

Legemidler i praksis

Tredjegerasjons p-piller – hvor stor er risikoen for venøs tromboembolisme?

I 1995 fikk tre upubliserte studier som viste høyere risiko for venøs tromboembolisme ved bruk av såkalte tredjegerasjons p-piller, stor oppmerksomhet. Engelske, tyske og norske myndigheter var raskt ute med advarsler, mens myndighetene i USA, Australia og Canada ikke anså risikoen stor nok til å anbefale bytte til andre typer p-piller. Etter dette ble det rapportert fra flere land om redusert p-pillebruk og økte aborttall.

Problemstillingen om risikoen for venøs tromboembolisme ved p-pillebruk er senere blitt belyst i 16 enkeltstudier og flere metaanalyser. Hvordan ser saken ut etter at «stormen» har lagt seg? Var utviklingen av de teoretisk fordelaktige tredjegerasjons p-pillene et medisinsk fremskritt eller et skritt i feil retning?

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapsprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Ole-Erik Iversen

ole.iversen@helse-bergen.no
Kvinneklinikken
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

I 1995 fikk tre upubliserte studier som viste høyere risiko for venøs tromboembolisme ved bruk av såkalte tredjegerasjons p-piller (i Norge kun Marvelon), stor oppmerksomhet. Engelske medier hadde fått tilgang til manuskriptene fra disse studiene i god tid før publisering i *The Lancet* og slo saken stort opp. Nyheten spredte seg raskt til andre land. Engelske, tyske og norske myndigheter var raskt ute med advarsler, mens Food and Drug Administration (FDA) i USA og tilsvarende myndigheter i Australia og Canada ikke anså risikoen stor nok til å anbefale bytte til andre preparater (1). Senere har problemstillingen vært belyst i 16 enkeltstu-

dier og flere metaanalyser (2). Hvordan ser saken ut nå etter at den mest turbulente fasen er over (3)?

De siste to metaanalysene, som er lagt til grunn for europeiske myndigheters siste anbefalinger (4), konkluderer med en relativ risiko for venøs tromboembolisme ved tredjegerasjons p-piller på 1,7 i forhold til annengenerasjons p-piller (5, 6). Selv om konfunderende faktorer aldri kan utelukkes ved observasjonsstudier, anses slike faktorer ikke å kunne forklare forskjellen (6). Ytterligere observasjonsstudier vil ikke kunne avklare saken (5). Det er heller ikke funnet konsistente forskjeller i de to p-pillegruppene på virkning på koagulasjonsmekanismene som kunne ha sannsynliggjort et slikt funn. Forekomsten av venøs tromboembolisme hos fertile kvinner er fem per 100 000, 15 per 100 000 ved bruk av annengenerasjons p-piller og 20–30 per 100 000 ved bruk av tredjegerasjons p-piller, og for gravide 60 per 100 000 per år. Risikoen er størst første året hos førstegangsbukere. Derfor anbefales ikke bytte av p-piller hvis kvinnen har brukt en tredjegerasjons p-pille mer enn ett år. Det er viktig å presisere at nytte-kostnad-forholdet anses å være positivt for alle typer p-piller (4).

Debatten om p-piller og risiko for tromboembolisk sykdom har vært omfattende og polarisert. Industristøttede studier har vist at det ikke var forskjell mellom de ulike preparatgruppene, mens uavhengige studier har kommet til motsatt konklusjon (6). Fortsatt debatteres det om det kan være skjevheter som kan slå ut i begge retninger (2). Samtlige studier er observasjonsstudier (pasientkontroll-studier eller kohortstudier). Ideelt sett burde spørsmålet avklares i et randomisert klinisk forsøk, men en slik studie vil nok aldri bli gjennomført, fordi dette ville kreve ca. 600 000 deltakere i ett år for å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke til å påvise en doblett risiko (7). Slike studier vil bli for kostbare og for vanskelige å gjennomføre.

Usikkerheten ved observasjonsstudier er nylig demonstrert i forbindelse med hormonsubstitusjonsbehandling. Resultatene fra mer enn 50 observasjonsstudier som konsistent har vist redusert risiko for hjerteinfarkt, er forkastet i randomiserte studier. Dette bør mane til forsiktighet med hensyn til for bastante konklusjoner, både fra forskere og legemiddelmyndigheter. Særlig når de vitenskapelige data ikke er optimale, bør anbefalinger nyanseres slik at man unngår å skremme befolkningen urimelig. Spesielt

viktig er dette når alternativet kan bli prevensjonssvikt og økt antall aborter (2), slik man òg har sett ved flere tidligere negative oppslag om p-pillene. Selv velutdannede har ofte vanskelig for å forstå myndigheters medisinske anbefalinger i denne type saker (8).

Risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag?

Bakgrunnen for utvikling og valg av tredjegerasjons gestagener (desogestrel og gestoden) var en svakere binding til androgenreseptor og derved en gunstigere effekt på serumlipider og antatt fordelaktig effekt på aterosklerotisk sykdom, sammenliknet med annengenerasjons gestagener (for eksempel levonorgestrel). Flere studier har vist lavere estimater av risiko for hjerteinfarkt, men ingen viste statistisk signifikante forskjeller. Et slikt funn ville være biologisk plausibelt. I en nylig publisert metaanalyse av sju studier viste tredjegerasjons p-piller å gi 40–55 % lavere risiko for hjerteinfarkt enn det annengenerasjons p-piller representerte (9). Hvis dette funnet kan bekreftes, kan det fortsatt bety at tredjegerasjons p-piller i sum er sikrere, ettersom dødsfall av aterosklerotisk sykdom er 10–15 ganger hyppigere enn dødsfall av venøs tromboembolisme blant kvinner under 44 år (10).

Enkeltstudier har ikke kunnet skille risiko for hjerneslag mellom annengenerasjons og tredjegerasjons p-piller (9).

Følger av medieopplagene

I Norge sluttet ca. 10 % av kvinnene med p-piller etter opplagene i mediene, og aborttallene ved de største norske sykehusene steg med nesten 8 % det første halve året (11). Nedgangen var forbigående, og økningen på årsbasis ble lavere (12, 13). I Storbritannia

! Hovedbudskap

- Utviklingen av p-piller var først basert på reduksjon av østrogendose, deretter antatt bedre gestagener
- Metaanalyser av observasjonsstudier viser økt risiko for tromboembolisme ved bruk av tredjegerasjons p-piller sammenliknet med annengenerasjons p-piller (relativ risiko 1,7)
- Tredjegerasjons p-piller synes å gi 40–55 % lavere risiko for hjerteinfarkt enn annengenerasjons p-piller

Tabell 1 Utviklingen av p-piller – ulike generasjoner

Førstegenerasjon

Høye østrogendoser (≥ 50 µg etinyløstradiol). Gestagener: noretisteron, noretisteronacetat, etynodioldiacetat, lynestrenol

Annengenerasjon

Lavere østrogendoser (≤ 35 µg etinyløstradiol). Nye gestagener med høyere progesteronbinding: norgestrel, levonorgestrel

Tredjegerasjon

Nye gestagener med lavere androgenbinding: desogestrel og gestoden

gikk bruken av tredjegerasjons p-piller ned med 75 %, aborttallene økte med 10–15 %; blant tenåringer opptil 70 %. En forventet nedgang i forekomsten av venøs tromboembolisme, forutsatt at annengenerasjons p-piller virkelig medførte lavere risiko, ble ikke funnet (14). En senere analyse av samme data, foretatt av andre forskere, viste motsatt resultat (15). Uenigheten førte til en lang og opphetet debatt om presisjon og problemer ved farmakoepidemiologiske studier (16).

Det har vært satt spørsmålsteget ved selve inndelingen av p-piller i generasjoner, fordi inndelingen av gestagenene i de første studiene ikke var konsistent. P-piller inneholdende norgestimat som gestagen, ble klassifisert dels som annengenerasjons og dels som tredjegerasjons p-piller i de ulike studiene. Det finnes ingen strikte biokjemiske, metabolske eller kliniske kriterier for en slik inndeling. Den vitenskapelige komiteen i Verdens helseorganisasjon har vært imot en slik klassifikasjon, noe som er gjentatt i en senere konsensusuttalelse (17). Som en konsekvens av dette er de sist introduserte p-pillene med nye gestagener ikke klassifisert som en spesiell generasjon. Dette gjelder for eksempel Yasmin, som inneholder et nyttviklet gestagen, drospenon, som skiller seg fra de andre gestagenene ved å ha en partiell antimineralkortikoid effekt.

I Tyskland gikk produsentene av tredjegerasjons p-piller til sak mot myndighetenes restriksjoner med påstand om at restriksjonene var usaklige. Legemiddelfirmaene vant frem i retten, restriksjonene ble opphevet, og firmaene ble tilkjent erstatninger på mange millioner euro. I Sverige gikk kvinner som hadde fått venøs tromboembolisme under bruk av tredjegerasjons p-piller, til sak mot produsenten. Men søksmålet ble etter lang tids forberedelse trukket. I Storbritannia gikk over 100 kvinner til sak mot tre legemiddelfirmaer, men saken ble avbrutt i Høyesterett etter 42 dagers forhandlinger, fordi dommeren mente han hadde hørt nok. Partene var på forhånd enig om at en fellende dom krevde sannsynlighetsovervekt for at tredjegerasjons p-pillene gav økt risiko. Dom ble avsagt i august 2002. En viktig premis for dommen var at risikoen måtte være minst fordoblet for å gi juridisk

grunnlag for erstatning (16, 18). Høyesterett avviste at det var økt risiko for tromboembolisme ved tredjegerasjons p-piller, basert på metaanalysen som viste relativ risiko på 1,7. Til sammenlikning er relativ risiko for dødsfall av koronar hjertesykdom blant kvinnelige røykere i fertil alder i størrelsesorden 10–20. Høyesterett fastslo at de farmakoepidemiologiske data i denne saken spriket for mye til at de kunne tillegges avgjørende vekt.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt foredragshonorar eller reisestøtte til kongresser fra Wyeth, Schering og Organon, som alle produserer p-piller, samt fra Novartis, Novo Nordisk, GlaxoSmithKline og Nycomed.

Litteratur

1. Carnal D, Karcher H, Lee LG, Sheldon T, Spurjohn D, Josefsson D et al. Third generation oral contraceptives – the controversy. *BMJ* 1995; 311: 1589–90.
2. Drife J. Oral contraception and the risk of thromboembolism: what does it mean to clinicians and their patients? *Drug SAF* 2002; 25: 893–902.
3. Iversen OE. P-pillen i storm – igjen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 16.
4. EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) public assessment report on combined oral contraceptives and venous thromboembolism. September 28, 2001. www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/0220101en.20.3.2003.
5. Hennessey S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodyn and desogestrel versus levonogestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64: 125–33.
6. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 1–9.
7. Lewis MA, Spitzer WO, Macrae KD. Third generation oral contraceptives. *BMJ* 1996; 312: 577–8.
8. Berry DC, Rainor DK, Knapp P, Bercellini E. Official warnings on thromboembolism risk with oral contraceptives fail to inform users adequately. *Contraception* 2002; 66: 305–7.
9. Spitzer WO, Faith JM, McRay KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: Aggregation of recent studies. *Human Reprod* 2002; 17: 2307–14.
10. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 48–52.
11. Iversen OE, Nilsen ST. Abortions increased by nearly 8 % in Norway. *BMJ* 1996; 313: 363–4.
12. Skjeldestad FE. Increased number of induced abortions in Norway after media coverage of adverse vascular events from the use of third-generation oral contraceptives. *Contraception* 1997; 55: 11–4.
13. Skjeldestad FE. P-pillesal, fødsler og aborttall før og etter «Marvelon-saken». *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 339–44.
14. Farmer RTD, Williams TJ, Simpson ER, Nightingale AL. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of general practice research database. *BMJ* 2000; 321: 477–9.
15. Jick H, Kay JA, Wasilakis-Scaramozza, Kick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonogestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190–5.
16. Epidemiology on trial. *Lancet* 2002; 360: 421.
17. Cohen J, Hedon B, Iversen OE, Westhof C, Sepala M, Rodriguez-Armaz O et al. Consensus conference statement on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. *Fertil Steril* 1999; 71 (suppl 3): 1–6.
18. Ashraf H. UK high court dismisses risk of VTE in «pill» test case. *Lancet* 2002; 360: 391.