

Ny kunnskap om blodproppfare ved hormonelle prevensjonsmidler

Pernille Harg og Sigurd Hortemo

Statens legemiddelverk, Oslo

E-post: pernille.harg@legemiddelverket.no

SAMMENDRAG

I 2014 besluttet europeiske legemiddelmyndigheter at produktinformasjonen for alle prevensjonsmidler av kombinasjonstypen (østrogen + progestogen) skulle oppdateres med ny informasjon om blodpropprisiko. Hensikten var å gi kvinnene bedre grunnlag for informerte valg. Blodpropprisikoen er generelt noe høyere enn det man tidligere har gått ut fra. Risikoen er lavest ved bruk av p-piller med østrogen + levonorgestrel/noretisteron. Faren for blodpropp er størst det første året av behandlingen og ved oppstart etter et opphold på mer enn én måned. Det anbefales at kvinner som skal begynne med kombinerte p-piller starter med en fast kombinasjon av østrogen + levonorgestrel.

HOVEDBUDSKAP

Prevensjon som inneholder østrogen og progestogen øker blodpropprisikoen. Blodpropprisikoen er litt høyere enn tidligere kjent.

Det anbefales at kvinner som skal begynne med kombinerte prevensjonsmidler, får en kombinasjon med levonorgestrel og etinyløstradiol, siden disse gir lavest blodpropprisiko.

Kvinner på kombinasjonspreparater må få god informasjon om symptomer på blodpropp.

BAKGRUNN OG HENSIKT

P-piller er effektive legemidler som har hatt stor samfunnsmessig betydning. De første kombinasjonsproduktene med etinyløstradiol og progestogen kom på markedet på 1960-tallet og den lave, men alvorlige risikoen for blodpropp har vært kjent nesten like lenge (1). Venøse blodpropper kan gi lungeemboli, mens arterielle blodpropper kan gi hjerteinfarkt og hjerneslag. Siden blodpropp kan ramme unge og friske kvinner, og i sjeldne tilfeller er dødelig, er dette en bivirkning som er viet betydelig oppmerksomhet i mange år.

De første p-pillene inneholdt høye doser østrogen, og det ble tidlig klart at østrogen ga en doseavhengig økning i risiko for venøs blodpropp. Faren for blodpropp reduseres ved lavere østrogendoser, og alle moderne p-piller inneholder under 50 µg østrogen daglig. Det ble snart klart at også progestogenet har betydning for blodpropprisikoen (1). Utviklingen av nye progestogener var bakgrunnen for generasjonsbegrepet som ofte har vært brukt i omtalen av p-piller. Denne inndelingen er ikke hensiktsmessig siden det ikke er entydig definert hvilke progestogener som tilhører hvilken generasjon. Det er balansen mellom progestogen og østrogen som er viktig i kombinasjonspreparatene; mens østrogen øker blodpropprisiko, vil progestogenene i ulik grad redusere risikoen (2).

I dag finnes kombinerte prevensjonsmidler som p-piller, plastre og vaginalringer. Alle midlene som selges i Norge i dag inneholder lave doser østrogen og ulikheten mellom dem bestemmes i hovedsak ved valg av progestogen.

I Norge kan helsesøstre og jordmødre med særskilt opplæring forskrive de fleste typer prevensjon (3) til jenter mellom 16 og 19 år (4). Jenter i denne aldersgruppen har fra 2006 fått et tilskudd fra staten ved kjøp av en rekke prevensjonsmidler (5). For enkelte produkter dekker denne bidragsordningen hele kostnaden.

De siste årene har flere epidemiolo-

giske studier gitt ny kunnskap om forskjellen mellom ulike progestogener (6–11). Progestogen alene øker ikke risikoen for blodpropp, men evnen til å «motvirke» østrogeneffekten varierer mellom de ulike progestogenene (2). I denne artikkelen vil vi belyse grunnlaget for å gradere blodpropprisiko ved ulike kombinasjoner av østrogen og progestogen, den påfølgende oppdateringen av produktinformasjonen (preparatomtaler og pakningsvedlegg) og de rådene Legemiddelverket gir om bruk av prevensjonsmidler (3). Artikkelen er basert på en europeisk utredning av de nye epidemiologiske studiene (1), sett i sammenheng med tidligere kunnskap.

EUROPEISK GJENNOMGANG AV HORMONELLE PREVENSJONSMIDLER

Tidlig i 2013 startet en gjennomgang av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler; kombinasjonsp-piller (heretter p-piller), plaster og vaginalringer. Hensikten var å vurdere nytte mot risiko for både arteriell og venøs blodpropp sett i lys av bivirkningsmeldinger og oppdatert kunnskap (12).

Ved en europeisk gjennomgang utdret to EU/EØS-land problemstillingen på vegne av fellesskapet, koordinert av Det europeiske legemiddelkontoret, EMA. Deretter diskuteres utredningene i to av EMAs vitenskapelige komiteer, i dette tilfellet av komiteen for legemiddelovervåking (PRAC) og den vitenskapelige komiteen CHMP. Til slutt stadfestes beslutningen av EU-kommisjonen.

Følgende progestogener på det norske markedet inngikk i vurderingen: Desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, nomegestrol og norelgestromin. Disse ble sammenliknet med progestogenene levonorgestrel og noretisteron, som har vært lenge på markedet og som trolig er de vi har mest kunnskap om (1). Kombinasjonen cyproteronacetat og etinyløstradiol som brukes ved økt behåring (hirsutisme) og akne, ble også vurdert i 2013 (13).

Mens tidligere europeiske gjennom-

Tabell 1. Risiko for venøs blodpropp ved bruk av prevensjon av kombinasjonstypen (1):

Type hormonell prevensjon	Salgsnavn i Norge	Forekomst av blodpropp (per 10 000 kvinneår)
Ikke-gravid kvinne som ikke bruker kombinert prevensjonsmiddel	–	2
Levonorgestrel + østrogen Noretisteron + østrogen	Loette, Microgynon, Oralcon Synfase	5–7
Etonogestrel + østrogen Norelgestromin + østrogen	NuvaRing Evra	6–12
Desogestrel + østrogen Drospirenon + østrogen	Marvelon, Mercilon Yasmin, Yasminelle, Yaz, Rubira, Finminette	9–12
Dienogest + østrogen Nomegestrol + østrogen	Qlaira Zoely	Ukjent, må bekrefte

ganger kun har sett på venøse propper, vurderte man nå for første gang også risikoen for arteriell blodpropp. Gjennomgangen inkluderer data fra kliniske studier, farmakoepidemiologiske studier, publisert litteratur og bivirkningsmeldinger (12).

Som en følge av denne gjennomgangen, ble alle produsenter av kombinasjoner med de nevnte progestogenene i 2014 pålagt å søke om oppdatering av preparatomtaler og pakningsvedlegg i Europa. Legemiddelverket godkjenner deretter den norske produktinformasjonen. I tillegg er det utarbeidet et informasjonsark til brukerne og en sjekkliste til forskrivere (3).

Kombinasjonspreparater

Hovedkonklusjonen etter den europeiske gjennomgangen var at nytten av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler er større enn risikoen, og at risikoen for blodpropp er lav. Som prevensjon er disse midlene svært effektive, og man finner ikke forskjeller mellom kombinasjonspreparatene når det gjelder evne til å forhindre graviditet. Et annet hovedfunn var at total risiko for blodpropp er litt høyere enn man tidligere har trodd (1). Tidligere var tilleggsrisikoen i regulatorisk sammenheng vurdert å være i området to til fire tilfeller per 10 000 kvinneår, i de senere år opp mot tre til ti tilfeller per 10 000 kvinneår.

Betydning av østrogendose

For prevensjonsmidler med mindre enn 50 µg østrogen, er det ikke bevist at ytterligere reduksjon av østrogendosen reduserer risikoen for blodpropp – selv om dette er sett i noen studier (6–8). Imidlertid kan lave doser østrogen (for eksempel 20 µg) trolig gi økning i andre bivirkninger, som blådningsforstyrrelser (10). Alle de

kombinerte p-pillene på det norske markedet inneholder mindre enn 50 µg østrogen.

Arteriell blodpropp

Alder er den klart viktigste risikofaktoren for arteriell blodpropp (hjerneslag og hjerteinfarkt) og den absolutte risikoen øker bratt med økende alder: Risikoen for trombotisk hjerneslag endres fra 0,3 tilfeller per 10 000 kvinneår for aldersgruppen 15–19 år til 6,4 tilfeller per 10 000 kvinneår for gruppen 45–49 år. Samtidig øker risikoen for hjerteinfarkt fra 0,04 tilfeller per 10 000 kvinneår for aldersgruppen 15–19 år til 3,8 tilfeller per 10 000 kvinneår for gruppen 45–49 år. For kvinner over 35 år er risikoen for hjerneslag og hjerteinfarkt (til sammen) større enn risikoen for venøs blodpropp (14).

Kombinasjonspreparater er nylig vist å øke risikoen for hjerneslag og hjerteinfarkt med en faktor på mellom 1,5 og 2 og det er ikke dokumentert forskjeller i arteriell risiko mellom ulike progestogener (1, 11).

Venøs blodpropp

Risikoen for venøs blodpropp er lav for alle kombinasjoner med under 50 µg etinyl-østradiol, men den varierer noe avhengig av type progestogen (se tabell 1). Dette er nytt i forhold til tidligere kunnskap, der man ofte benyttet ett samlet risikoestimat for alle kombinasjonene. Absolutt risiko for blodpropp ved bruk av kombinasjonspreparater er ≤ 12 per 10 000 kvinneår (1). Til sammenlikning får rundt ti av 10 000 kvinner i Norge blodpropp i forbindelse med svangerskap og fødsel (inkludert 12 uker etter fødsel) (15).

Risikofaktorer og symptomer på blodpropp
Ny kunnskap viser at risikoen for blodpropp

er høyest det første behandlingsåret og når kvinnen starter opp igjen etter en pause på mer enn fire uker (9, 16). Etter det første året stabiliserer risikoen seg på et lavere nivå. Fordi risikoen påvirkes av faktorer som alder og overvekt, bør den enkeltes risiko revurderes med jevne mellomrom (ramme 1).

Vanlige symptomer på blodpropp er oppført i ramme 2. Venøse blodpropper oppstår oftest i ett ben eller én arm. Symptomene på venøse propper kan være vage og kan forveksles med blant annet idrettsskader. Ved manglende diagnose og behandling kan proppen føres til lungene og gi lungeemboli. Venøse propper fører til død i 1–2 % av tilfellene. Brukerne og helsepersonell må derfor være godt kjent med symptomene, og behandling må startes så raskt som mulig.

Hormonelle prevensjonsmidler har også andre bivirkninger enn blodpropp. Selv om også andre bivirkninger kan påvirke livskvaliteten i betydelig grad, er de normalt ikke alvorlige og mest merkbare i starten av behandlingen. Det er viktig at kvinnen finner en prevensjon hun trives med og av denne grunn er det behov for å ha ulike hormonelle prevensjonsmidler tilgjengelig på markedet. Legemiddelverket anbefaler at kvinner som ønsker kombinasjonspiller starter med et preparat som inneholder levonorgestrel, og kun bytter dersom dette gir plagsomme bivirkninger. Kvinner som har brukt p-piller over lengre tid og er fornøyd med pillen de bruker, bør ikke bytte preparat. Det er ikke vitenskapelig grunnlag for å anbefale bytte i denne situasjonen; risikoen for blodpropp er størst det første behandlingsåret (3).

Fast kombinasjon versus sekvenspreparat
Bruk av sekvenspreparater med levonor-

Ramme 1. Risikofaktorer for blodpropp (3).

Risikofaktorer for venøs blodpropp:

- Økende alder
- Overvekt/fedme
- Arvelige faktorer
- Blodpropp hos familiemedlemmer under 50 år
- Immobilisering ved sykdom/skade

Risikofaktorer for arteriell blodpropp:

- Røyking
- Migrene
- Høyt blodtrykk og ugunstig lipidprofil

Risikoen varierer over tid, og blodpropprisiko må derfor revurderes jevnlig.

Ramme 2. Tegn og symptomer på blodpropp (3).

Tegn og symptomer på venøs blodpropp:

- Sterk smerte eller hevelse i ett ben eller én arm
- Plutselige pustevansker
- Plutselig, kraftig hoste uten årsak

Tegn og symptomer på arteriell blodpropp:

- Brystsmerter, smerter i venstre arm
- Svakheter eller nummenhet i arm, ben eller ansikt
- Uvanlig, kraftig eller langvarig hodepine eller migreaneanfall
- Nedsatt syn eller dobbeltsyn
- Problemer med å snakke
- Svimmelhet
- Kraftige magesmerter

Hvis disse symptomene oppstår, bør man raskt søke lege eller legevakt.

gestrel og etinyløstradiol gir noe høyere totaldose av østrogen enn de faste kombinasjonene, 35 µg etinyløstradiol versus 30 eller 20 µg (17). Det er likevel hensynet til enkel bruk som gjør at Legemiddelverket anbefaler faste kombinasjoner med levonorgestrel som førstevalg fremfor sekvenspreparater med lav risiko for blodpropp (3). Faste kombinasjoner er

enklere å bruke i situasjoner der kvinnen har glemt en pille og når hun ønsker å hoppe over en blødning.

Råd til brukerne

P-pillebrukere bør minnes om symptomene på blodpropp (ramme 2) som står beskrevet i pakningsvedlegget. Informasjonen i pakningsvedleggene ble oppdatert og harmonisert i forbindelse med den europeiske utredningen. Det ble også utarbeidet et informasjonsark til brukerne som kan benyttes (3). I tillegg til dette bør brukere minnes om at:

- P-piller bør brukes fast og uten unødvendige pauser. Risikoen for blodpropp er størst det første året etter oppstart. Etter et opphold på over én måned vil man ha samme førsteårsrisiko hvis man starter igjen.
- P-piller ikke bør byttelånes mellom jenter.
- Røyking bør unngås.

Legemiddelverket har siden sommeren 2011 anbefalt at kvinner som ønsker kombinerte p-piller starter med en kombinasjon med levonorgestrel. Dette var basert på informasjon fra enkelte (6, 8) av de studiene som ligger til grunn for den nye europeiske oppdateringen samt ekspertråd. Denne anbefalingen har forskriverne (helsesøstre, jordmødre og leger) fulgt opp. Data fra Reseptregisteret viser at det har skjedd en markant endring i forskrivningsmønsteret etter dette (figur 1): Ved førstegangsforskrivning til jenter under 20 år, er andelen som får levonorgestrelkombinasjoner nær fordoblet, mens andelen som får desogestrelkombinasjoner er redusert med om lag to tredjedeler. Den relativt høye førstegangsforskrivningen av desogestrelkombinasjoner skyldes trolig hovedsakelig at disse har vært gratis for jenter mellom 16 og 19 år, mens bare enkelte av levonorgestrelkombinasjonene dekkes fullt ut av bidragsordningen. Forskrivningen av drospirenonkombinasjoner er lav, og ingen drospirenonkombinasjoner er gratis i bidragsordningen. Det har også vært en økning i andelen jenter som får minipiller.

Rene progestogenpreparater

Et østrogenfritt prevensjonsmiddel som «minipillen» (Cerazette, Azalia, Conludag) er et godt alternativ til kombinasjonsmidler. Minipiller – og andre rene progestogenpreparater – gir ingen eller minimal økt risiko for blodpropp hos friske kvinner (2, 8), men gir oftere blødningsforstyrrelser. P-stav (Nexplanon), p-sprøyte (Depo-Provera) eller hormonspiral (Mirena, Jaydess) er alternativer for kvinner som ønsker progestogenpreparater

med langvarig virkning. P-sprøyte kan gi redusert beinmasse (17) og skal bare brukes hos unge kvinner der annen prevensjon ikke vurderes som egnet (3).

Kombinasjonspreparater som inneholder cyproteron og etinyløstradiol

Midler som Diane, Feminil og Zyrona, som inneholder cyproteronacetat (2 mg) og etinyløstradiol (35 µg), er ikke godkjent som prevensjonsmidler. De bør bare benyttes hos fertile kvinner ved hirsutisme (økt behåring) og i behandling av moderat til alvorlig akne grunnet androgensensitivitet når annen behandling, som lokal- og antibiotika-behandling, ikke har hatt ønsket resultat.

Da disse midlene påvirker eggøsning og dermed virker som et prevensjonsmiddel, er det viktig å sikre at kvinnen ikke samtidig bruker annen prevensjon med hormoner. Risikoen for venøs blodpropp ved bruk av cyproteronkombinasjoner er 1,5–2 ganger høyere enn for levonorgestrelkombinasjoner, altså som kombinasjoner med desogestrel eller drospirenon. Det finnes begrensede data om risiko for arteriell blodpropp (13).

KONKLUSJON

Nytten oppveier risiko for kombinerte prevensjonsmidler (p-piller, plaster og vaginalring), men total risiko for blodpropp er noe høyere enn man tidligere har gått ut fra. Valg av progestogen påvirker risikoen for venøs blodpropp: Ut fra kunnskapen som finnes i dag anbefaler Legemiddelverket at kvinner starter med en kombinasjon som inneholder levonorgestrel og østrogen.

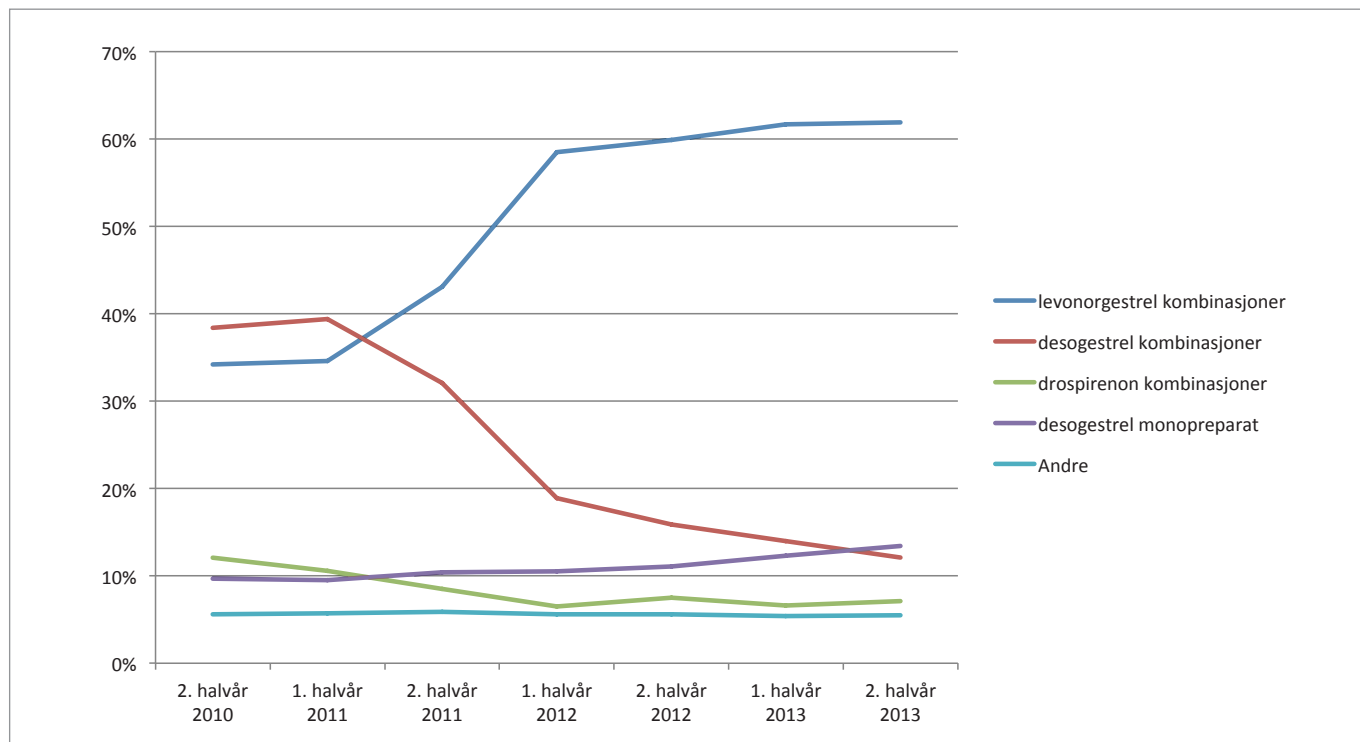
Den enkelte kvinnes risikofaktorer og preferanser må vurderes ved valg av hormonell prevensjon. God informasjon skal gi grunnlag for informerte valg. Helsepersonell må bidra til at brukerne kjenner symptomene på blodpropp og raskt søker lege hvis slike symptomer oppstår.

Forfatterne ønsker å takke Reseptregisteret ved Milada Mahic og Ingvild Odsbu for bakgrunnstall og databearbeiding til figur 1.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. EMA Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products, www.ema.europa.eu (søkedato 09.11.2014).
2. Sandset PM. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 1: S4–7.
3. Legemiddelverket P-piller, www.legemiddelverket.no/p-piller (søkedato 09.11.2014).
4. Regjeringen Rundskriv I-3/2002, www.regjeringen.no (søkedato 13.01.2015).



Figur 1. Førstegangsforskriving (i %) av hormonell prevensjon til kvinner under 20 år (tall fra Reseptregisteret).

- NAV Rundskriv § 5-22 – Bidrag til spesielle formål www.nav.no (søkedato 13.01.2015).
 - Lidegaard O, 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.
 - Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012; 344: e2990.
 - Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
 - Sidney S, Cheetham TC, Connell FA et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013; 87: 93-100.
 - Gallo MF, Nanda K, Grimes DA et al. 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1): CD003989.
 - Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257-66.
 - EMA Combined oral contraceptives, www.ema.europa.eu (søkedato 09.11.2014).
 - EMA Assessment report cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2 mg/0.035 mg) containing medicinal products, www.ema.europa.eu (søkedato 09.11.2014).
 - Lidegaard O. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1353-60.
 - Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 233 e1-7.
 - Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.
 - Legemiddelverket Legemiddelsøk, www.legemiddelverket.no/legemiddelsok (søkedato 13.01.2015).
- Manuskriptet ble mottatt 12. november 2014 og godkjent 2. mars 2015. ■

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

The risk of thromboembolism of hormonal contraceptives – updated knowledge

In 2014 European regulatory authorities decided that the product information for all combined hormonal contraceptives (estrogen + progestogen) should be updated regarding the risk of thrombosis. The updated information will help women make informed decisions about their choice of contraception. The overall blood clot risk is slightly higher than previously assumed. The lowest risk among the combined hormonal contraceptives is found in the combination of estrogen and levonorgestrel / norethisterone. The risk of blood clots is highest during the first year of treatment and after re-starting combined hormonal contraceptive after a period of non-use of at least a month. It is recommended that women starting therapy with a combined hormonal contraceptive, starts with the fixed combination of estrogen + levonorgestrel.