

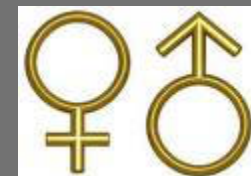
**Sve vrste niskodoziranih pilula  
imaju isti i nizak rizik za tromboze**

**Prof. dr.sc.Velimir Šimunić**

Medicinski fakultet u Zagrebu

Poliklinika IVF

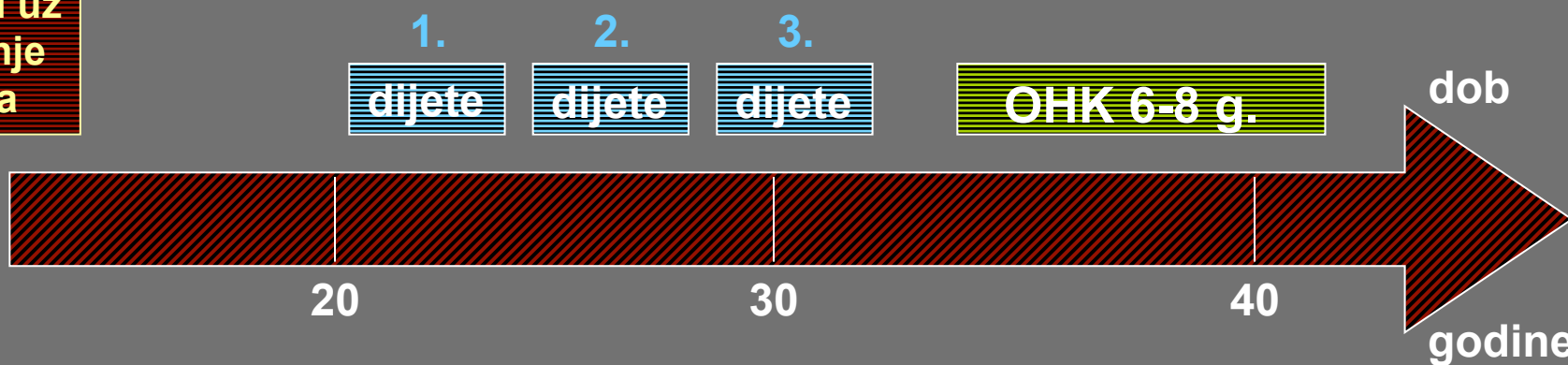
# Promjenjena potreba za kontracepcijom: sloboda u kontroli plodnosti



- Prije 100 g. žena – 50 menstruacija u životu
- Danas – 450 menstruacija / ovulacija u životu

Ž. u braku uz  
dopuštenje  
supruga

1965.



1. dijete ?

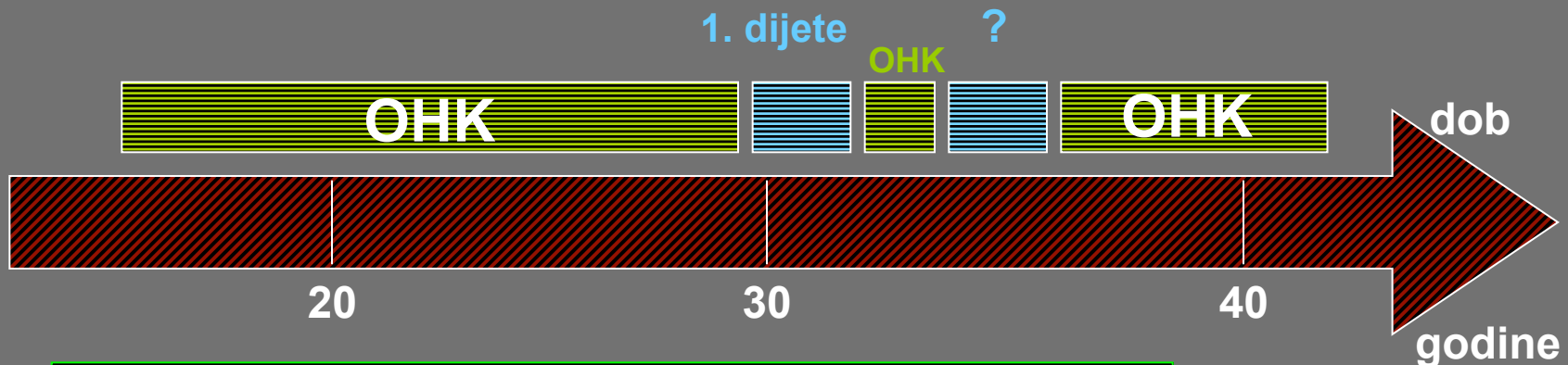
OHK

OHK

OHK

dob

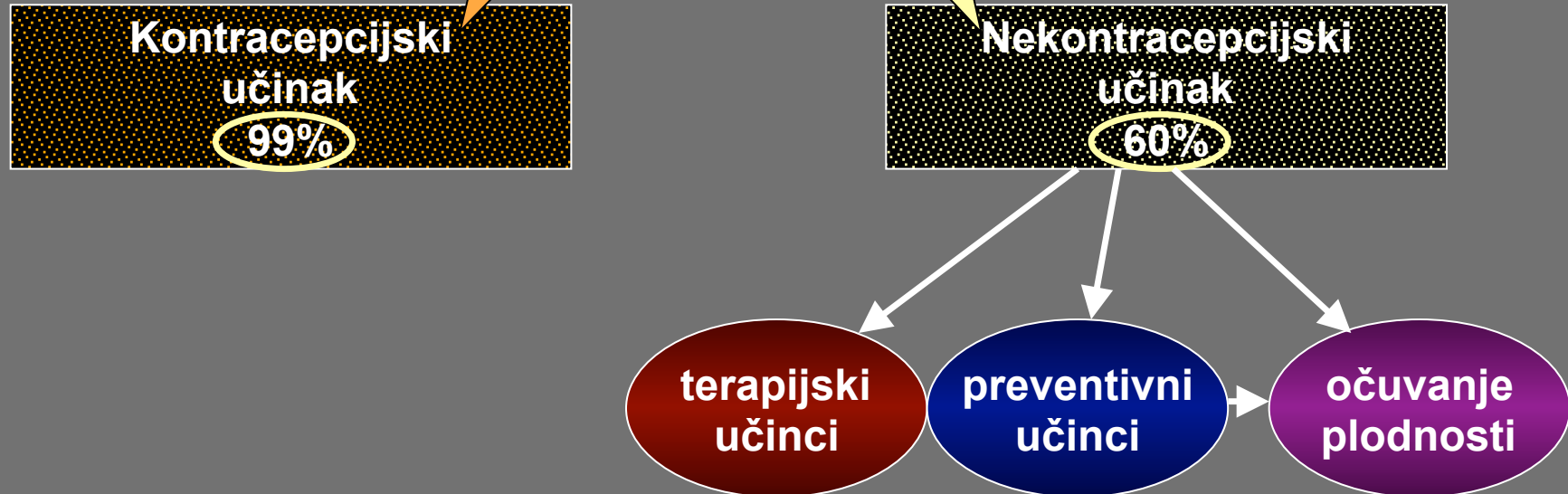
2010.\*



\* Potreba za OHK - 20-30 g. (1-2 djece)

# Zašto su pilule nezamjenjive?

## Oralna hormonska kontracepcija pilule



KOK → 97%

# Temeljne karakteristike žena koje danas koriste OHK u Hrvatskoj

## DOB

- < 25 g.  $\Rightarrow$  40% korisnica OHK
- > 40 g.  $\Rightarrow$  10 % korisnica OHK

## DEBLJINA

- BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>  $\Rightarrow$  20%

## PCOS/PCOM

- 15 – 20%

## PUŠENJE

- 30%

# Najozbiljniji rizici pilula: KVB

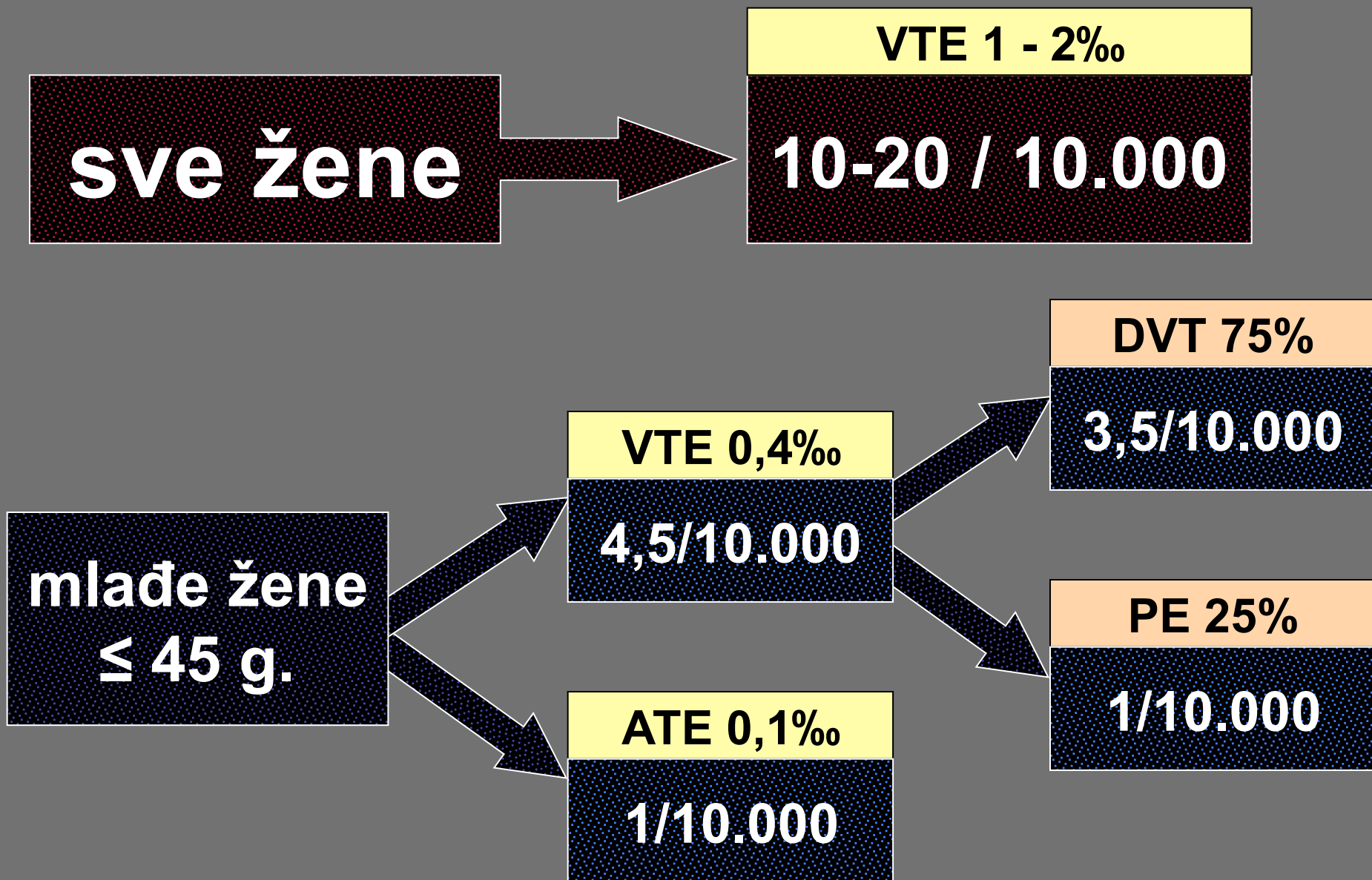
## Venske tromboembolije (VTE)

- duboka venska tromboza – DVT
- plućna embolija - PE

## Arterijske tromboembolije (ATE)

- infarkt miokarda
- moždani udar
  - ishemički
  - hemoragijski

# Opća populacija (žena / godišnje)



# Rizični čimbenici za VTE

\* 30% VTE bez rizičnih čimbenika

\* 20% DVT subklinički - tiho

stečeni epigenetski	Inferentni – genski																										
<ul style="list-style-type: none"><li>• dob</li><li>• debljina</li><li>• prijašnja VTE</li><li>• operacije</li><li>• imobilizacija / putovanja</li><li>• zloćudne bolesti / kemoth.</li><li>• trudnoća / babinje</li><li>• hormoni – OHK/HNL</li><li>• IVF – OHSS</li><li>• bolesti srca</li><li>• pušenje / droga</li><li>• antifosfolipidni sy</li></ul>	<table border="1"><thead><tr><th colspan="2" data-bbox="1363 372 1754 429">UČESTALOST</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="2" data-bbox="967 472 1754 515"><b>TROMBOFILIJE</b></td></tr><tr><td data-bbox="967 536 1363 579">• faktor V Leiden</td><td data-bbox="1561 536 1754 579">3-7%</td></tr><tr><td data-bbox="967 608 1363 651">• protrombin</td><td data-bbox="1561 608 1754 651">1-4%</td></tr><tr><td data-bbox="967 679 1363 722">• deficit</td><td></td></tr><tr><td data-bbox="1074 751 1402 793">• antitrombina</td><td data-bbox="1431 722 1518 943" rowspan="3">}</td></tr><tr><td data-bbox="1074 822 1363 865">• proteina C</td></tr><tr><td data-bbox="1074 893 1363 936">• proteina S</td></tr><tr><td data-bbox="1561 808 1754 851">1%</td><td></td></tr><tr><td data-bbox="967 965 1363 1008">• povišenje</td><td></td></tr><tr><td data-bbox="1074 1036 1363 1079">• faktor VIII</td><td data-bbox="1561 1036 1754 1079">10%</td></tr><tr><td data-bbox="1074 1108 1363 1150">• faktor IX</td><td data-bbox="1561 1108 1754 1150">10%</td></tr><tr><td data-bbox="1074 1179 1363 1222">• faktor XI</td><td data-bbox="1561 1179 1754 1222">10%</td></tr><tr><td colspan="2" data-bbox="967 1236 1754 1279"><b>VTE / ATE u užoj obitelji</b></td></tr></tbody></table>	UČESTALOST		<b>TROMBOFILIJE</b>		• faktor V Leiden	3-7%	• protrombin	1-4%	• deficit		• antitrombina	}	• proteina C	• proteina S	1%		• povišenje		• faktor VIII	10%	• faktor IX	10%	• faktor XI	10%	<b>VTE / ATE u užoj obitelji</b>	
UČESTALOST																											
<b>TROMBOFILIJE</b>																											
• faktor V Leiden	3-7%																										
• protrombin	1-4%																										
• deficit																											
• antitrombina	}																										
• proteina C																											
• proteina S																											
1%																											
• povišenje																											
• faktor VIII	10%																										
• faktor IX	10%																										
• faktor XI	10%																										
<b>VTE / ATE u užoj obitelji</b>																											

OHK → 120 milijuna žena u svijetu / 90.000 u RH

# Opća populacija: rizik za VTE

Dob	RR 1 - 2
• 25 g.	5/10.000 ž.
• 30 g.	7 / 10.000 ž.
• > 40 g.	10 / 10.000 ž.
• 50 g.	15 / 10.000 ž.
• 60 g.	20 / 10.000 ž.
• > 40 g. vs. ≤ 30 g.	OR 2.0

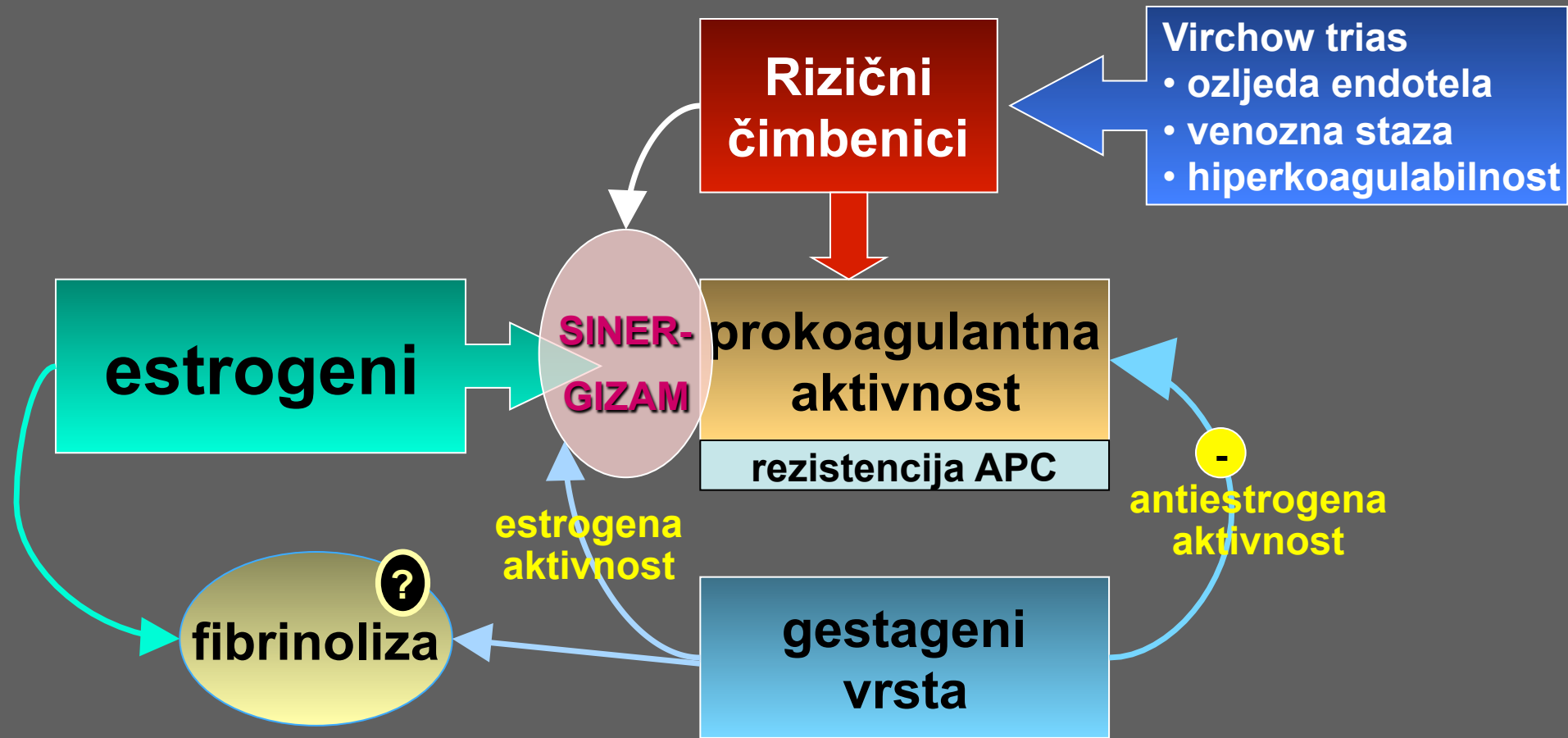
Debljina	RR 2,3-2,6
• DVT	RR 2,50 (2,45-3,01)
• PE	RR 2,21 (2,2-3,2)
• AR	12 / 10.000 ž.
• venozna staza	
• protrombotički f. ↑	
• fibrinoliza ↓	
• povišeni rizik: BMI, tj. T., W-H odnos, ukupna tjelesna masa	

**dob + debljina**  
**RR 5,20**



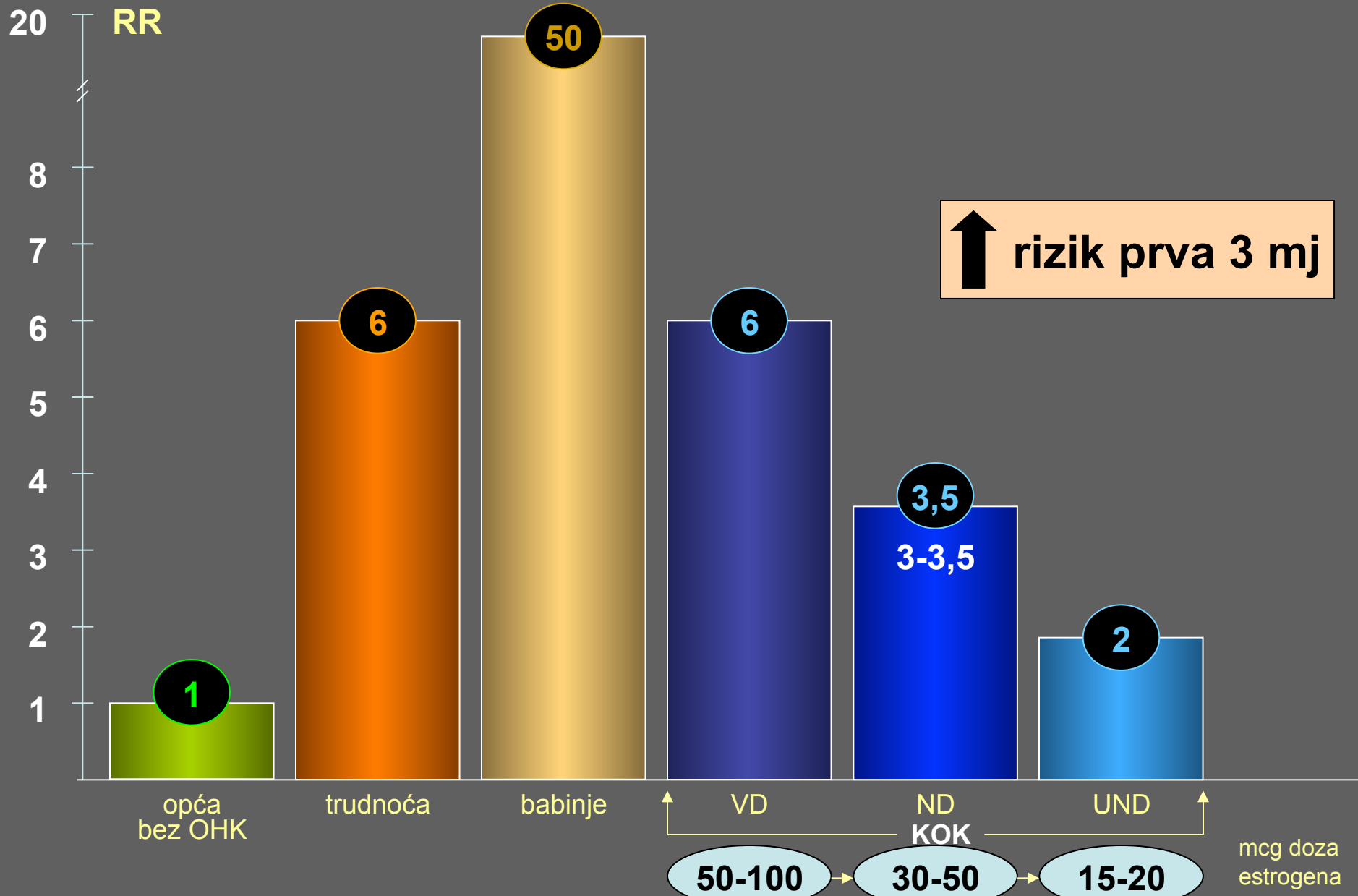
# Kombinirana OHK (KOK)

## Klinička VTE je uglavnom multifaktorska



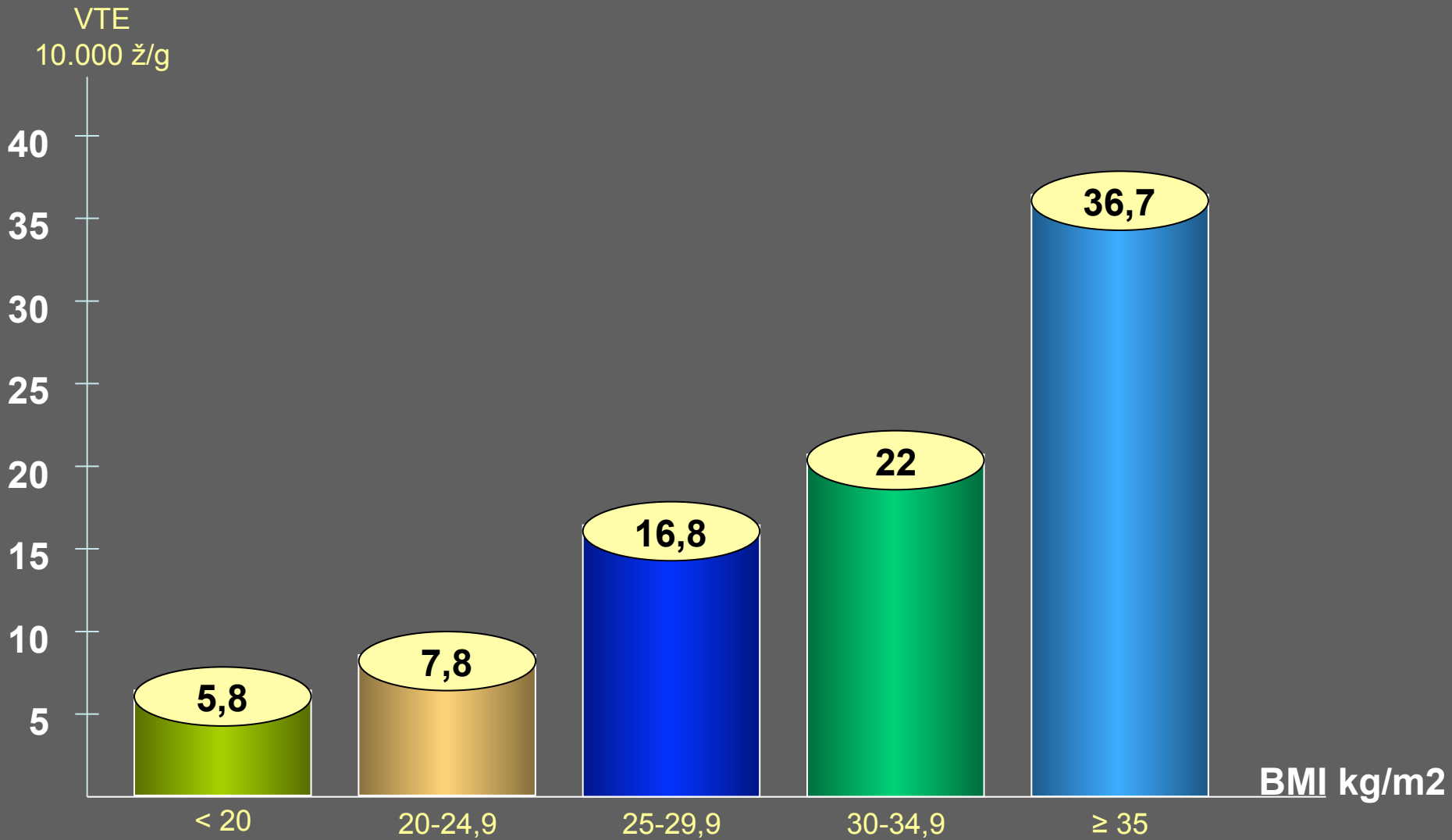
# Kombinirana OHK

Relativni rizik za venske tromboze – VTE učinak estrogena

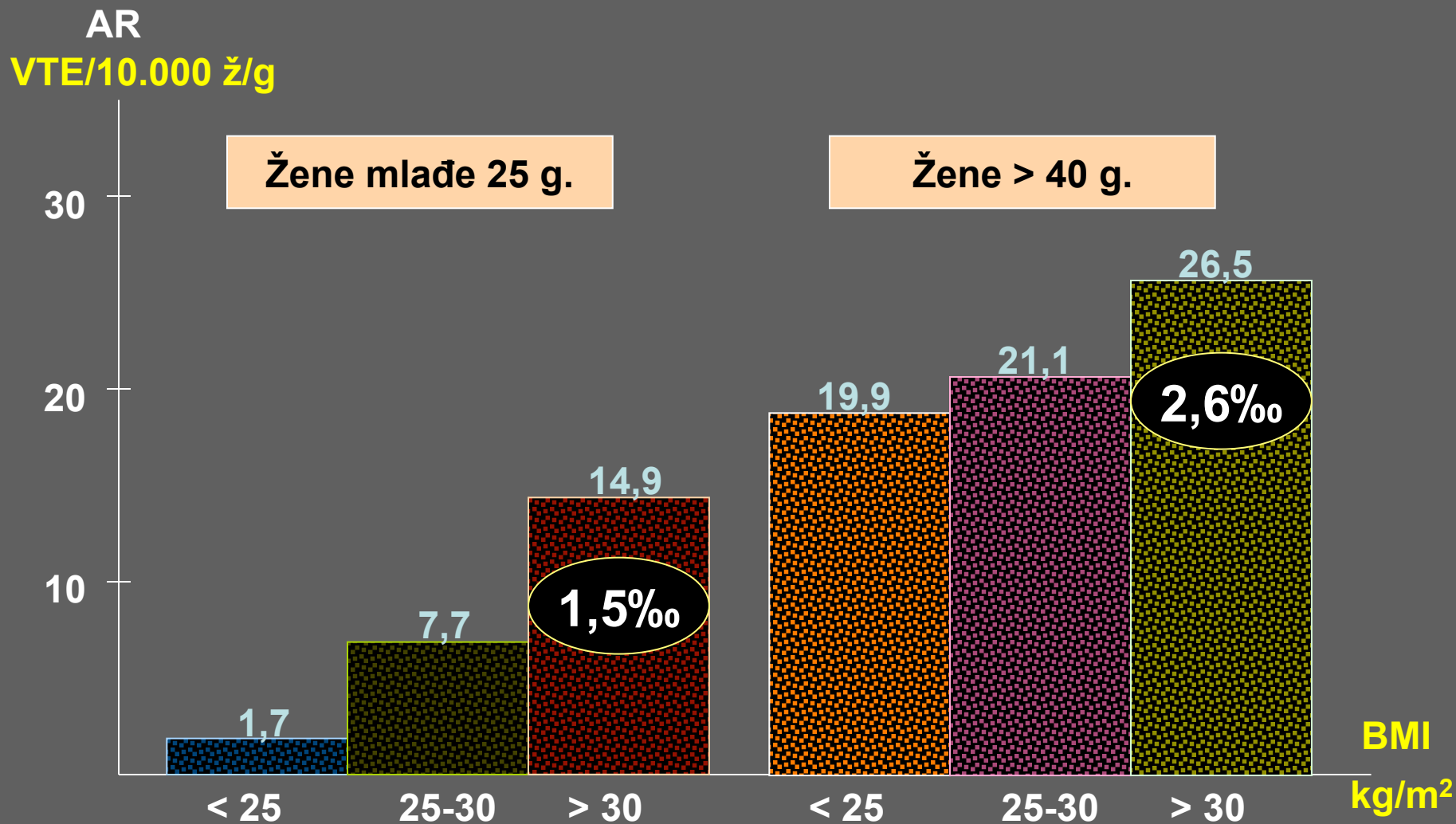


# Kombinirana OHK i debljina: rizik za VTE

## Apsolutni rizik - AR



# Hormonska kontracepcija: dob i BMI povisuju rizik VTE (EURAS St.) - KOK



# Pilule: razlike u riziku za trombozu

RELATIVNI RIZIK

RR

20

10

6

3



bez  
rizika

1 rizični  
čimbenik

2 rizična  
čimbenika

3 rizična  
čimbenika

žene koje koriste pilule – utvrđeni rizici

# Učestalost VTE je u porastu – uz pilule i bez njih

## Porast debljine

- godišnje 2-4%
- u 20 g.  $\Rightarrow$  3x  $\uparrow$
- BMI  $\geq$  30%  $\approx$  21% ž.

## Štetne navike rizici

- pušenje duhana
- droga
- ostali epigenetski rizici

## Porast dijagnoze

- kriteriji
- bolja dijagnostika
- spektar simptoma i znakova – izraženost b.
- subkliničke – tihe DVT
- dijagnostički bias

## Porast Korištenja OHK

- svijet 120 milijuna
- zapad  $\Rightarrow$  40-60% žena
- bez liječničke kontrole
- kontraindikacije?

# Zašto promjene u sastavu pilula?

**Estrogeni**



**niža doza**

**VTE rizik niži**



**visoka doza RR 6,0**

**niska doza RR 3,0**

**ultraniska doza RR 2,0**

**Gestageni II generacije  
NETA / LNG / NGS**



**nuspojave**

- androgeni učinak
- edemi, napuhnutosť
- promjene raspoloženja
- metabolizam, IR
- rizik za ATE



**Gestageni III i IV generacije  
DRSP / DNG / DSG / GSD**

**Lijek – CPA / CMA**

# Napredak u kombiniranoj OHK

**Drospirenon  
DRSP 3 mg**



**Etinil estradiol  
30 mcg | 20 mcg**

**21 / 7**

**24 / 4**

**extended r.**

- derivat spironolactona
- antimineralokortikoidno
- antiandrogeno
- pozitivno psihotropno djelovanje – PMS / PMDD
- bolji i kraći pill free period

⇒ smanjena retencija vode – napuhnutos, edemi, mastodinija  
- lakša kontrola tj. težine

⇒ dokazani učinak na blage i srednje akne, hirzutizam

⇒ jedina OHK za psihosomatske smetnje (PMS/pill free p.)

⇒ pogodan za PCOS pacijentice

⇒ sigurnost, niski rizici, visoka suradljivost, mogućnost extended r.

 **najviše korištena OHK u svijetu**



# Jesu li neki gestageni rizičniji za VTE? trajna rasprava od 1995.

DRSP/GSD/DSG/CPA **VS** LNG

1,5-2,5x viši rizik

WHO Coll. Study, 1995.  
Boston st., USA, 1995.  
Leiden Thromboph.st. N, 1995.  
Transnational st., EU, 1996.  
Jick, UK, 2000/2011.  
Van Vlieg, N, 2009.  
Lidegaard, D, 2009.  
Parkin, UK, 2011.  
Vinogradova, UK, 2015.

Svi gestageni isti rizik

Suissa, EU, 1997.  
Todd, reanaliza EU st, 1999.  
Farmer, UK, 2000.  
EURAS, st, EU, 2007.  
van Vliet, N, 2008.  
German CCS, 2008.  
INGENIX, Seegar, USA, 2008.  
LASS st., EU, 2009.  
INAS-OC, EU-USA, 2014.

Istraživane skupine nisu ujednačene

- preferential prescribing
- healthy user effect
- **?** BMI, familijarna anamneza
- new users; re-starter; swichers

Preklapanje rizika / bias / dijagnoza VTE

Različita istraživana razdoblja 10-15 g.

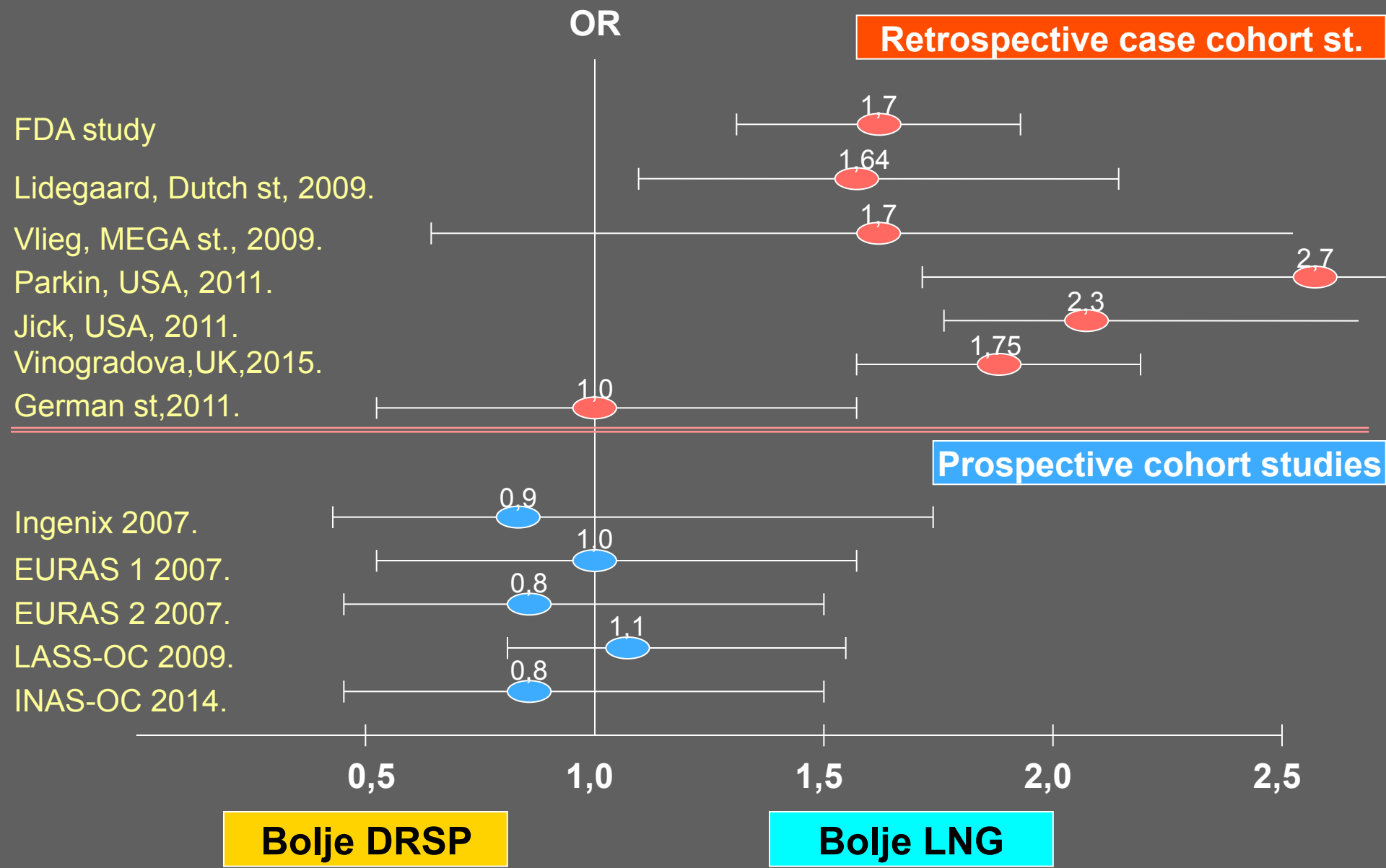
Data-baze nisu za epidemiološke studije

Speroff, 2011.

Šimunić, 2015.

Grimes, 2011/2015.

# Svjetske studije VTE rizik: DRSP vs. LNG

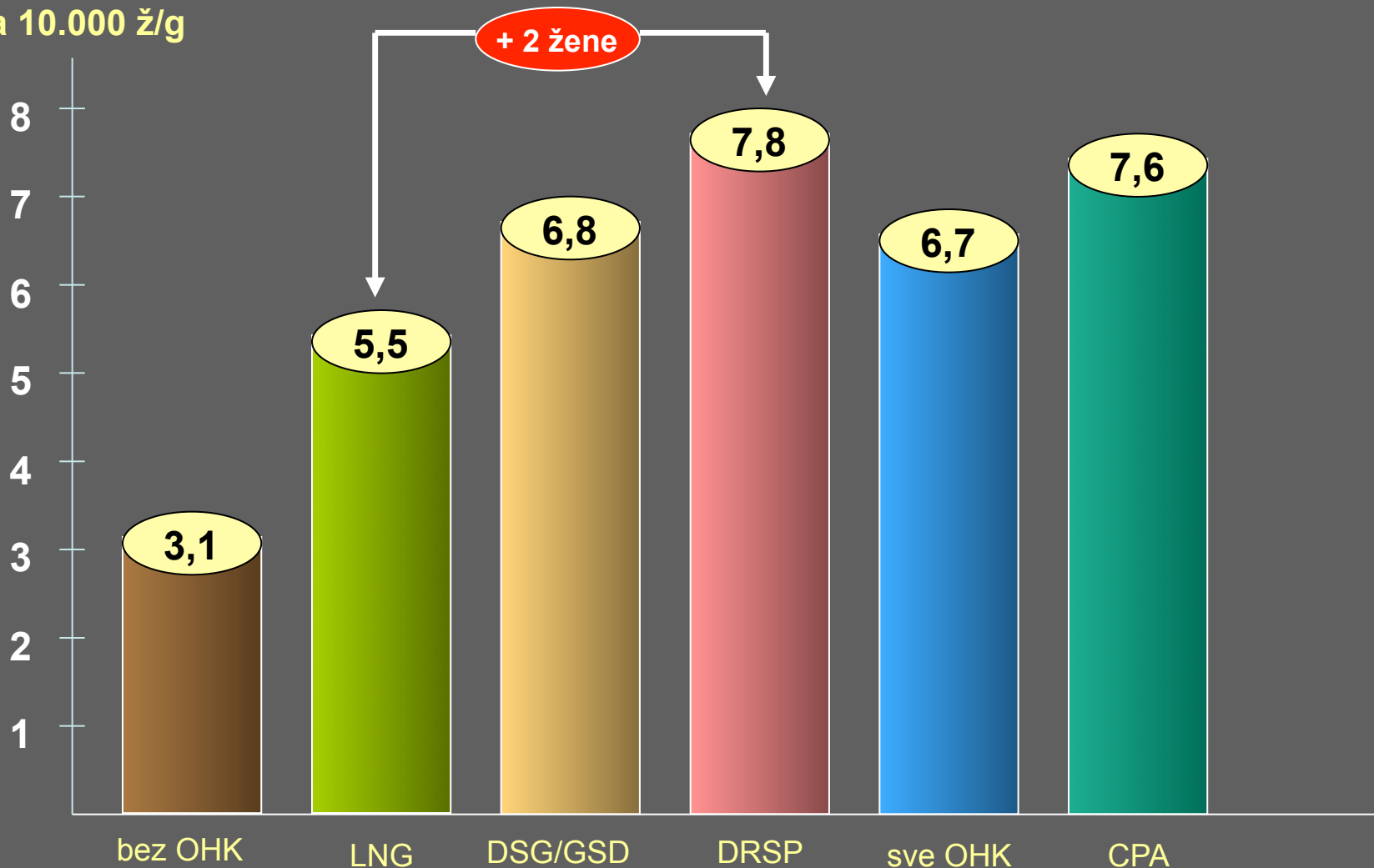


# Venske tromboze uz različite vrste OHK

\* N=3,4 milijuna žena (1995.-2005.)

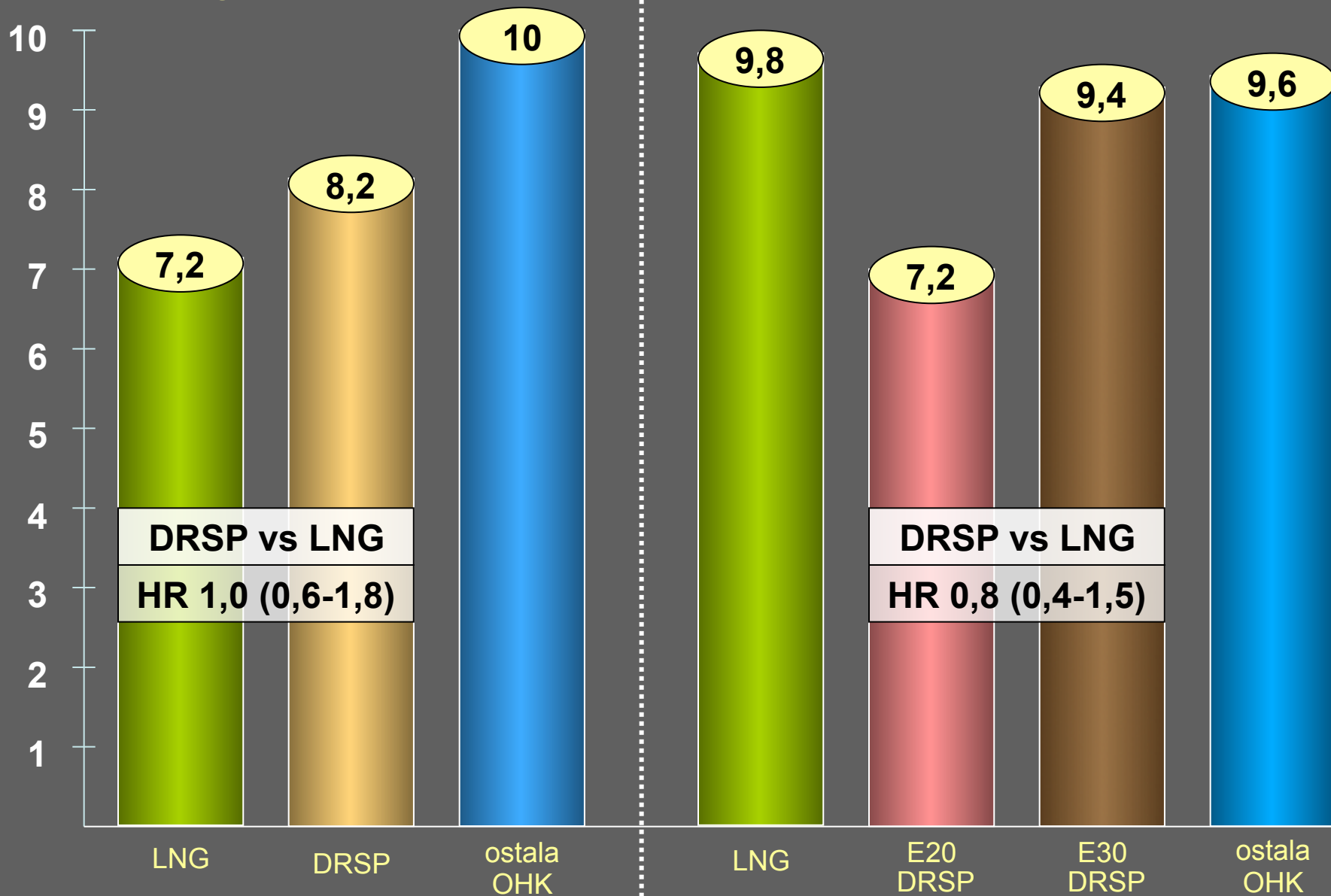
AR incidencija na  
10.000 ž/g

AR  
na 10.000 ž/g



# Rizik za VTE u dvije prospektivne studije o OHK

AR na 10.000 ž/g



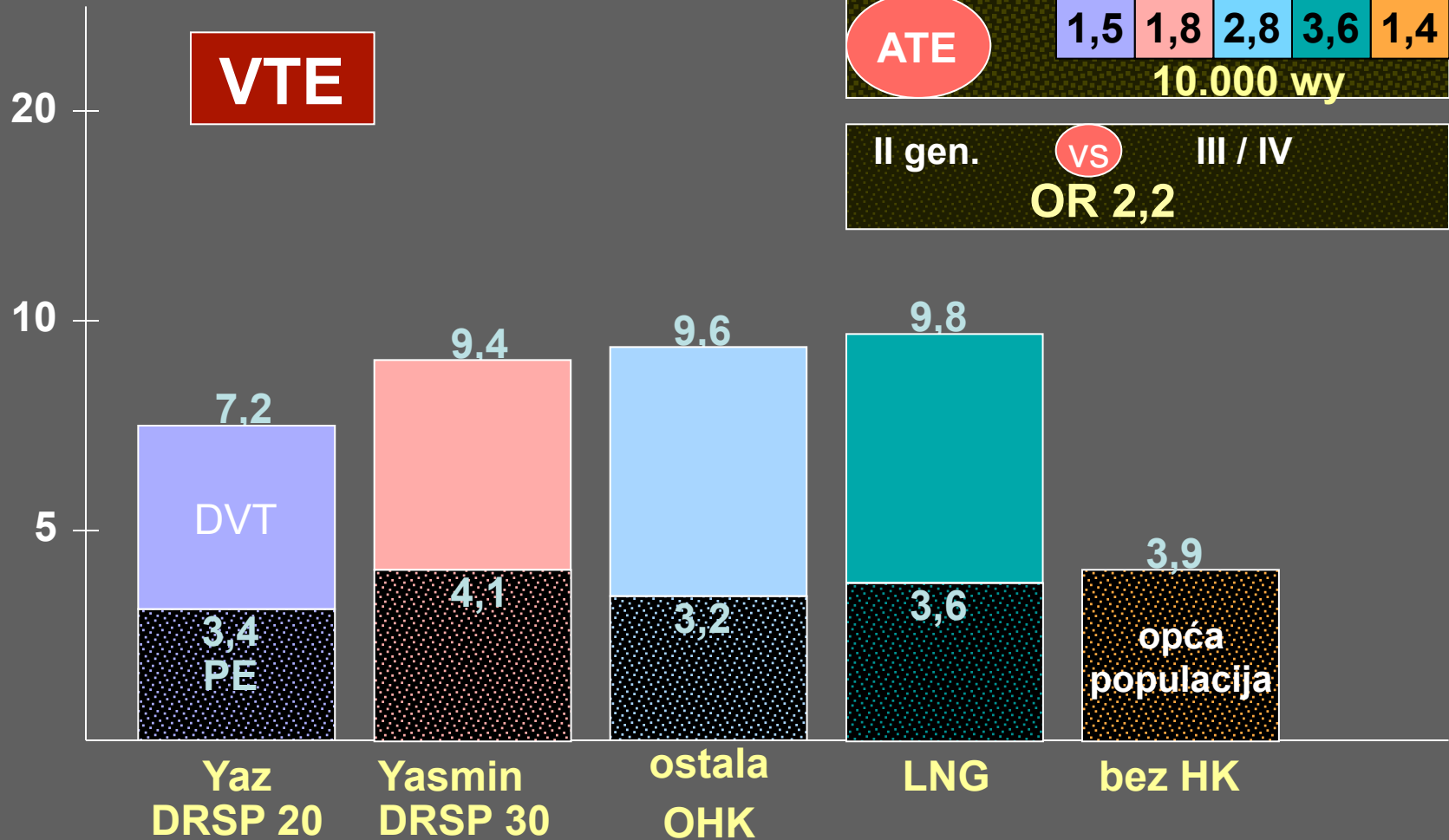
EURAS-OC

INAS-OC

# Kardiovaskularni rizik: INAS-OC

2228 centara / 80.000 pac. / 206.000 W-Y

AR 10.000 WY



# PILULE NISU SMRTONOSNE

2 istraživanja u V. Britaniji → 2010. g.

63.000 žena → 2 milijuna žena/god. → 20-40 g. praćenje

**PILULE DUŽE  
OD 20 g.**



15%

niža  
smrtnost

52 žene manje  
umire / 100.000 ž.

25%

niža  
smrtnost od  
infarkta

15%

niža  
smrtnost od  
KVB

15%

niža  
smrtnost od  
raka

ne povisuju  
rizik od  
moždanog udara

\* KVB – kardiovaskularne bolesti

Hannaford, BMJ, 2010.

Vessey, BMJ, 2010.

## Francuska agencija za lijekove – 2. 2013.

### DIANE

- ⇒ odgovorne za 125 tromboza
- ⇒ 3 smrti
- ⇒ traže intervenciju EMA-e

## Hrvatski mediji

### DIANE

- ⇒ smrtonosne pilule

### Nova OHK

- ⇒ visoki rizik za tromboze

## DIANE u Francuskoj

- 25 godina / 300.000 godišnje / 7 mil. ž-g.
- 125 žena VTE / ATE
- rizik niži od očekivanog
- nema znanstvenog prikaza
- **najsnažniji lijek za hiperandrogenizam**

**PRAC – EMA ⇒ istraživanje od 2. 2013. / 10. 2013.**  
**EU Commision ⇒ 01. 2014.**

## **CONCLUSION**

- **dobrobit i korist kombinirane OHK značajno nadmašuje rizike**
- **poznati rizik OHK za VTE je mali za sve vrste pilula**
- **liječnici trebaju poznavati kontraindikacije i principe individualizacije**



# ZAKLJUČCI

- kombinirana OHK ima mali rizik za VTE
- rizik za sve vrste niskodoziranih / ultranisko doziranih pilula je podjednak – niži od 1‰
- rizik za VTE se povisuje sinergistički uz druge rizične čimbenike
  - dob, debljina, trombofilija, pušenje
- rizik za ATE je vrlo nizak – iznosi 0,2‰
- visok rizik za VTE/ATE je kontraindikacija za pilule
- personalizirani pristup OHK značajno umanjuje rizike