borstweefsel. Drovelis® is in twee klinische fase 3-studies onderzocht en lijkt daarin een goed anticonceptief effect te hebben. Dit waren echter niet-gecontroleerde onderzoeken. Er is nog geen direct vergelijkend onderzoek met andere orale anticonceptiva uitgevoerd. Anticonceptiva met estetrol zijn op basis van de farmacologische eigenschappen mogelijk een aanvulling op de huidige beschikbare gecombineerde orale anticonceptiva door een gunstiger bijwerkingenprofiel, maar op dit moment ontbreekt hiervoor bewijs. Voorsnog blijft daarom de voorkeur uitgaan naar de bestaande combinatiepillen, met ethinylestradiol in combinatie met levonorgestrel als eerste keus.

A. Heersche en T. Truong-Nguyen, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie

Abstract

Most oral contraceptives contain the synthetic oestrogen, ethinylestradiol. Drovelis® is an oral contraceptive with a new oestrogen, estetrol, in combination with the progestagen, drospirenone. Estetrol is an oestrogen found during pregnancy in humans. It has fewer metabolic effects than ethinylestradiol and less effect on breast tissue. Two clinical phase 3 studies have shown Drovelis® to have a good anticontraceptive effect; however, these were not controlled studies. Moreover, there have been no head-to-head comparisons with other oral contraceptives. Given the pharmacological characteristics of estetrol, contraceptives including this drug are probably a useful addition to existing oral contraceptives because of the better side effect profile, but for the moment there is no evidence for this. For this reason, existing combination oral contraceptives are to be preferred, with ethinylestradiol plus levonorgestrel as first choice.

Pharma Selecta (februari) 2022 Pharm Sel 2022;38:14-18.

Inleiding

Hormonale anticonceptiva worden in Nederland op grote schaal gebruikt. In 2020 waren er 333.420 gebruiksters van een systemisch hormonaal anticonceptivum. Verreweg de meesten hiervan, 292.100, gebruiken ethinylestradiol (EE) in combinatie met levonorgestrel.[1] De combinatiepil met 30 mcg EE en 150 mcg levonorgestrel is ook de eerste keus van de NHG-standaard Anticonceptie.[2] De meeste orale hormonale anticonceptiva bevatten een combinatie van een oestrogeen en een progestageen. Deze worden ook wel gecombineerde orale anticonceptiva of COC's (combined oral contraceptives) genoemd. Vrijwel al deze preparaten bevatten het synthetische oestrogeen EE. Dit is een effectief en veilig gebleken oestrogeen, waarmee veel ervaring is opgedaan. Het heeft echter het nadeel van risico op zeldzame cardiovasculaire complicaties, zoals trombo-embolie. Op verschillende manieren is al geprobeerd om dit risico te verminderen: het verlagen van de dosis EE, de introductie van nieuwe progestagenen en vervangen van EE door estradiol.

Drovelis® is een anticonceptiepil met een nieuw oestrogeen, estetrol (E4), dat wordt gecombineerd met het progestageen drospirenon. Estetrol is een oestrogeen dat van nature aanwezig is in het menselijk lichaam tijdens de zwangerschap. Het wordt dan geproduceerd door de foetale lever. Estetrol zou minder metabole effecten hebben dan EE en minder effecten op het borstweefsel.[3] Drovelis® is in mei 2021 door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd voor orale anticonceptie.[4] In dit artikel worden de farmacologische eigenschappen, onderzoeksresultaten en plaats van dit nieuwe orale anticonceptivum besproken.

Farmacologie

Dynamiek

Estetrol – Estetrol is een humaan, natuurlijk oestrogeen. Het wordt tijdens de zwangerschap via hydroxylatie

gesynthetiseerd uit estradiol (E2) en estriol (E3) door foetale leverenzymen. Estetrol heeft vier OH-groepen en wordt daarom ook wel aangeduid als E4 – het bevat twee OH-groepen meer dan estradiol. Via de placenta bereikt het de maternale circulatie. Na de bevalling stopt de productie bij het kind en bereiken ook de bloedspiegels bij de moeder snel niet-detecteerbare waarden. De functie van estetrol tijdens de zwangerschap is niet bekend.[3 5] Estetrol heeft in vergelijking met estradiol een lage tot matige affiniteit voor zowel de humane oestrogeen receptor-alfa (ER-alfa) als -bèta (ER-bèta). Het grijpt in het bijzonder aan op de ER-alfa en heeft daarin tegengestelde effecten: het is een agonist voor de ER α in de nucleus en een antagonist voor de ER-alfa in de celmembranen. Mogelijk heeft het hierdoor selectieve effecten in verschillende weefsels, afhankelijk van het dominerende effect op de receptor. E4 wordt hierdoor ook wel geclassificeerd als het eerste *Natural Estrogen with Selective Actions in Tissues* (NEST).[3] Estetrol zorgt voor een verlaging van zowel follikelstimulerend hormoon (FSH) als luteïniserend hormoon (LH). Hierdoor gaat het de ovulatie tegen en remt het de groei en proliferatie van het endometriumslijmvlies. Deze eigenschappen zorgen voor de anticonceptieve werking. Daarnaast heeft estetrol verschillende effecten op andere lichaamsprocessen. Uit (dier)onderzoek komt naar voren dat estetrol mogelijk zorgt voor preventie van hypertensie en atherosclerose. In weefsel van borsttumoren heeft estetrol in aanwezigheid van E2 een antagonistisch effect op de ER. Het zou hierdoor de proliferatie van borstkankercellen en de ontwikkeling van borsttumoren kunnen remmen. Mogelijk heeft estetrol een aantal nadelen van ethynylestradiol niet of in mindere mate, zoals het risico op ontwikkeling van borstkanker en trombo-embolische complicaties. Hierover is echter nog veel onduidelijk.[3 5]

Drospirenon – Drospirenon heeft progestagene, antigonadotrope, antiandrogene en lichte antimineralecorticoïde eigenschappen; deze zijn farmacologisch vergelijkbaar met progesteron.[5]

De combinatie van estetrol en drospirenon zorgt voor een anticonceptieve werking, voornamelijk door het tegengaan van de ovulatie.[5]

Kinetiek

Estetrol – Estetrol wordt snel geabsorbeerd: de C_{max} wordt 0,5-2 uur na inname bereikt. Na opname verdeelt het zich in gelijke mate over rode bloedcellen en plasma. Steady state wordt na vijf dagen bereikt. Estetrol wordt via fase 2-reacties uitgebreid gemetaboliseerd tot glucuronide en sulfaatconjugaten. De twee belangrijkste metabolieten, estetrol-3-glucuronide en estetrol-16-glucuronide, hebben verwaarloosbare oestrogeenactiviteit. Het belangrijkste enzym, betrokken bij glucuronidatie, is UGT2B7. Sulfaatvorming van estetrol gaat voornamelijk via oestrogeen-sulfotransferase (SULT1E1). De terminale eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) is circa 24 uur bij steady state. Estetrol wordt vooral via de feces uitgescheiden en de metabolieten vooral via de urine.[5 6]

Drospirenon – Drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd: de C_{max} wordt 1-3 uur na inname bereikt. De biologische beschikbaarheid zit tussen de 76 en 85%. Steady state wordt na tien dagen bereikt. Drospirenon wordt uitgebreid gemetaboliseerd, onder andere via CYP3A4. De belangrijkste metabolieten zijn de zure vorm van drospirenon, gevormd door opening van de lactonring, en 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie en daaropvolgende sulfaatvorming. Deze metabolieten zijn niet actief. De t_{1/2} is circa 34 uur. De metabolieten worden in ongeveer gelijke mate uitgescheiden via de feces en urine.[5 6]

Klinisch onderzoek

De effectiviteit van anticonceptiva wordt vaak uitgedrukt in de Pearl-index (PI) en het cumulatieve zwangerschapscijfer. De PI geeft aan hoeveel zwangerschappen optreden als een bepaalde methode gedurende 100 vrouwjaren wordt gebruikt, waarbij één vrouwjaar 12 maanden ofwel 13 cycli van 28 dagen is. Een PI van 4 wil zeggen dat van de 100 vrouwen die een bepaald anticonceptivum gedurende één jaar hebben gebruikt er vier in dat jaar zwanger zijn geworden. De PI kan op verschillende manieren worden uitgedrukt. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de theoretische betrouwbaarheid (gebruik van de methode zonder gebruikersfouten) en de praktische betrouwbaarheid (toepassing in de dagelijkse praktijk). Naast de algemene PI wordt ook vaak de *at-risk* PI gebruikt, waarbij alleen de cycli worden meegenomen, waarbij er minimaal één keer geslachtsgemeenschap is geweest en geen andere anticonceptiemethoden (inclusief condooms en nood-anticonceptie) zijn gebruikt. De PI van verschillende anticonceptiemethodes wordt in bronnen verschillend opgegeven, afhankelijk van welke definitie van de PI is gebruikt. De theoretische en praktische PI is bij COC's 0,5 respectievelijk 0,2-10.[7 8] Het cumulatieve

zwangerschapscijfer (*cumulative pregnancy rate*) wordt bepaald met de *life table analysis*. Dit wordt uitgedrukt in het percentage vrouwen dat gedurende een bepaalde periode tijdens gebruik van een middel ongepland zwanger raakt.

Esetrol/drospirenon is in twee klinische, open-label, niet-gecontroleerde fase 3-studies (E4 FREEDOM) onderzocht. De hoofdstudie vond plaats in Europa en Rusland, een ondersteunende studie in de Verenigde Staten en Canada. Het primaire effectiviteitseindpunt in beide studies was het aantal zwangerschappen onder vrouwen tot en met 35 jaar, uitgedrukt in de at-risk PI. De belangrijkste secundaire eindpunten waren onder andere het cumulatief zwangerschapscijfer en het bloedingenpatroon (optreden van onder andere onttrekkingsbloedingen, doorbraakbloedingen, *spotting*). De vrouwen kregen gedurende 13 cycli van 28 dagen als primaire anticonceptiemethode per cyclus 24 dagen *estetrol/drospirenon* 15 mg/3 mg, gevolgd door 4 dagen placebo.[8 9]

Aan E4 FREEDOM Europa/Rusland deden 1553 gezonde, heteroseksueel actieve, premenopauzale vrouwen mee, van wie 1353 tussen 18 en 35 jaar. Hiervan voltooiden 1052 (77,8%) de studie. Er traden gedurende de studieperiode vijf zwangerschappen op, alle bij de vrouwen tussen 18 en 35 jaar. De at-risk PI voor deze groep was 0,47 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,15-1,11). Het cumulatieve zwangerschapscijfer na 13 cycli was 0,45% (95%BI 0,19-1,09). Er trad bij 91,9-94 (4%) van de gebruiksters een onttrekkingsbloeding op na overgang van de actieve naar de placebotabletten. Doorbraakbloedingen/spotting traden in cyclus 2 op bij 19,2% en in cyclus 11 bij 12,8% van de vrouwen. Van de deelnemsters stopte 9,1% met de studie vanwege bijwerkingen, voornamelijk metrorrhagie, acne en vaginale hemorragie.[8]

E4 FREEDOM Verenigde Staten/Canada includeerde 1864 gezonde, heteroseksueel actieve, premenopauzale vrouwen tussen de 16 en 50 jaar, van wie 1674 tussen 16 en 35 jaar. Van de vrouwen tussen 16 en 35 jaar voltooiden 899 (53,7%) de studie. Bij de vrouwen tussen de 16 en 35 jaar traden 26 zwangerschappen op; de at-risk PI in deze groep was 2,65 (95%BI 1,73-3,88). Het cumulatieve zwangerschapscijfer na 13 cycli was 2,06% (95%BI 1,40-3,04). Uitgesplitst naar leeftijd was de at-risk PI bij de deelnemsters tussen de 16 en 25 jaar 3,07 (95%BI 1,68-5,14) en tussen de 26 en 35 jaar 2,29 (95%BI 1,18-3,99). Doorbraakbloedingen/spotting traden in cyclus 1 op bij 30,3% van de vrouwen en namen daarna af, vanaf cyclus 5 bleef het percentage stabiel tussen de 15 en 20%. Er stopten 132 deelnemsters (7,1%) met de studie vanwege bijwerkingen, voornamelijk metrorrhagie, menorrhagie, vaginale hemorragie en gewichtstoename.[9] De PI in de studie uitgevoerd in de VS en Canada was opvallend veel hoger dan die in de studie uitgevoerd in Europa en Rusland. De auteurs van de studie in de VS en Canada geven aan dat deze PI vergelijkbaar is met die van andere COC's. Ze onderbouwen dit echter door te verwijzen naar de PI van niet-gelijkwaardige anticonceptiva, namelijk een COC met een veel lagere dosering EE (10 µg EE in combinatie met 1 mg norethindronacetaat) en een vaginale ring met EE en segesteron.[9] Het SmPC van Drovelis® meldt dat bekend is dat Pearl-indexen van studies uitgevoerd in de Verenigde Staten in het algemeen hoger zijn dan van die in de Europese Unie, maar dat de oorzaak hiervan niet duidelijk is.[5] Het is bekend dat de PI afhankelijk is van de studiepopulatie. Uit een studie uitgevoerd in de VS bleek dat in het bijzonder de factoren Latijns-Amerikaanse etniciteit, reeds eerder een zwangerschap doorgemaakt of niet eerder hormonale anticonceptiva gebruikt resulteerden in een hogere PI.[10] Mogelijk waren de studiepopulaties van de beide studies van E4 FREEDOM niet helemaal vergelijkbaar, ook door maatschappelijke en culturele verschillen tussen de EU en Rusland en de VS en Canada.

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van Drovelis® zijn metrorragie (4,3%), hoofdpijn (3,2%), acne (3,2%), vaginale bloeding (2,7%) en dysmenorroe (2,4%).[5]

Trombo-embolische complicaties

Uit meta-analyses komt naar voren dat alle COC's een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) geven. De grootte van het effect hangt samen met het gebruikte progestageen en de dosis ethinylestradiol (EE). Het risico is het laagst voor 30 mcg EE in combinatie met levonorgestrel. Anticonceptiepillen met 30-35 mcg EE in combinatie met de progestagenen gestodeen, desogestrel, cyproteronacetaat en drospirenon geven een 1,5-2 keer hoger risico dan EE met levonorgestrel.[11 12] Het absolute risico op VTE is overigens laag: ongeveer drie gevallen per 10.000 vrouwen per jaar wanneer geen COC wordt gebruikt en ongeveer zeven bij gebruik van een COC met 30 mcg EE en 150 mcg levonorgestrel.[7] Het is nog niet duidelijk hoe groot het risico op VTE voor *estetrol* in

combinatie met drospirenon is. In de E4 FREEDOM Europa/Rusland-studie vond één geval van VTE plaats, in de VS/Canada-studie geen.[8 9] Vanwege de lage incidentie is het risico op VTE in klinische trials moeilijk vast te stellen. Hiervoor is observationeel onderzoek nodig.

Cardiovasculaire aandoeningen

Het absolute risico op cardiovasculaire aandoeningen (CVA) door gebruik van COC's is laag, vooral bij jonge vrouwen. In een meta-analyse kwam naar voren dat gebruiksters van COC's een RR van 1,6 op een myocardinfarct en een RR van 1,7 op een ischemisch CVA hadden ten opzichte van niet-COC-gebruiksters. Het risico verschilde niet voor de verschillende progestagenen, maar leek toe te nemen bij een hogere dosis oestrogeen.[13] In absolute zin betekent dit dat het risico op een myocardinfarct toeneemt van 1,3 naar 2,1 gevallen per 10.000 vrouwen per jaar en het risico op een ischemisch CVA van 2,4 naar 4,1. Bij vrouwen met cardiovasculaire risicofactoren neemt de kans verder toe, vooral bij roken en een leeftijd van 35 jaar en ouder.[7]

In fase 2-studies liet estetrol/drospirenon een minimaal tot klein effect zien op triglycerides, lipoproteïnen en leverenzymen.[3] Het is echter nog niet duidelijk of dit zich ook vertaalt naar een lager risico op CVA's dan bij andere COC's. Hiervoor zijn langlopende observationele studies nodig.

Borsttumoren

Gebruik van COC's lijkt een licht verhoogd risico op borsttumoren te geven van ongeveer 6 naar 7 gevallen per 10.000 vrouwen per jaar. Het risico is mogelijk hoger bij een hoger uitgangrisico of langdurig gebruik van COC's. [7]

Estetrol lijkt weinig effect te hebben op borstklierweefsel. In aanwezigheid van E2 heeft het een anti-oestrogeen effect op borsttumorweefsel. Hierover is echter nog veel onduidelijk. Het is nog niet bekend of estetrol een lager risico op de ontwikkeling van borsttumoren heeft dan andere oestrogenen.[3]

Interacties

Het SmPC waarschuwt voor interacties met inductoren van CYP3A4 vanwege een verminderde betrouwbaarheid. Voor estetrol zijn deze interacties niet onderzocht. Estetrol wordt gemetaboliseerd via glucuronidatie en sulfatatie. Drospirenon wordt deels gemetaboliseerd door CYP3A4. De combinatie van drospirenon met rifampicine deed de AUC van drospirenon met 82% dalen.[14] Het advies is om bij kortetermijnbehandeling met een inductor tijdelijk een barrièremethode, of een andere anticonceptiemethode in aanvulling op Drovelis® te gebruiken gedurende de behandeling met de inductor tot en met 28 dagen na het staken ervan. Bij langetermijnbehandeling met een inductor wordt aangeraden een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken.[5] Ketoconazol verhoogde de AUC van drospirenon met een factor 2,8.[15] De klinische gevolgen hiervan zijn niet duidelijk. De Amerikaanse productinformatie geeft het advies om bij combinatie de kaliumspiegel te monitoren. Dit is gebaseerd op het feit dat drospirenon als aldosteronantagonist het serumkalium kan verhogen.[5 6]

Er werd geen klinisch relevante interactie gezien tussen estetrol en de sterke UGT-remmer valproïnezuur. Het is niet onderzocht of er een klinisch relevante interactie met lamotrigine is.[5]

Estetrol geeft geen klinisch relevante inductie of remming van enzymen of transporters. Ook drospirenon doet dit niet in klinisch relevante mate.[5]

Contra-indicaties

De contra-indicaties van Drovelis® zijn vergelijkbaar met die van andere COC's. Het mag niet worden gebruikt bij aanwezigheid van of risico op veneuze of arteriële trombo-embolie. Andere contra-indicaties zijn geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen en niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen.[5] Drovelis® is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis of leverinsufficiëntie. Het is gecontraïndiceerd bij vrouwen met ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverziekten of bestaande levertumoren.[5]

Zwangerschap en lactatie

Drovelis® is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een vrouw zwanger blijkt te zijn, moet zij direct stoppen met het gebruik van Drovelis®. Er is weinig onderzoek gedaan naar het gebruik van Drovelis® door zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek kwam reproductietoxiciteit naar voren.[5]

Er kunnen kleine hoeveelheden van estetrol, drospirenon en de metabolieten worden uitgescheiden in de

borstvoeding. Daarnaast kunnen hormonale anticonceptiva in het algemeen de samenstelling van de borstvoeding beïnvloeden en de hoeveelheid moedermelk verminderen. Daarom wordt gebruik tijdens de periode van borstvoeding niet aangeraden.[5]

Handelspreparaten, doseringen en prijzen

Estetrol/drospirenon wordt onder de naam Drovelis® geleverd door de firma Gedeon Richter. Het is verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten die per strip van 28 stuks zijn verpakt: 24 werkzame roze en vier witte placebotabletten. De werkzame tabletten bevatten 3 mg drospirenon en 15 mg estetrolmonohydraat, equivalent aan 14,2 mg estetrol. Hulpstoffen in de werkzame tabletten zijn lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycolaat, maïszetmeel, povidon K30 en magnesiumstearaat. De placebotabletten bevatten lactosemonohydraat, maïszetmeel en magnesiumstearaat. De tabletomhulling bestaat bij alle tabletten uit hypromellose, hydroxypropylcellulose, talk, gehydrogeneerd katoenzaadolie en titaniumdioxide. De roze tabletten bevatten daarnaast de kleurstof rood ijzeroxide.[5]

De prijs van Drovelis® is 0,37 euro per tablet. Het wordt, zoals alle anticonceptiva, alleen onder voorwaarden vergoed vanuit de basisverzekering: uitsluitend voor vrouwen jonger dan 21 jaar of indien gebruikt voor de behandeling van endometriose of menorrhagie. De prijs van Drovelis® komt uit boven het maximumbedrag dat volgens het geneesmiddelvergoedingssysteem (GVS) voor vergoeding in aanmerking komt. Het heeft daarom een eigen bijdrage van 0,24 euro per stuk. Voor drie cycli komt dit neer op 20,16 euro. Drovelis® is aanzienlijk duurder dan de meeste andere COC's.[16 17]

Prijzen hormonale anticonceptiepillen

<i>Merk</i>	<i>Bestanddelen</i>	<i>Gemiddelde prijs per dag in euro's</i>
Drovelis®	Estetrol/drospirenon 14,2 mg/3 mg	0,37
Qlaira®	Estradiol/dienogest in wisselende hoeveelheden	0,37
Generiek	Ethinylestradiol/drospirenon 30 µg/3 mg	0,08
Generiek	Ethinylestradiol/levonorgestrel 30 µg/150 µg	0,02
Generiek	Ethinylestradiol/gestodeen 30 µg/150 µg	0,05

Voorlichting aan de patiënt

Er moet gedurende 28 opeenvolgende dagen dagelijks één tablet worden ingenomen, elke dag rond hetzelfde tijdstip. Hiermee kan het beste worden begonnen op dag één van de menstruatie; in dat geval is Drovelis® direct betrouwbaar. Bij starten op een andere dag is de anticonceptiepil pas na zeven dagen betrouwbaar en moeten er de eerste week nog aanvullende voorzorgsmaatregelen genomen worden.

Elke strip begint met 24 roze werkzame tabletten, gevolgd door vier witte placebotabletten. De volgende verpakking wordt direct aansluitend gestart, de dag na de laatste placebotablet. De onttrekkingsbloeding begint meestal op de tweede tot derde dag na het starten met de witte placebotabletten.[5] Bij het vergeten van een werkzame tablet moet deze alsnog ingenomen worden, ook als hierdoor twee tabletten tegelijk moeten worden genomen. Eventuele verdere maatregelen zijn afhankelijk van het aantal vergeten tabletten en de periode van de cyclus waarin de vrouw zit. Informatie hierover is te vinden in het SmPC. Bij braken of ernstige diarree kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn, waardoor de betrouwbaarheid afneemt. Dit is ook afhankelijk van de periode tussen inname van de tablet en het optreden van de verschijnselen. Meer informatie hierover is te vinden in het SmPC. De totale blootstelling aan estetrol en drospirenon is niet afhankelijk van voedselinname. Drovelis® kan daarom zowel met als zonder eten worden ingenomen. De tabletten kunnen bij kamertemperatuur worden bewaard.[5]

Conclusie en plaatsbepaling

De nieuwe anticonceptiepil met estetrol en drospirenon (Drovelis®) is in twee klinische fase 3-studies effectief gebleken. Dit waren echter niet-gecontroleerde onderzoeken met een studieduur van één jaar. Op basis van deze twee onderzoeken lijkt Drovelis® een goed anticonceptief effect te hebben. Er is echter nog geen direct vergelijkend onderzoek met andere orale anticonceptiva uitgevoerd. In fase 2-studies had estetrol minimale effecten op borstweefsel, lipiden en leverenzymen. Echter, ook deze bevindingen zijn voornamelijk vastgesteld in niet-gecontroleerde studies. Het is nog niet duidelijk of dit zich ook vertaalt in een lager risico op veneuze tromboembolieën, cardiovasculaire aandoeningen en borsttumoren; hiervoor is langlopend, observationeel onderzoek nodig. Op dit moment is Drovelis® een van de duurdere anticonceptiva, met een relatief hoge eigen bijdrage. Anticonceptiva met estetrol zijn op basis van de farmacologische eigenschappen van estetrol mogelijk een aanvulling op de huidige beschikbare gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) door een gunstiger bijwerkingenprofiel. Maar op dit moment ontbreekt hiervoor bewijs.

Er zijn gecontroleerde langetermijnstudies nodig om vast te stellen of anticonceptiva met estetrol qua effectiviteit, verdraagbaarheid en risico's daadwerkelijk voordeliger zijn dan de huidige beschikbare gecombineerde orale anticonceptiva. Vooralsnog blijft daarom de voorkeur uitgaan naar de bestaande COC's, met ethinyl-estradiol in combinatie met levonorgestrel als eerste keus.

Literatuur

1. Gebruikerscijfers hormonale anticonceptiva. Geraadpleegd via <https://www.gipdatabank.nl> op 29-01-2022.
2. NHG-Standaard Anticonceptie. Geraadpleegd via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anticonceptie> op 30-01-2022.
3. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med* 2021 Nov 29;10(23):5625.
4. Authorisation details Drovelis. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/drovelis#authorisation-details-section> op 29-01-2022.
5. SmPC Drovelis. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/drovelis#product-information-section> op 18-01-2022.
6. FDA Prescribing Information Nextstellis. Geraadpleegd via <https://www.fda.gov> op 18-01-2022.
7. Inleidende tekst hormonale anticonceptiva Informatorium Medicamentorum. Geraadpleegd via <https://kennisbank-kenmp-nl> op 02-02-2022.
8. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG* 2022 Jan;129(1):63-71.
9. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 2021 Sep;104(3):222-228.
10. Gerlinger C, Trussell J, Mellinger U, Merz M, Marr J, Bannemerschult R et al. Different Pearl Indices in studies of hormonal contraceptives in the United States: impact of study population. *Contraception* 2014 Aug;90(2):142-146.
11. Bastos M de, Stegeman BH, Rosendaal FR, Hylckama Vlieg A van, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 3;(3):CD010813.
12. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 Jun;141(3):287-294.
13. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Aug 27;2015(8):CD011054.
14. Wiesinger H, Klein S, Rottmann A, Nowotny B, Riecke K, Gashaw I et al. The Effects of Weak and Strong CYP3A Induction by Rifampicin on the Pharmacokinetics of Five Progestins and Ethinylestradiol Compared to Midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2020 Oct;108(4):798-807.
15. Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS, Schütt B. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec;80(6):1399-410.

16. Kosten orale hormonale anticonceptiva. Geraadpleegd via <https://www.medicijnkosten.nl> op 29-01-2022.

17. Kosten orale hormonale anticonceptiva. Geraadpleegd via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl> op 31-01-2022.

Gegevens

Hoofdcategorie: Hoofdartikel

 Categorie: hoofdartikelen 2022