

Forbrug af p-piller og risiko for blodpropper (opdatering)

P-piller er en effektiv og betydningsfuld form for prævention i Danmark. P-piller udgør en stor fordel både for den enkelte kvinde og for samfundet som helhed. Risiko for blodpropper ved brug af p-piller giver imidlertid anledning til bekymring og overvejelser om den optimale anvendelse af denne præventionsform.

P-piller opdeles i grupper kaldet generationer, svarende til typen af hormonet gestagen, og tidspunktet, hvor de kom på markedet. Der findes 1., 2., 3. og 4. generations p-piller. Den fo-rebyggende virkning mod graviditet er den samme for alle pillerne.

Sundhedsstyrelsen udgav i februar 2012 en [rapport](#)¹, der gennemgik den væsentligste viden i forhold til forbrug af p-piller og risikoen for blodpropper ud fra viden fra artikler, produktin-formation og bivirkningsindberetninger.

Rapportens væsentligste konklusioner var, at den nyeste viden viser, at risikoen for blodprop- per er lavest for p-piller af 2. generations typen. Samtidig viste forbrugsdata imidlertid, at dan- ske kvinder oftest anvendte p-piller af 3. generations typen, og at denne type p-piller oftest blev ordineret til nye brugere. Gennemgang af bivirkningsindberetninger modtaget i Sund- hedsstyrelsen viste også, at kvinderne i en del tilfælde havde flere af de kendte risikofaktorer, som kan øge risikoen for blodpropper ved anvendelse af p-piller.

Hovedkonklusionen var derfor, at 2. generations p-piller som udgangspunkt bør være første- valg, samt at lægen skal sikre undersøgelse for risikofaktorer i forbindelse med behandlingen.

Formålet med nærværende notat er at give en opfølgning med status for området siden udgi- velsen af den ovenfor nævnte rapport.

Indhold

1	Nyeste viden om p-pillers sikkerhed	3
2	Ændringer i forbrugsmønster for p-piller	4
3	Seneste bivirkningsindberetninger vedrørende p-piller	5
4	Konklusion og anbefaling	7
5	Referencer	9

1 Nyeste viden om p-pillers sikkerhed

Risikoen for at udvikle blodpropper udgør en af de væsentligste bekymringer ved brug af p-piller. Lægemiddelstyrelsens notat fra februar 2012 indeholdt en detaljeret gennemgang af den væsentligste viden på området gennemgået frem til og med 2011.

Blodpropper kan opdeles afhængig af, hvorvidt de opstår i en pulsåre (arterie) eller en returåre (vene). Den absolutte risiko for blodpropper hos yngre kvinder er generelt meget lav. Således er risikoen for venøse blodpropper 5-10 ud af 100.000 kvinder, der ikke anvender p-piller. Til sammenligning er risikoen for venøse blodpropper hos gravide kvinder 60 tilfælde per 100.000 graviditeter.

Venøse blodpropper er omkring dobbelt så hyppige som arterielle blodpropper hos kvinder indtil 30-årsalderen.

Herefter stiger risikoen for og dødeligheden ved arterielle blodpropper markant, således at disse med stigende alder kommer til at udgøre en mere betydende faktor. Arterielle blodpropper kan være forbundet med end højere dødelighed og sværere følger end venøse blodpropper.

Størstedelen af den nyeste litteratur på området omhandler venøse blodpropper, og de gennemgåede data viste, at den relative risiko for udvikling af venøse blodpropper er 2-3 gange højere ved brug af 1. og 2. generations p-piller og 4-6 gange højere ved brug af 3. eller 4. generations p-piller. Som nævnt er den absolutte risiko for venøse blodpropper dog meget lille, således at denne ændrer sig fra 5-10 tilfælde pr. 100.000 kvinder hos ikke p-pille brugere til 20 tilfælde per 100.000 kvinder ved 1. og 2. generations p-piller og 40 tilfælde per 100.000 kvinder ved 3. og 4. generations p-piller.

I juni 2012 blev der offentliggjort en artikel i New England Journal of Medicine², hvor danske forskere undersøgte risikoen for arterielle blodpropper. Den danske undersøgelse omfattede 1,6 millioner kvinder mellem 15 og 49 år, der blev fulgt i en periode på 15 år fra 1995 til 2009. Studiet viste, at risikoen for arterielle blodpropper generelt var lav, men at risikoen blev forøget ved brug af hormonel prævention med stigende indhold af østrogen. Kvinder, der brugte p-piller indeholdende en østrogen dosis på 30-40 mikrogram, havde således en risiko for arterielle blodpropper, der var 1,3 til 2,3 gange så høj som risikoen blandt ikke-brugere. Brugere af p-piller med østrogendosis på 20 mikrogram havde 0,9 til 1,7 gange højere risiko i forhold til ikke-brugere. Undersøgelsen viste, modsætninger til studier af venøse blodpropper, kun mindre forskelle med hensyn til risikoen for arterielle blodpropper ved forskellige typer af gestagen².

Sundhedsstyrelsen³ og Institut for Rationel Farmakoterapi⁴ har udsendt kommentarer i forbindelse med den nye artikel og konkluderet, at data ikke ændrer på anbefalingerne om, at p-piller af 2. generationstypen bør være førstevalg i behandlingen.

Den samme gruppe danske forskere offentliggjorde i maj 2012 en artikel i British Medical Journal⁵, hvor de havde undersøgt risikoen for venøse blodpropper for kvinder i behandling med andre typer hormonal prævention end p-piller. Nærværende rapport omfatter ikke en gennemgang af disse præventionsformer, men Sundhedsstyrelsen har udsendt en kommentar til artiklen⁶.

Institut for Rationel Farmakoterapi har i september 2012 udgivet en artikel, der giver et samlet overblik over risiko for blodpropper og kliniske anbefalinger for brug af forskellige typer hormonal prævention⁷. Artiklen er udarbejdet i samarbejde med ovennævnte danske forskergruppe.

Flere generelle artikler fra 2012 har understreget vigtigheden af konklusionerne om, at risikoen for blodpropper ved anvendelse af de nuværende p-piller på markedet i alle tilfælde er lille, og at fordelene ved p-piller i høj grad opvejer de vurderede risici^{9, 10}.

2 Ændringer i forbrugsmønstre for p-piller

Gennemgang af forbrugsmønstret i Sundhedsstyrelsens tidligere rapport viste, at forbruget af p-piller har været ret stabilt over de seneste 15 år, således at omkring 400.000 kvinder bruger p-piller hver dag.

Af rapporten fremgik det også at 3. generations-p-pillerne tegner sig for størstedelen af forbruget, samt at langt de fleste nye brugere starter på 3. generations p-piller.

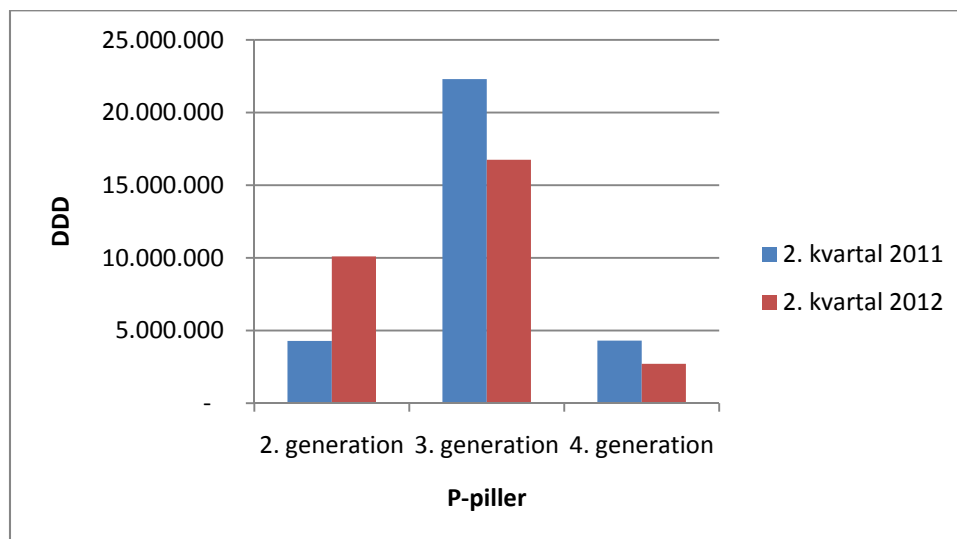
Statens Serum Institut har i september 2012 offentliggjort en [sammenligning af salget af p-piller for 2. kvartal 2011 og 2. kvartal 2012](#)⁸.

Det fremgår heraf, at der har været en stor stigning i omsætningen af 2. generations p-piller fra 2. kvartal 2011 til 2. kvartal 2012. Stigningen skyldes et større salg af bestemte af de 2. generations p-piller, der har det laveste indhold af østrogen og samtidigt er blandt de billigste.

Samtidigt med stigningen i salget af 2. generations p-piller har der været et næsten tilsvarende fald i salget af 3. + 4. generations p-piller. Næsten 20 % af det samlede salg er således flyttet fra 3. og 4. generation til 2. generation (se figur 1 herunder).

Størrelsen af ændringen tyder på, at brugere i stigende grad dels starter med 2. generations p-piller, men også at kvinder, der allerede brugte andre typer p-piller, har skiftet til 2. generation.

Figur 1 Mængdesalg af p-piller i 2. kvartal 2011 og 2. kvartal 2012 fordelt på type. Kilde: Trends i salget af apoteksforbeholdt medicin – Udviklingen i 2. kvartal 2012.



3 Seneste bivirkningsindberetninger vedrørende p-piller

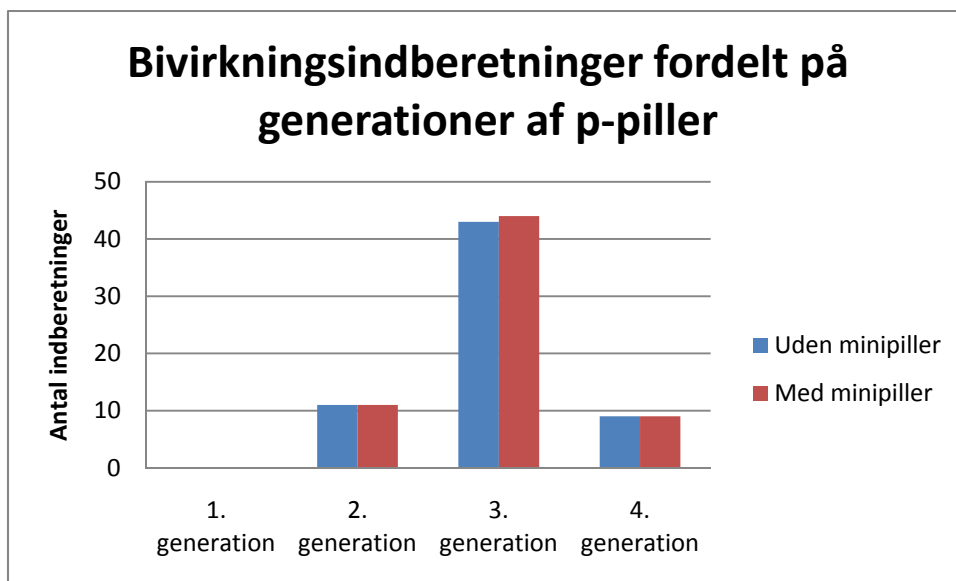
Sundhedsstyrelsen modtager løbende bivirkningsindberetninger, også angående brugen af p-piller. I det følgende præsenteres de indberetninger, hvor p-piller er anført som mistænkt lægemiddel ved en formodet bivirkning, og som vi har modtaget i perioden 1. januar 2012 til 1. september 2012.

I Sundhedsstyrelsens oprindelige rapport er mini-piller inkluderet. Minipiller indeholder gestagen, der kan klassificeres som hørende til de forskellige generationer, men da pillerne ikke indeholder østrogen, er den samlede risikoprofil anderledes, og indberetningerne er derfor udeladt i denne opdatering. Forskellen ændrer ikke på konklusioner i denne eller den tidligere rapport.

Figur 2 viser antallet af bivirkningsindberetninger vedrørende p-piller, som Sundhedsstyrelsen har modtaget i perioden. Som det fremgår, er der ikke modtaget nogen indberetninger vedrørende 1. generations p-piller i perioden, mens der er modtaget henholdsvis 11, 43 og 9 indberetninger på 2., 3. og 4. generations p-piller. Trods ændring i forbrugsmønsteret er der således stadig i 2012 modtaget langt flest indberetninger vedrørende p-piller af 3. generation. P-piller af 3. generation er imidlertid stadig de oftest anvendte. En afspejling af forbruget på antallet af

indberetninger vil samtidig først kunne ses efter et stykke tid på grund af forsinkelse mellem, hvornår en bivirkning opstår, og hvornår den modtages i sundhedsstyrelsen.

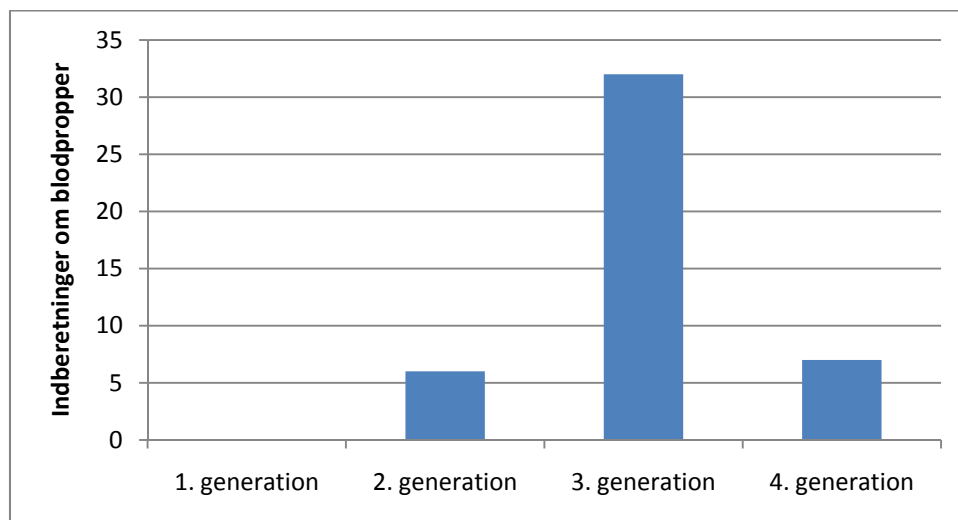
Figur 2 Bivirkningsindberetninger med p-piller anført som mistænkt lægemiddel, fordelt på generationer af p-piller. Data er præsenteret både med og uden indberetninger vedrørende mini-piller. Kilde: Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase.



En del af de bivirkningsindberetninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget i perioden 1. januar til 1. september 2012, omhandler blodpropper¹. Der er henholdsvis 6, 32 og 7 indberetninger på 2., 3. og 4. generations p-piller vedrørende blodpropper, se figur 3 nedenfor.

¹ Indberetninger vedrørende blodpropper er, som i den tidligere rapport, identificeret ud fra Standard MedDRA Queries (SMQ). SMQer er udvalgte søgekriterier, der dækker diagnoser på blodpropper såvel som symptomer, der med stor sandsynlighed kan være relateret til blodpropper. Der kan derfor være medtaget nogle såkaldte falsk positive sager, der kommer med selvom der ikke er tale om bekræftede blodpropper.

Figur 3 Indberetninger om blodpropper fordelt på p-pille generationer.



Kilde: Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase.

Af de bivirkningsindberetninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget i den dækkede periode, og som omhandler brug af p-piller, har to haft fatal udgang. Disse to dødsfald er indberettet som havende mulig sammenhæng med 3. generations p-piller.

Årsager og risikoprofil ved disse to dødsfald ændrer ikke på den oprindelige rapportens samlede vurdering.

Vurderingen er således stadig at gennemgangen af de seneste indberettede dødsfald understreger vigtigheden af en grundig udredning med undersøgelse og optagelse af anamnese inden ordination af p-piller. Den viser også, at skærpet opmærksomhed på symptomer for blodpropper, især i starten af behandlingen, er essentiel, og at ændringer i livsstil eller andre vilkår igen kan give anledning til at have særlig fokus på mulige symptomer. Det er vigtigt, at kvinderne får grundig information om, hvilke symptomer de skal være opmærksom på.

4 Konklusion og anbefaling

Siden Sundhedsstyrelsen i begyndelsen af 2012 udgav sin rapport om p-piller og risiko for blodpropper, er der blevet udgivet flere artikler om emnet fra danske forskere. Konklusionerne i de nye artikler er generelt i overensstemmelse med den tidligere viden og ændrer ikke på rapportens konklusion om, at p-piller af 2. generationstypen generelt bør være første valg.

De nyeste opgørelser over forbruget af p-piller fra perioden siden rapporten blev offentliggjort viser tydeligt, at der er sket en ændring i forbrugsmønsteret i 2012. Således er der sket en betydelig stigning i forbruget af 2. generations p-piller sammenlignet med et tilsvarende fald i forbruget af 3. og 4. generations p-piller. Ændringerne viser, at de seneste anbefalinger er blevet fulgt af læger og patienter.

Sundhedsstyrelsen har også i 2012 modtaget indberetninger om bivirkninger, herunder blodpropper, hos kvinder i behandling med p-piller. Det største antal er modtaget for 3. generations p-piller. Læger og patienter skal fortsat sikre, at der foretages relevante undersøgelser og optage anamnese før opstart på brug af p-piller, samt være opmærksomme på symptomer på blodpropper under behandlingen.

På baggrund af gennemgangen af de nyeste data for brug af p-piller og risiko for blodpropper sammenholdt med den tidligere rapport anbefaler Sundhedsstyrelsen således:

- 2. generations p-piller bør som udgangspunkt være førstevalg
- For kvinder, som uproblematisk har anvendt 3. eller 4. generations p-piller gennem længere tid, bør fordele og risici afvejes for den enkelte kvinde. Det bør i alle tilfælde sikres, at nedenstående forsigtighedsregler fortsat er opfyldt
- Før start på p-piller bør lægen:
 - o Indhente en komplet personlig og familiemæssig anamnese for at identificere risikofaktorer for blandt andet blodpropper
 - o Måle blodtrykket og foretage en helbredsundersøgelse, i henhold til kontraindikationer og advarsler beskrevet i produktresuméet
 - o Informere om risikoen for blodpropper og de tidlige symptomer herpå, herunder forskelle i risiko mellem forskellige generationer af p-piller
- Der bør løbende ske opfølgning, især i starten af behandlingen, hvor risikoen er størst, og ved præparatskift og i øvrigt i henhold til gældende lægefaglige vejledninger
- I tilfælde hvor p-piller anvendes til andre indikationer end udelukkende svangerskabsforebyggelse, skal et eventuelt skift af præparat vurderes individuelt, for at sikre fortsat optimal behandling af den underliggende sygdom

Sundhedsstyrelsen vil også fremover overvåge nye data om sikkerheden ved brug af p-piller og informere om herom.

5 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen, [P-piller: Forbrug og risiko for blodpropper](#), 15. februar 2012.
2. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med. 2012 Jun 14; 366(24):2257-66.
3. Sundhedsstyrelsen, [Lavt østrogenindhold i p-piller reducerer risiko for blodpropper](#), nyhed 14. juni 2012.
4. Institut for Rationel Farmakoterapi, [Risiko for stroke og AMI ved hormonal kontraception](#), nyhed 22. juni 2012
5. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ. 2012 May 10;344:e2990.
6. Sundhedsstyrelsen, [Risiko for blodpropper ved brug af hormonal prævention](#), nyhed 11. maj 2012.
7. Øjvind Lidegaard, Hormonel kontraception og tromboemboliske aspekter, Rationel Farmakoterapi, nr.7, september 2012.
8. Statens Serum Institut, Trends i salget af apoteksforbeholdt medicin – Udviklingen i 2. kvartal 2012, september 2012
9. Petitti DB. [Hormonal contraceptives and arterial thrombosis--not risk-free but safe enough](#). N Engl J Med. 2012 Jun 14;366(24):2316-8.
10. Raymond EG, Burke AE, Espey E. [Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: putting the risks into perspective](#). Obstet Gynecol. 2012 May;119(5):1039-44.