

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Hormonel kontraception og tromboemboliske aspekter

Af Øjvind Lidegaard*

Hormonel kontraception omfatter p-piller, p-plaster, vaginalring, hormonspiral, subkutant implantat samt intramuskulært gestagendepot, altså seks forskellige administrationsveje. Ud over at yde en effektiv kontracetiv effekt indebærer brugen af hormonal kontraception også en række non-kontracetive gevinster, for eksempel blødningskontrol og bedring af akne, som har stor betydning for den udbredte brug af hormonal kontraception.

Den væsentligste bivirkning ved hormonal kontraception er udvikling af venøs og arteriel trombose. En række nyere studier har dokumenteret, at risikoen for disse bivirkninger varierer i væsentlig grad afhængigt af, hvorvidt der anvendes gestagen alene eller kombinationsterapi, den anvendte dosis ethinylestradiol (EE), den anvendte gestagen-type, administrationsvejen og behandlingens varighed. For lavrisiko-patienter er mer-risikoen i absolutte tal dog lille.

Formålet med denne oversigt er at redegøre for betydningen af risikomodifikatorerne og den dermed forbundne kliniske konsekvens.

* Gynækologisk klinik, Rigshospitalet.

Tromboemboliske komplikationer blandt yngre kvinder

Venøs trombose

Blandt ikke-gravide kvinder under 30 år er den hyppigste tromboemboliske komplikation til hormonal kontraception den venøse trombose, som blandt kvinder, der ikke anvender hormonal kontraception, optræder med to tilfælde pr. 10.000 kvinder pr. år. Blandt kvinder i alderen 30-49 år er baggrundsincidensen i gennemsnit dobbelt så høj eller fire pr. 10.000 kvinder pr. år.

Mindest hver tiende danske kvinde (og mand) har en genetisk betinget øget risiko for udvikling af venøs trombose, hvoraf den hyppigste udgøres af en relativ resistens mod aktiveret protein C (APC-resistens eller Leiden faktor V mutation), som indebærer en 6-8 gange øget risiko for venøs trombose. Kun få kvinder ved i dag, om de er genetisk disponerede til denne tilstand. Ud over hormonal kontraception er de væsentligste erhvervede risikofaktorer for venøs trombose høj alder, tidligere venøs trombose, graviditet, immobilisering, overvægt og åreknuder. Familiær disposition kan anvendes som grov screening for genetisk disposition.

Arteriel trombose

Arteriel trombose omfatter akut myo-

kardieinfarkt (AMI) samt cerebral trombose og tromboemboli. Blandt ikke-gravide kvinder under 30 år forekommer der 0,6 arterielle tromboser pr. 10.000 pr. år, mens der blandt kvinder mellem 30 og 49 år i gennemsnit forekommer fem tilfælde pr. 10.000 kvinder pr. år. De vigtigste risikofaktorer for arteriel trombose er høj alder, rygning, hyperkolesterolemie, diabetes, hypertension og migræne, især migræne med aura.

Hormonel kontraception og venøs trombose

Generelt øger præparater med gestagen uden østrogen ikke risikoen for venøs trombose. Det gælder således både minipiller, østrogenfri p-pille, hormonspiral og hormonstav.

Risikoen blandt brugere af kombinationspræparater afhænger dels af østrogendosis, dels af gestagentypen og endelig af administrationsvejen, som det fremgår af *Tablet 1*. I tabellen er anført den relative risiko efter et års behandling med forskellige typer hormonelle kontracetiva i forhold til kvinder, der ikke benytter hormonal kontraception.

Det ses, at kombinations-p-piller med 1. (norethisteron) og 2. generationsgestagener (levonorgestrel og norgestim) øger risikoen omkring

Tabel 1. Den relative risiko for *venøs trombose* blandt brugere af forskellige former for hormonal kontraktion i forhold til ikke-brugere.

	Norethisteron	Levonorgestrel	Norgestimat	Desogestrel og etonogestrel	Gestoden	Drospirenon	Cyproteron
Højdosis EE1			7*				
30-40 µg EE	3	3	3,4	6"	6	6	6
20 µg EE				5	5	6	
Gestagen alene	0,6		0,6				
Østradiol/dienogest	?						
Hormonspiral		0,8					
Depot-gestagen	0,5			1,4#			

EE = ethinylestradiol, *) plasterkontraktion, ") Herunder vaginalring
#) ikke signifikant øget i en enkelt undersøgelse

tre gange, mens p-piller med de nyere 3. generationsgestagener (desogestrel og gestoden) og 4. generationsgestagenet drospirenon øger risikoen 5-6 gange, afhængigt af østrogendosis. De angivne relative risici er et vægtet gennemsnit af nyere publikationer om emnet. Det fremgår også, at en middeldosis-p-pille (30 µg EE) med ældre gestagener indebærer mindre risiko for venøs trombose end en lavdosering p-pille (20 µg EE) med de nye gestagener. Endelig ses det, at hormonal kontraktion administreret via plaster indebærer en syvfoldning af risikoen for udvikling af venøs trombose og dermed er det kontraktive lægemiddel, som øger risikoen mest.

Det første år, kvinden er i behandling med hormonal kontraktion, er risikoen for at udvikle venøs trombose omkring 50 % højere end de følgende år. Ved skift fra en type hormonal kontraktion til en anden synes risikoen dog at være den samme som efter et års behandling, blot kvinden påbegynder den nye behandling umiddelbart. Efter tre måneders pause i behandlingen vil der, uanset den valgte type hormonal kontraktion, atter være en 50 % forøget risiko for venøse tromber, når behandlingen genoptages.

Hormonal kontraktion og arteriel trombose

Mens kombinationspræparater øger risikoen for venøs trombose mellem tre og syv gange, indebærer brugen af hormonal kontraktion en væsentlig mindre påvirkning af risikoen for arteriel trombose. I *Tabel 2* er resultaterne af nyere studier resumeret. Det fremgår, at rene gestagenpræparater heller ikke indebærer øget risiko for arteriel trombose. Middeldosis kombinations-p-piller med 2. og 4. generationsgestagener og lavdosering-kombinations-p-piller med 3. generationsgestagener øger risikoen for arteriel trombose med omkring 50 %, middeldosis-p-piller med 3. generationsgestagener fordobler risikoen, mens den største risiko findes blandt brugere af vaginalring og plasterkontraktion, som øger risikoen henholdsvis 2,5 og 3 gange. Behandlingens varighed påvirker ikke risikoen for arteriel trombose i modsætning til venøs trombose.

Kliniske anbefalinger

Da den absolutte risiko for udvikling af tromboemboliske komplikationer som anført øges markant med stigende alder, afspejler de kliniske anbefalinger dette faktum.

Kvinder under 30 år

Da risikoen for arteriel trombose er lav blandt yngre kvinder, kan kvinder med enkelte dispositioner til disse tilstande godt anvende kombinations-p-piller. Det gælder fx rygere og kvinder med diabetes og velbehandlet hypertension. Da der ikke er nogen væsentlig forskel på risikoen for arteriel trombose ved anvendelse af forskellige gestagentyper, vægter hensynet til de venøse tromboser højest. For kvinder under 30 år uden disposition for venøs trombose anbefales en 2. generationskombinations-p-pille som førstevalg, da compliance med mini-piller generelt er dårligere end for kombinations-p-piller. En del kvinder kan have forsøgt en 2. generations-p-pille og have så dårlige erfaringer med denne type prævention, at de ikke er indstillet på at anvende den igen. I disse tilfælde kan kvinder uden disposition for venøs trombose anvende 3. eller 4. generations p-piller, blot de informeres om den derved fordoblede risiko for venøs trombose i forhold til brug af 2. generations-p-piller.

Til kvinder med genetisk disposition for venøs trombose anbefales gestagenpræparater. De kontraindikationer, som gælder for kombinationspræparater, gælder således ikke for præparater, som alene indeholder gestagen.

Kvinder over 30 år

Blandt kvinder over 30 år skal man i stigende grad være opmærksom på andre risikofaktorer, både for venøse og arterielle tromboser. Hvis en kvinde er disponeret for enten venøs eller arteriel trombose, anbefales generelt behandling med gestagen alene, for eksempel hormonspiral, som først og fremmest ikke øger risikoen for tromboemboliske komplikationer og derudover også mindsker de blødningsgener, en del kvinder oplever i sidste halvdel af deres fertile periode. Mens man således generelt må fraråde kvinder med risikofaktorer for arteriel trombose kombineret med al-

der over 30-35 år at anvende kombinations-p-piller, kan disse kvinder godt anvende præparater med gestagen alene. Det gælder fx kvinder med migræne.

Plaster-kontraception og vaginalring

I lyset af de nye forskningsresultater må man generelt være tilbageholdende med brugen af plaster og vaginalring, da disse former indebærer den største risiko for både venøse og arterielle tromboser, og fordi p-piller for de fleste vil være et acceptabelt alternativ. Der kan være specielle tilfælde, hvor disse præparater kan være indiceret, fx til personer, som af forskellige grunde ikke kan tage en tablet hver dag, hvorfor disse præparater stadig har en plads i den kliniske hverdag.

Information til kvinden

Ved ordination af hormonal kontraktion af kombinationstypen bør kvinden informeres om den øgede risiko for venøs trombose, som brugen af kombinationspræparater indebærer. Samtidig bør hun informeres om at kontakte en læge ved symptomer på dyb venøs trombose og lungeemboli (lægsmerter og vejrtrækningsbesvær). På denne måde tilstræbes, at



tidlig diagnostik og behandling kan forebygge alvorlige komplikationer til disse blodpropper, og at antallet af kvinder, som dør som følge af komplikationerne, minimeres. Kvinder over 30 år bør også informeres om symptomerne på cerebral trombose (hovedpine, kvalme, opkastninger, sløvhed og neurologiske udfald), da tidlig diagnostik og behandling også her kan være af vital betydning for følgerne af en sådan trombose.

Bør man screene kvinder for genetisk disposition for venøs trombose, før man ordinerer hormonal kontraktion?

Alle kvinder bør udspørges om familær disposition for venøse tromboser. Hvis der forekommer venøse tromboser før 50-års alderen blandt første-grads-slægtninge, bør man gennemføre en koagulationsudredning forud for ordinationen af kombinations-p-piller. Selv hvis en sådan falder normal ud, må man regne med, at disse kvinder alligevel vil have en øget risiko for udvikling af venøs trombose, dog ikke i et omfang, som kontraindicerer anvendelse af kombinations-p-piller. Finder man omvendt en genetisk disposition, bør kvinden holde sig til præparater, som alene indeholder gestagen. Kvinder med tidligere venøs trombose må ikke få kombinations-p-piller.

Kvinder med sygdomme, som behandles med hormonal kontraktion

En række tilstande behandles i dag med p-piller. Det gælder fx polycystisk ovariesyndrom, endometriose og akne-problemer hos kvinder. En del af disse kvinder oplever bedre effekt af kombinationspræparater med nyere

Tablet 2. Den relative risiko for *arteriel trombose* blandt kvinder som anvender forskellige former for hormonal kontraktion i forhold til ikke-brugere.

	Norethisteron	Levonorgestrel	Norgestimat	Desogestrel og etonogestrel	Gestoden	Drospirenon	Cyproteron
Høj dosis EE1			3*	2,5"			
30-40 µg EE	2	1,5	1,5	2	2	1,6	1,5
20 µg EE				1,5	1,5	1	
Gestagen alene	1		1,4				
Østradiol/dienogest	?						
Hormonspiral		1					
Depot-gestagen				1,5#			

EE = ethinylestradiol, *) plasterkontraception, ") Vaginalring
#) ikke signifikant øget i en enkelt undersøgelse

gestagentyper (desogestrel, gestoden eller drospirenon). I de enkelte tilfælde bør den øgede risiko for venøs trombose overvejes i forhold til indikationen for at behandle deres sygdom eller tilstand. Især for denne gruppe er informationen vedrørende symptomerne på venøs trombose væsentlig.

Bør kvinder, som har anvendt 3. eller 4. generationsgestagener i flere år uden problemer, skifte til p-piller med lavere risiko?

Mange klinikere har den misopfattelse, at hvis man har anvendt kombinationsmidler gennem flere år uden at opleve tromboemboliske komplikationer, så er risikoen efterhånden borte. Dette er forkert. Risikoen for tromboemboliske komplikationer ligger næsten konstant efter det første års brug. Uanset hvornår man skifter til hormoner, der er forbundet med la-

vere risiko, vil man derfor halvere sin risiko for udvikling af venøse trombo-ser.

Vejledende kan her være den enkelte kvindes egne erfaringer med ældre p-pilletyper med 2. generationsgestagener. Hvis kvinden har forsøgt disse og ikke trivedes hermed, fx på grund af gestagene bivirkninger, kan man godt argumentere for at fortsætte med den nyere p-pille. Hvis kvinden omvendt aldrig har prøvet lav-risiko-hormoner, taler meget for, at man i forbindelse med fx receptfornyelse forsøger et skift og så lader sig vejlede af, hvordan kvinden trives med dette.

Lavdosis p-piller med ældre gestagentyper

I en række lande lanceres nu p-piller med 20 µg EE og 1. eller 2. generationsgestagener. Selv om vi ikke har data, må man ud fra resultaterne af

tidligere undersøgelser antage, at netop disse kombinations-p-piller vil indebære den laveste risiko for udvikling af venøs trombose. Disse p-piller vil så erstatte de nuværende 2. generations-p-piller som førstevalg.

Nye gestagentyper og p-piller med naturligt østrogen

Der er også en række nye præparater med nye gestagentyper samt p-piller med naturligt østrogen. Vi har for indværende ikke nogen sikker viden om de tromboemboliske risici ved disse præparater. Selv om studier på hæmostatiske markører ser pæne ud, viser erfaringen fra tidligere, at vi må afvente nye epidemiologiske studier, før vi med nogen vægt kan anbefale disse præparater, eller det modsatte.

Referencer og habilitet

Se artiklen på www.irf.dk.

IRF

Efter en god lang sommer er de sidste brikker i fusionen mellem IRF og Sundhedsstyrelsen efterhånden ved at falde på plads. IRF har ansat to nye læger. Afdelingslæge Lisa Bürgel Petersen er speciallæge i klinisk farmakologi og afløste 1. juli Niels Christian Heebøll-Nielsen som redaktør af månedsbladet *Rationel Farmakoterapi*. Hanne Bække Borgeskov er uddannelseslæge i klinisk farmakologi, men har en længere karriere bag sig. Hun startede 1. september.

Den faglige medarbejderstab omfatter herudover 2 farmaceuter og 2

lægekonsulenter. Farmaceut Dorte Glintborg, som har været på IRF i mere end 10 år, og farmaceut, phd. Søren Ilsøe Moreno, som har været med siden 2010. Bjørn Krølner og Jens Berner er til daglig praktiserende læger, men er 1 dag om ugen på IRF. Begge har en fortid som regionale lægemiddelkonsulenter i Region Hovedstaden.

IRF er fortsat et institut med selvstændig bevilling på finansloven. Organisatorisk refererer IRF's medarbejdere til enhedschef Søren Brostrøm, som er chef for både IRF og Sund-

hedsstyrelsens enhed for Sygehuse og Beredskab, hvor også arbejdet med de nationale kliniske retningslinjer finder sted.

Alice Graybill, der har været sekretær på IRF i en årrække, tager sig primært af det praktiske vedrørende møder og lignende arrangementer.

Endelig har sekretær Carina Rendbæk overtaget ansvaret for IRF's kursesadministration.

Se mere om IRF's organisation og medarbejdere på http://irf.dk/dk/om_irf/