

Nødprevensjon ved overvekt – til å stole på?

Tidligere ble overvektige anbefalt å oppsøke lege ved behov for nødprevensjon. Grunnen var at man mistenkte redusert effekt av nødprevensjon ved overvekt. Det europeiske legemiddelverket endret i 2014 anbefalingen til at nødprevensjon kan brukes uavhengig av kroppsvekt.

Vi forstår ikke hvorfor anbefalingen er endret, og vi mener at man ikke kan utelukke at kvinner med høy kroppsvekt har redusert beskyttelse.

Det europeiske legemiddelverket (The European Medicines Agency, EMA) publiserte i november 2013 informasjon om at levonorgestrel som nødprevensjon har redusert effekt hos kvinner med vekt over 75 kg, og manglende effekt ved kroppsvekt over 80 kg. De skrev videre at ulipristal som nødprevensjon har noe bedre effekt enn levonorgestrel, men at også effekten av ulipristal reduseres ved overvekt (1). Denne publikasjonen førte til at flere nasjonale legemiddelmyndigheter, deriblant Statens legemiddelverk, advarte mot bruk av levonorgestrel til kvinner over 75 kg (2, 3). Statens legemiddelverk anbefalte kvinner over 75 kg om å oppsøke lege snarest for å drøfte andre muligheter ved behov for nødprevensjon. Innsetting av kobberspiral ble nevnt som alternativ (3).

I ettertid har det europeiske legemiddelverket gjennomgått flere eldre studier. I september 2014 konkluderte de med at levonorgestrel (Norlevo) og ulipristal (ellaOne) er egnede midler til nødprevensjon, uavhengig av kroppsvekt (1).

Kunnskapsgrunnlaget

I vurderingen fra november 2013 la det europeiske legemiddelverket til grunn en metaanalyse hvor man undersøkte om overvekt og fedme kunne ha innflytelse på effekt og sikkerhet av nødprevensjon (4). Denne metaanalysen omfattet data fra to randomiserte studier hvor man sammenliknet ulipristal og levonorgestrel. Risikoen for å bli gravid var mer enn tre ganger så høy for kvinner med BMI ≥ 30 kg/m² sammenliknet med normalvektige (BMI ≤ 25 kg/m²) (OR 3,60; 95 % KI 1,96–6,53) og 1,5 ganger større for overvektige kvinner (BMI 25–30 kg/m²) (OR 1,53; 95 % KI 0,75–2,95), uavhengig av type nødprevensjon. Hos overvektige kvinner var risikoen for graviditet fordoblet ved bruk av levonorgestrel (OR 2,09; 95 % KI 0,86–4,87, ikke signifikant) sammenliknet med normalvektige, mot ingen økt risiko ved bruk av ulipristal (OR 0,97; 95 % KI 0,27–2,83). Ved BMI > 30 kg/m² var det imidlertid en statistisk signifikant økt risiko for graviditet etter bruk av både levonorgestrel (OR 4,41; 95 % KI 2,05–9,44) og ulipristal (OR 2,62; 95 % KI 0,89–7,00) sammenliknet med normalvektige.

Som bakgrunn for sin nye anbefaling har det europeiske legemiddelverket vurdert flere studier. Dette gjelder tre WHO-initierte multisenterstudier, gjennomført i Afrika og Asia (5–7) med levonorgestrel. Gjennomsnittlig BMI var i to av studiene angitt med henholdsvis 22 kg/m² og 24 kg/m² (5, 6). I den tredje studien var gjennomsnittlig kroppsvekt og kroppshøyde angitt til hen-

«Man kan ikke utelukke at kvinner med høy kroppsvekt har redusert beskyttelse»

holdsvis 56 kg og 163 cm (7). Ifølge det europeiske legemiddelverket viser disse studiene at høy kroppsvekt ikke påvirket virkningen av levonorgestrelholdig antikonsepsjon. Ut fra de studiedata som er offentlig tilgjengelige, kan vi ikke se at sammenhengen mellom kroppsvekt/BMI og effekt av levonorgestrel er undersøkt. Dette er også blitt anmerket tidligere i en kommentar av Rabe og medarbeidere (8).

Som bakgrunn for sin nye anbefaling har det europeiske legemiddelverket i tillegg vurdert en upublisert metaanalyse av fire kliniske studier med ulipristal som ble sendt inn som del av søknaden om markedsføringstillatelse av ellaOne (9). Evalueringsrapporten fra The Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) er publisert (9), men av denne rapporten kan vi ikke se at datagrunnlaget er analysert med hensyn til BMI og effekt av ulipristal. For å få markedsføringstillatelse i USA ble de samme kliniske studiene vurdert av en medisinsk ekspert ved den amerikanske legemiddelmyndigheten (The U.S. Food and Drug Administration, FDA) (10). Ifølge denne vurderingen er det begrenset hvilke konklusjoner som kan trekkes angående effekt av ulipristal hos kvinner med en BMI > 30 kg/m² grunnet en liten studiepopulasjon med en lav andel overvektige kvinner. Det antydes videre at det foreligger en svekket virkning av både ulipristal og levonorgestrel hos kvinner med en BMI > 30 kg/m² (10).

En annen metaanalyse, publisert i 2012, omfattet data fra to fase 3-studier hvor man blant annet undersøkte om fedme var en risikofaktor for redusert virkning av ulipristal (11), men denne er ikke kommentert i vurderingen fra det europeiske legemiddelverket (1). Denne analysen viste at blant kvinner med BMI ≥ 30 kg/m² var odds for å bli gravid to ganger høyere enn hos normal- og undervektige kvinner (OR 2,1; 95 % KI 1,0–4,3), tross korrekt bruk av nødprevensjon. Samlet viser altså metaanalysene redusert effekt av både levonorgestrel og ulipristal hos kvinner med BMI > 30 kg/m² (4, 11).

Hvordan tolke dataene?

Basert på de nevnte studiene kan vi ikke se at det er dokumentert at kroppsvekt ikke har betydning for effekten av levonorgestrel og ulipristal. Imidlertid er det bare én metaanalyse som inneholder data fra kvinner med en BMI mellom 25 og 30 kg/m² (4). Det foreligger mer data for kvinner med BMI over 30 kg/m², og det ser ut til at både levonorgestrel og ulipristal kan ha en redusert virkning hos disse kvinnene.

Selv om resultatene fra metaanalysene antyder en svekket effekt av nødprevensjon ved overvekt, er studiepopulasjonene begrenset, dataene lite robuste, og en stor del av de gjennomførte studiene er finansiert av produsenten til både Norlevo og ellaOne (HRA Pharma). Vi etterlyser randomiserte, produktuavhengige studier, hvor man ser på sammenhengen mellom overvekt og effekt av de to virkestoffene, og hvor man direkte sammenlikner effekt av levonorgestrel og ulipristal hos overvektige versus normalvektige.

Etter at uttalelsen fra det europeiske legemiddelverket ble publisert i september 2014 har produsenten HRA Pharma kommet med en ny studie hvor man har sett på effekten av overvekt på risiko for graviditet etter bruk av levonorgestrel. Her fant man at effekt av levonorgestrel signifikant reduseres ved vekt > 75 kg (12).

Konklusjon

Europeiske legemiddelmyndigheter sier i sine anbefalinger fra 2014 at levonorgestrel og ulipristal kan brukes som nødprevensjon uavhengig av kroppsvekt. De mener at det ikke er fastslått at vekt har betydning for effekten av nødprevensjon, og anser fordeler ved bruk av nødprevensjon som større enn risikoen (1).

Etter vår vurdering er det ikke dokumentert at overvektige kvinner har fullgod effekt av begge preparatene. Vi forstår derfor ikke hvorfor det europeiske legemiddelverket har endret sine anbefalinger. Samtidig vet vi ikke hvor stort klinisk problem dette er.

Overvekt og fedme bør ikke ses som grunn til å avslå nødprevensjon, siden denne behandlingen kan være den siste muligheten for å forhindre et uønsket svangerskap. Imidlertid mener vi at man hos kvinner med BMI > 30 kg/m² bør vurdere alternativ behandling som innsetting av kobberspiral.

Denne artikkelen er basert på en artikkel av samme førsteforfatter publisert i DAZ nr. 8, 19.2. 2015, s. 24–25, og er oversatt og omarbeidet med tilførelse.

Lillian Reiter
lillian.reiter@ous-hf.no
Tone Westergren

Lillian Reiter (f. 1977) er cand.pharm., ph.d. og jobber både ved RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi og ved Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tone Westergren (f.1959) er cand.pharm. og leder for RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. European Medicines Agency. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. EMA/631408/2014. http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Emergency_contraceptives_31/WC500176381.pdf (30.7. 2014).
2. Statens legemiddelverk. Ingen vektbegrensninger ved bruk av «angrepillen» Norlevo. <http://legemiddelverket.no/Nyheter/Andre/Sider/Ingen-vektbegrensninger-norlevo.aspx> (24.7. 2014).
3. Statens legemiddelverk. Effekten av «angrepillen» Norlevo er avhengig av kvinnens vekt. <http://legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Felles-europeisk-gjennomgang-av-nodprevensjon.aspx> (29.11. 2013).
4. Glasier A, Cameron ST, Bliethe D et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011; 84: 363–7.
5. Grimes D, von Hertzen H, Piaggio G et al. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1998; 352: 428–33.
6. Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G et al. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373–8.
7. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803–10.
8. Rabe T, Albring C, Ahrendt HJ et al. Notfallkontrazeption – ein Update. *Frauenarzt* 2014; 55: 774–9.
9. The Committee for Medicinal Products for Human use. CHMP assessment report, med studier HRA2914–507, HRA2914–508, HRA2914–509, HRA2914–513. http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf (14.9. 2015).
10. Clinical review Ulipristal. FDA, august 2010. www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM295393.pdf (14.9. 2015).
11. Moreau C, Trussell J. Results from pooled Phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception* 2012; 86: 673–80.
12. Kapp N, Abitbol JL, Mathé H et al. Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception* 2015; 91: 97–104.

Mottatt 20.5. 2015, første revisjon innsendt 30.6. 2015, godkjent 9.9. 2015. Redaktør: Lise Mørkved Helsingen.

Publisert først på nett.