
P-piller og venøs trombose – en meldepliktig bivirkning?

REDAKSJONELT

ULRICH ABILDGAARD

Ulrich Abildgaard (f. 1933) er professor i hematologi og seksjonsoverlege ved Aker sykehus. Han har arbeidet med tromboseforskning og utvikling av ny behandling av venøs trombose.

Medisinsk klinikk

Aker sykehus

0514 Oslo

Norske sykehus behandler årlig omkring 4 500 pasienter for dyp venøs trombose eller lungeemboli, som sammenfattes i betegnelsen venøs tromboembolisme. Hos omkring 40 % oppstår sykdommen tilsynelatende spontant (1, 2). Pasienter med spontan trombose har særlig stor fare for residiv dersom warfarinbehandlingen avsluttes allerede etter tre måneder (3). Disse pasienter har antakelig arvelig trombofili, selv om blodprøver bare kan identifisere feilen hos halvparten av dem. Kronisk sykdom er vanligste risikofaktor i hele pasientgruppen, som domineres av eldre pasienter. Vel en femdel har ondartet sykdom (2). Kreft er mindre hyppig hos yngre pasienter, og operasjon eller traume er de vanligste utløsende årsaker hos yngre kvinner (1). En femdel av pasientene som innlegges, har tidligere vært behandlet for venøs tromboembolisme.

Ved venetrombose er letaliteten i akutfasen antakelig omkring 1 %, og majoriteten av pasienter kan utskrives innen to døgn og selv sette lavmolekylært heparin subkutant. Omkring en femdel av pasientene vil senere få posttrombotisk besvær. Ved lungeemboli er letaliteten i den akutte behandlingsfasen angitt meget varierende, fra 2,5 % til 10 %, høyest hos eldre pasienter.

Å stille diagnosen lungeemboli kan være vanskelig. De diagnostiske metoder som er tilgjengelige i dag, har ikke god nok sensitivitet og spesifisitet. Symptomer på en underliggende dyp venøs trombose mangler hos minst halvparten av pasientene, men trombosen kan ofte påvises med ultralydundersøkelse eller venografi. Lungeemboli kan gi få eller ingen

symptomer. Men også flertallet av fatalt forløpende lungeembolier som var symptomgivende før døden, er blitt misoppfattet (4). I et stort obduksjonsmateriale fra Haukeland Sykehus fant Karwinski & Svendsen at antallet klinisk udiagnostiserte tilfeller av lungeemboli økte fra 80 % i perioden 1960 – 69 til 90 % i 1980 – 89 (5). Omkring 30 % av pasienter med fatal lungeemboli har kreftsykdom. Hos andre pasienter, der det ville vært mer betydningsfullt å stille diagnosen, har symptomene ofte vært feiltolket som beroende på synkope, hjertesykdom eller infeksjon (4).

Hos yngre pasienter er letaliteten i den akutte behandlingsfasen lav. Desto større inntrykk gjør den uventede, fatale lungeemboli. I et tiårsmateriale fra Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim var det ingen fatale tilfeller blant de 66 kvinnene under 45 år som fikk behandling for lungeemboli, men ved obduksjon ble det oppdaget to fatale tilfeller der diagnosen ikke var stilt før døden (6). Blant innrapporterte tilfeller av fatal eller alvorlig lungeemboli hos p-pillebrukere er det også påfallende at i en del tilfeller er diagnosen stilt sent, til tross for symptomer. En generelt lav sensitivitet for diagnosen lungeemboli ser ut til å aksentueres når det dreier seg om pasienter der sykdommen er meget sjelden, slik som hos yngre kvinner.

I materialet fra Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim, som presenteres i dette nummer av Tidsskriftet, var førstegangs venetrombose eller lungeemboli forbundet med bruk av p-piller hos 69 kvinner, som representerer 41 % av kvinner under 45 år med disse diagnoser (1, 6). Selv om p-piller flerdobler risikoen, er også insidensen hos brukere meget lav, 30 per 100 000.

Hvorfor ble bare fire av de 69 tilfellene meldt til bivirkningsnemnden? Bivirkning skal meldes dersom den er alvorlig, eller hvis det er en bivirkning som ikke står i preparatomtalen. Det bør defineres klarere hva som er alvorlig bivirkning. Norsk praksis (7) tyder på at flertallet av legene oppfatter sammenhengen mellom p-piller og venetrombose som så veldokumentert at det er liten hensikt i rutinemessig innrapportering.

Den største utfordring for legene på dette felt er å oppdage en «ny» og uventet sammenheng mellom alvorlig helseskade og bruk av et legemiddel. Dette krever fantasi og kombinasjonsevne. Ramstad beskrev i 1967 tre tilfeller av venøs tromboembolisme hos p-pillebrukere og refererte utenlandske rapporter som tydet på en sammenheng, noe som da var kontroversielt (8).

En eventuelt høyere bivirkningsfrekvens ved 'n spesiell type p-piller vil vanskelig kunne fanges opp i vårt rapporteringssystem, selv om meldefrekvensen var 100 % (7). Ved denne type problemstillinger er man avhengig av målrettede undersøkelser i større brukergrupper. Skjeldestad og medarbeidere mener at spontanrapporteringssystemet vårt vanskelig kan fange opp nye helseskadeprofiler (7). På bakgrunn av innkomne meldinger om venøs tromboembolisme ved østrogensubstitusjonsbehandling konkluderte imidlertid Buajordet & Bjørner Dybwad motsatt: Meldesystemet kan fange opp nye signaler og fungerer godt (9). De regionale sentre for legemiddelinformasjon kan bidra til å skape større interesse for arbeidet rundt legemiddelinduserte helseskader (7). Uansett strategi vil muligheten for å oppdage viktige bivirkninger stå og falle med årvåkne klinikere. En mulig sammenheng må deretter bekreftes og kvantifiseres i målrettede studier.

Norske helsemyndigheter anbefalte i 1995 begrenset bruk av Marvelon. Anbefalingen baserte seg på god dokumentasjon, men ble kritisert. Mediestormen var heftig, men nokså kortvarig. Økningen i antall aborter ser ut til å ha vært moderat (10). Man må være varsom med å gi informasjon som kan oppfattes som skremsel mot p-piller. Bruk av p-piller forhindrer sykkelighet og engstelse forbundet med uønskede graviditeter. Venøs tromboembolisme er en sjelden bivirkning som ikke gir grunn til generelle advarsler mot p-pillen, men venøs tromboembolisme hos førstegradsslektninger er en kontraindikasjon mot forskrivning. Heparinprofylakse ved kirurgi vil redusere tromboembolisme hos p-pillebrukere. Når komplikasjonen en sjelden gang rammer, bør diagnosen overveies tidligere enn hva som nå ofte er tilfellet.

LITTERATUR

1. Høibraaten E, Amundsen T, Skjeldestad FE. Dyp venetrombose hos yngre kvinner i Norge Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 332 – 5.
2. Strekerud F, Johansen AM, Abildgaard U. Venøs tromboembolisme – insidens og risikofaktorer i Oslo. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3934 – 7.
3. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Witz W, Kovacs MJ, Anderson DR et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999; 340: 901 – 7.
4. Johansen AM, Tveit ECB, Strekerud FG, Abildgaard U. Surviving and fatal cases of venous thromboembolism in a defined population of Oslo, Norway. Abstracts XVII Congr. Thromb Hameost 1999; XX: 254 – 5.
5. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol 1989; 42: 135 – 9.
6. Amundsen T, Høibraaten E, Skjeldestad FE. Lungeemboli blant yngre ikke-gravide kvinner Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 326 – 9.
7. Skjeldestad FE, Amundsen T, Høibraaten E. Rapportering av legemiddelinduserte helseskadar til Statens legemiddelkontroll Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 336 – 8.
8. Ramstad KR. Hormonell antikonsepsjon og trombose. Tidsskr Nor Lægeforen 1967; 87: 957.
9. Buajordet I, Dybwad TB. Risiko for venøs tromboembolisk sykdom ved postmenopausal østrogenbehandling? Spontanrapporteringssystemet for bivirkninger fungerer. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 2644 – 5.
10. Skjeldestad FE. P-pillesal, fødsler og svangerskapsavbrot før og etter «Marvelon-saken» Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 339 – 44.

Publisert: 10. februar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

