

Ian Milsom, professor, överläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (*ian.milsom@obgyn.gu.se*)

Viveca Odland, docent, överläkare, divisionschef, divisionen för kvinnors hälsa, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Bo von Schoultz, professor, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Ingrid Östlund, mödrahälsovårdsöverläkare, Regionsjukhuset, Örebro;
ordförande i Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) arbets- och referensgrupp för familjeplanering (FARG)

Elisabeth Persson, docent, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm; ordförande i SFOG

Ändrade rutiner vid nyförskrivning av p-piller

Preparat med levonorgestrel ger lägst risk för venös tromboembolism

II Det är nu snart 45 år sedan de första data avseende kombinerade p-piller presenterades av Rock, Garcia och Pincus 1957 [1]. Med introduktionen av kombinerade p-piller fick kvinnor för första gången tillgång till en effektiv reversibel form av antikonception, och antalet användare ökade snabbt. Globalt har nu sannolikt minst en halv miljard kvinnor använt kombinerade p-piller, och omkring 100 miljoner kvinnor använder metoden idag.

Kombinerade p-piller introducerades i Sverige 1964, och närmare 90 procent av alla kvinnor i Sverige kommer någon gång i sitt liv att ha använt p-piller [2, 3]. Medan medianåldern för det första samlaget är 16–17 år är medianåldern för första barnet i Sverige mer än tio år högre, 28 år. P-piller har kommit att bli en mycket betydelsefull metod att förhindra oönskad graviditet, speciellt under den period i livet när man vill ha ett samliv men ännu inte vill ha barn. För närvarande beräknas ca 400 000 kvinnor i Sverige använda kombinerade p-piller.

Goda kunskaper om effekterna av kombinerade p-piller

Våra kunskaper om effekterna av kombinerade p-piller har stadigt ökat genom de många vetenskapliga studier som har genomförts. Det är sedan länge väl känt att kombinerade p-piller kan medföra positiva bieffekter såsom minskad risk för endometrie-/ovarialcancer, reumatoid artrit och minskad förekomst av dysmenorré och rikliga mensblödningar, liksom negativa bieffekter såsom illamående, nedstämdhet och blödningsrubbingar [4]. Kombinerade p-piller har också visats medföra en ökad risk för allvarliga, men mycket sällsynta, komplikationer.

Redan på 1960-talet identifierades en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) i samband med användning av kombinerade p-piller [5]. Senare studier visade att riskökningen samvarierar med dosen östrogen i p-piller. Detta påskyndade utvecklingen av kombinerade p-piller med lägre östrogeninnehåll, vilka visade sig medföra en mindre riskökning för djup

SAMMANFATTAT

Venös tromboembolism (VTE) är en sällsynt men allvarlig biverkning som kan inträffa i samband med användning av alla typer av kombinerade p-piller. Risken för denna biverkning är liten; balansen mellan nytta och risk förblir positiv för alla kombinerade p-piller på marknaden.

Vid förstagångsförskrivning av kombinerade p-piller bör i första hand ett monofasiskt preparat innehållande levonorgestrel väljas. Information om skillnader mellan olika sorters p-piller bör lämnas till kvinnan i samband med rådgivning.

I samband med nyförskrivning till kvinnor som inte tidigare haft p-piller bör förskrivare beakta den något högre risken för VTE med p-piller som innehåller desogestrel. Det finns ingen anledning för kvinnor som nu använder kombinerade p-piller, oavsett sort, att upphöra med dessa.

I samband med rådgivning om preventivmedel är fortfarande en noggrann anamnes ett värdefullt och viktigt instrument vid riskbedömning. Kvinnor som av något skäl löper ökad risk för trombos bör avrådas från att använda kombinerade p-piller. Inför större operativa ingrepp som innebär immobilisering bör man rekommendera ett uppehåll i p-pilleranvändningen. Vid akuta operationer och vid immobilisering, t ex vid benfrakturer och omfattande gipsning, bör p-piller sättas ut och trombosprofylaktisk behandling övervägas, vilket bör poängteras för kirurger och ortopedier som möter dessa patienter.

II Fakta 1

EMEA's och Läkemedelsverkets slutsatser

Venös tromboembolism (VTE) är en sällsynt men allvarlig biverkning som kan inträffa i samband med användning av alla typer av kombinerade p-piller. Risken för denna biverkning är liten, och balansen mellan nytta och risk förblir positiv för alla kombinerade p-piller på marknaden.

Kvinnor som använder kombinerade p-piller innehållande desogestrel eller gestoden tillsammans med 30 µg etinylöstradiol löper en något högre risk för VTE än kvinnor som använder kombinerade p-piller innehållande levonorgestrel med samma mängd etinylöstradiol. För kombinerade p-piller som innehåller desogestrel eller gestoden med 20 µg etinylöstradiol tyder *inte* epidemiologiska data på någon lägre risk för VTE än för dem som innehåller 30 µg etinylöstradiol.

För alla kombinerade p-piller gäller att risken är störst för *förstagångsanvändare under det första året*.

Den ökade risken för VTE med kombinerade p-piller är dock lägre än risken för VTE i samband med graviditet och förlossning.

Risken för VTE hos fertila kvinnor som inte använder p-piller beräknas till 5–10 fall per 100 000 kvinnor/år jämfört med 20 fall per 100 000 kvinnor/år för dem som använder p-piller innehållande levonorgestrel. Hos kvinnor som använder p-piller innehållande desogestrel eller gestoden beräknas risken till 30–40 fall per 100 000 kvinnor/år, dvs ett tillskott på 10–20 fall jämfört med p-piller innehållande levonorgestrel.

Epidemiologisk dokumentation avseende risken för VTE vid användning av andra i Sverige förekommande monofasiska kombinerade p-piller saknas. Det finns inte heller några studier som jämför risken mellan monofasiska och bi- eller trefasiska kombinerade p-piller oavsett gestagentyp.

II Fakta 2

EMEA's och Läkemedelsverkets rekommendationer

Det finns ingen anledning för kvinnor som nu använder kombinerade p-piller, oavsett sort, att upphöra med dessa.

Förskrivare bör beakta den något högre risken för VTE med p-piller som innehåller desogestrel eller gestoden i samband med nyförskrivning till kvinnor som inte tidigare haft p-piller.

Uppgift om skillnaderna i risk för VTE mellan olika p-pillersorter bör inkluderas i Fasstexten.

ventrombos [6, 7]. S k lågdoserade p-piller (innehållande 30 µg eller mindre etinylöstradiol) introducerades i Sverige 1974.

Debatten om tredje generationens p-piller

År 1995 publicerades tre oberoende studier, som för första gången rapporterade om en skillnad i förekomsten av VTE som kunde relateras till typen av gestagen i p-piller med samma östrogendos [8-11]. Dessa tre studier pekade på en ökad risk för VTE i samband med användning av p-piller innehållande tredje generationens gestagen, nämligen desogestrel och gestoden, i jämförelse med p-piller innehållande den andra generationens gestagen, nämligen levonorgestrel och noretisteron. Samtliga p-piller innehöll etinylöstradiol i låg dos, mindre än 50 µg.

Dessa resultat orsakade en mycket häftig debatt i den medicinska fackpressen [12, 13]. Den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) reagerade och inledde en utredning, som svenska Läkemedelsverket fick i uppdrag att ansvara för. EMA har nu utvärderat alla epidemiologiska studier som publicerats efter 1995, liksom aktuella studier av p-pillers effekter på koagulations- och fibrinolytiska faktorer.

Gemensamt uttalande

I ett gemensamt pressmeddelande i september 2001 offentliggjorde EMA's läkemedelsnämnd (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) i samarbete med medlemsstaternas nationella myndigheter, bl a svenska Läkemedelsverket [14], utfallet av nämndens utvärdering av risken för VTE vid användning av p-piller innehållande gestagenerna desogestrel eller gestoden (mono-, två- eller trefasiska beredningar) tillsammans med östrogenet etinylöstradiol i doserna 20 eller 30 µg (Fakta 1 och 2).

Andra gestagener än levonorgestrel och desogestrel

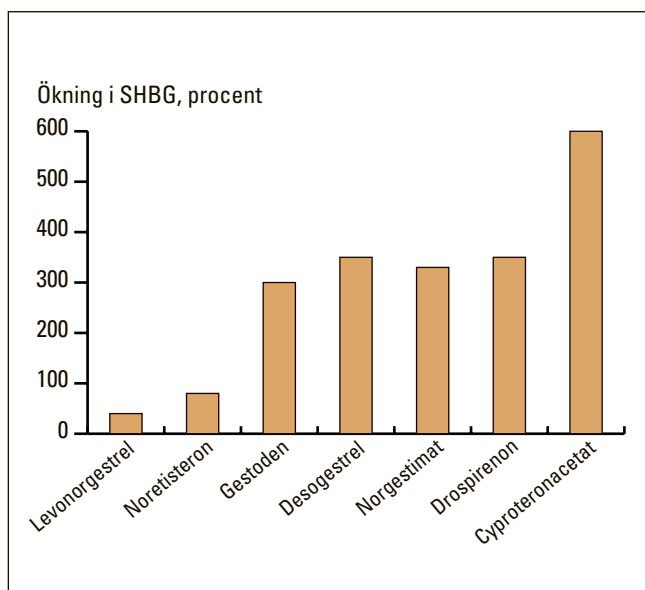
VTE är en så sällsynt komplikation hos friska, yngre kvinnor att kunskap om hur en specifik kombinerad p-pillersort påverkar risken för VTE kräver att preparatet funnits länge på marknaden och använts av många kvinnor under lång tid. Från de aktuella studierna kan man av detta skäl bara uttala sig om kombinerade p-piller, som innehåller levonorgestrel, desogestrel eller gestoden (Tabell I). Gestoden förekommer inte i preparat i Sverige; däremot har vi kombinerade p-piller med gestagenerna noretisteron, lynestrenol, norgestimol och drospirenol (Tabell I).

Dessutom finns ett p-pillerliknande preparat mot akne, Diane, innehållande gestagenet cyproteronacetat 2 mg kombinerade med etinylöstradiol 35 µg.

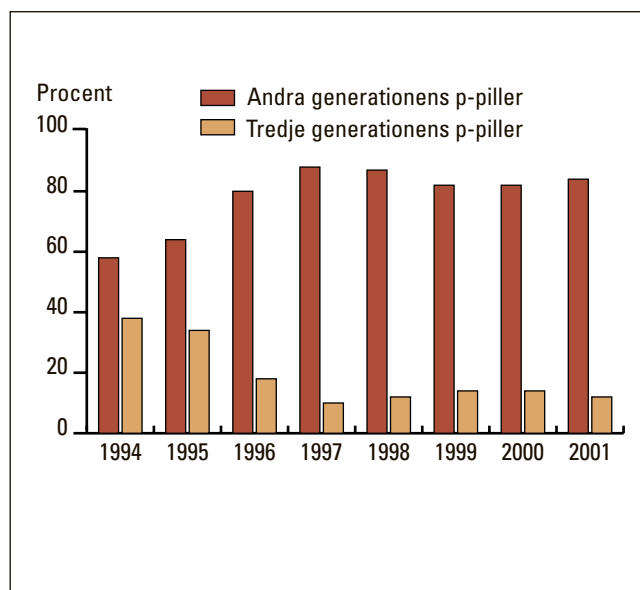
Preparat innehållande gestagenerna noretisteron, lynestrenol, norgestimol, drospirenol och cyproteronacetat har använts i mindre omfattning, och det är således inte möjligt att från de epidemiologiska studierna med säkerhet bedöma risken för VTE med preparat innehållande dessa gestagener. Farmakologiskt föreligger stora likheter mellan levonorgestrel, noretisteron och lynestrenol, som således bör räknas till andra generationens gestagener, medan övriga gestagener farmakologiskt ligger närmare desogestrel och gestoden [15, 16].

Inga säkra svar

Det är väl dokumenterat att den ökade risken för VTE med kombinerade p-piller sammanhänger med östrogenkomponenten på ett dosberoende sätt. Hur kan man då förklara att det tycks föreligga en skillnad i risk för VTE som beror på den gestagena komponenten? Något riktigt bra vetenskapligt svar på den frågan finns inte idag. Man



Figur 1. Den procentuella ökningen i »sex hormone binding globulin« (SHBG) hos kvinnor vid användning av olika gestagener i kombination med etinylöstradiol i dosen 30–35 µg [17–20].



Figur 2. Den procentuella fördelningen av andra och tredje generationens kombinerade p-piller på den svenska marknaden under åren 1994–2001.

kan dock hypotetiskt tänka sig att risken för VTE beror av ett p-pillers totala »östrogenicitet«, som kan antas bero dels på östrogendosen, dels på hur »antiöstrogen« den gestagena komponenten är.

Man kan bedöma den totala östrogeniciteten genom att undersöka preparatets effekt på olika system som är känsliga för östrogen, t ex effekten på »sex hormone binding globulin« (SHBG), ett bindarprotein som syntetiseras i levern. Om man tillför en kvinna etinylöstradiol ser man en mycket kraftig stegring av SHBG, medan tillförelse av ett potent antiöstrogen, t ex testosteron, ger en påtaglig sänkning av SHBG.

Även gestagener ger i olika grad sänkning av SHBG som ett uttryck för gestagenets antiöstrogena potens.

Som ett mått på ett kombinerat p-pillers totala östrogenicitet har man därför beräknat preparatets effekt på SHBG. I Figur 1 beskrivs den procentuella ökningen av SHBG vid användning av olika kombinerade preparat innehållande olika gestagener i kombination med 30–35 µg etinylöstradiol [17–20].

Som framgår av figuren finns det en stor skillnad i ökningen av SHBG mellan preparat som innehåller levonorgestrel och noretisteron jämfört med preparat som innehåller gestoden, desogestrel, norgestimät, drospirenon och cyproteronacetat i kombination med etinylöstradiol. Det finns stora likheter i effekter på SHBG av kombinationer med desogestrel, norgestimät och drospirenon, medan kombinationen med cyproteronacetat tycks medföra en ännu större ökning av SHBG.

Detta kan tolkas som att preparaten med norgestimät, drospirenon och cyproteronacetat har minst lika hög grad av östrogenicitet som preparat med desogestrel. Det går dock inte att uttala sig huruvida dessa likheter i östrogenicitet också avspeglar sig i likartad risk för VTE.

Praktiska rekommendationer

Svensk förening för obstetrik och gynekologi instämmer i de rekommendationer som framlagts av Läkemedelsverket och EMEA, dvs att man vid *förstagångsförskrivning* av kombinerade p-piller i första hand bör välja ett monofasiskt preparat innehållande levonorgestrel, och att information om skillna-

der mellan olika sorters p-piller bör lämnas till kvinnan i samband med rådgivning.

Anamnesen fortfarande viktig vid p-pillerförskrivning

I praktiken har ett förändrat förskrivningsmönster redan funnit sig efter larmrapporten hösten 1995, då skillnaden mellan andra och tredje generationens kombinerade p-piller först rapporterades (Figur 2). I samband med rådgivning om preventivmedel är fortfarande en noggrann anamnes ett värdefullt och viktigt instrument vid riskbedömning. Kvinnor som av något skäl löper en ökad risk för trombos (Fakta 3) bör avrådas från att använda kombinerade p-piller. Övriga riskfaktorer för VTE bör alltid beaktas vid preventivmedelsrådgivning.

Frågan om allmän screening för aktiverat protein C (APC)-resistens inför p-pillerförskrivning har tidigare diskuterats [21], men det finns för närvarande inga vetenskapliga studier som visar att screening för APC-resistens är effektivare när det gäller att förebygga trombos än rutin användning av en noggrann anamnes [22–24].

Kirurger och ortopedier bör ha kunskaper om p-piller

Inför större operativa ingrepp som innebär immobilisering bör man rekommendera ett uppehåll i p-pilleranvändningen under fyra till sex veckor före och efter operationen [25]. Vid akuta operationer och vid immobilisering, t ex vid benfrakturer och omfattande gipsning, bör p-piller sättas ut och trombosprofylaktisk behandling övervägas, något som bör poängteras för kirurger och ortopedier som möter dessa patienter [25].

Positiva effekter av tredje generationens gestagen?

De tre studier som publicerades 1995 indikerade för första gången att det skulle kunna finnas en skillnad i effekt mellan kombinerade p-piller innehållande olika gestagener. Uppmärksamheten har hittills fokuserats på påvisad skillnad i risk för VTE, men frågan kvarstår om det finns andra skillnader mellan olika sorters kombinerade p-piller. Det saknas t ex forskning som skulle kunna visa om användning av p-piller innehållande tredje generationens gestagen innebär ett mer gynnsamt biverkningsmönster, såsom det ibland anekdotiskt

Annons

Annons

Annons

Annons

Tabell I. Kombinerade p-piller i Sverige. DG = Desogestrel; DPN = Drospirenon; LNG = Levonorgestrel; LYN = Lynestrenol; NET = Norethisteronacetat; NGM = Norgestimat; EE₂ = Etinylöstradiol.

Preparat	Gestagen	Östrogen
Follinett	0,250 mg LNG	50µg EE ₂
Follimin	0,150 mg LNG	30 µg EE ₂
Neovletta	0,150 mg LNG	30 µg EE ₂
Trinordiol	Dag 1–6 0,050 mg LNG Dag 7–11 0,075 mg LNG	30 µg EE ₂ 40 µg EE ₂
Trionetta	Dag 12–21 0,125 mg LNG Dag 1–6 0,050 mg LNG Dag 7–11 0,075 mg LNG	30 µg EE ₂ 30 µg EE ₂ 40 µg EE ₂
Orthonett Novum	0,5 mg NET	35 µg EE ₂
Synfase	Dag 1–7 0,50 mg NET Dag 8–16 1 mg NET	35 µg EE ₂ 35 µg EE ₂
Trinovum	Dag 17–21 0,50 mg NET Dag 1–7 0,50 mg NET Dag 8–14 0,75 mg NET	35 µg EE ₂ 35 µg EE ₂ 35 µg EE ₂
Restovar	Dag 15–21 1 mg NET 0,75 mg LYN	35 µg EE ₂ 37,5 µg EE ₂
Desolett	0,150 mg DG	30 µg EE ₂
Mercilon	0,150 mg DG	20 µg EE ₂
Trimiron	Dag 1–7 0,50 mg DG Dag 8–14 0,100 mg DG Dag 15–14 0,150 mg DG	35 µg EE ₂ 30 µg EE ₂ 30 µg EE ₂
Cilest	0,250 mg NGM	35 µg EE ₂
Yasmin	3 mg DPN	30 µg EE ₂

II Fakta 3

Kontraindikationer mot användning av kombinerade p-piller

Eftersom p-pilleranvändning innebär ökad risk för djup ventrombos bör p-piller inte förskrivas till kvinnor med tillstånd som kan innebära ökad trombosrisk, bl a:

- Anamnes på djup ven- eller artärtrombos.
- Hereditet för djup ventrombos (föräldrar, syskon).
- Känd koagulationsdefekt (hos kvinnan, föräldrar, syskon).
- Sjukdom i hjärtklaffarna, som innebär ökad risk för trombos.
- Anamnes på cerebrovaskulär- eller myokardsjukdom.
- Uttalade varicer, som kan innebära nedsatt venöst återflöde.
- Övriga tillstånd, som kan predisponera för trombos, t ex omfattande kirurgi eller långvarig immobilisering.

Övriga riskfaktorer för venös tromboembolism inkluderar ålder, ortopediska operationer, obesitas, trauma, återkommande tromboflebit, cancer, APC-resistens, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, protein C-/protein S-brist.

framhållits. Vidare saknas forskning om huruvida dessa preparat skulle kunna medföra en lägre risk för hjärtinfarkt än preparat innehållande levonorgestrel, något som de stora epidemiologiska studierna pekade mot men inte kunde visa med statistisk signifikans på grund av alltför få fall.

Ytterligare forskning är nödvändig för att svara på dessa och liknande frågor.

Referenser

1. Rock J, Garcia CR, Pincus G. Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle. *Recent Progress in Hormone Research* 1957; 13: 323.
2. Oddens B, Milsom I. Contraceptive practice and attitudes in Sweden 1994. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:932-40.
3. Larsson G, Milsom I, Sundell G, Andersch B, Blohm F. A longitudinal study of birth control and pregnancy outcome in a Swedish population. *Contraception* 1997;56:9-16.
4. Odland V, Milsom I. Antikonception och aborter. I: *Läkemedelsboken 2001/2002*. s. 451-60.
5. Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970;2:203-9.
9. World Health Organisation Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.
10. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
11. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-7.
12. Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. End of the line for »third-generation-pill«. *Lancet* 1997;349:1113-4.
13. Lidegaard Ø, Milsom I. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Lancet* 1997;349:1621.
14. Läkemedelsverket. Pressmeddelande. <http://www.mpa.se>
15. Fotherby K. A metabolic assessment of different oral contraceptives. *J Obstet Gynecol* 1983;Suppl 2:77.
16. Hammond GL, Langley MS, Robinson PA, Nummi S, Lund L. Serum steroid binding protein concentrations, distribution of progestogens and bioavailability of testosterone during treatment with contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. *Fertil Steril* 1984;42:44.
17. Odland V, Weiner E, Victor A, Johansson EDB. Effects on sex hormone binding globulin of different oral contraceptives containing norethisterone and lynestrenol. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:416-21.
18. Speroff L, DeCherney A and The Advisory Board for the New Progestins. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1993;81:1034-47.
19. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996;51:188-215.
20. Blode H, Wuttke W, Loock W, Roll G, Heithecker R. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy volunteers. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2000;5:256-64.
23. Milsom I, Odland V. P-piller och APC-resistens. Allmän screening ej motiverad. *Läkartidningen* 1997;94:1208-9.
24. Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van Der Meer J, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001;135:322-7.
25. Bergqvist D, Johnsson H. Venös tromboembolism och medel mot trombos. I: *Läkemedelsboken 2001/2002*. s. 202-21.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.