

Yasmin indebærer ikke større risiko for venøs trombose end de p-piller, som i forvejen dominerede det danske marked for p-piller

Konsensus efter debatmøde i Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

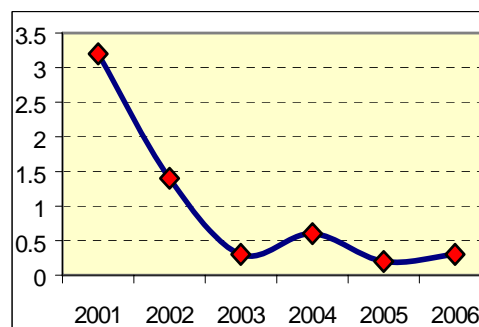
P-pillen Yasmin[®], der indeholder det nyudviklede gestagen drospirenon, blev introduceret i Danmark i 2001. Søndag d. 3. juni d.å. bragte TV2 programmet Dags Dato et længere indslag om p-pillen. Programmet hævdede, at denne p-pille indebærer en større risiko for venøs trombose end andre p-piller. Dokumentationen for denne påstand var følgende tre forhold:

1. Der er i perioden 2001-2006 indberettet flere tilfælde af venøse blodpropper til lægemiddelstyrelsen blandt kvinder som anvender Yasmin (18 ud af 91 indberettede tilfælde eller 20% af indberettede blodpropper), end deres markedsandel (som var 11% i gennemsnit i perioden) burde berettigede til.
2. Den hollandske professor Frits Rosendaal har gennemført studier, som skulle dokumentere, at Yasmin påvirker koagulationssystemet på en måde, så man må formode at de indebærer en større risiko for venøs trombose end andre p-piller.
3. En overlæge fra medicinsk afdeling på Sydvestjysk Sygehus i Esbjerg har fået indlagt nogle kvinder med blodprop, som havde anvendt Yasmin, og kan ikke se nogen anden fornuftig grund til disse end brugen af Yasmin.

Vedrørende indberetninger til lægemiddelstyrelsen

Gennem perioden 2001-2006 blev følgende tromboemboliske komplikationer indberettet for Yasmin: (VTE= venøs tromboemboli, CTA = cerebrale tromboemboliske attacker)

	Antal tromboser	VTE	CTA	VTE pr. 10,000 Yasmin-years
2001	3	3	0	3,2
2002	7	4	3	1,4
2003	1	1	0	0,3
2004	3	3	0	0,6
2005	2	1	1	0,2
2006	3	2	1	0,3



Det fremgår, at der for Yasmin gælder samme trend som for andre p-piller. Når de er nye er opmærksomheden på at indberette højere end for de ældre produkter (selv om det principielt ikke burde være sådan).

Da Yasmin er den nyeste p-pille på markedet, er der derfor ikke noget overraskende i, at denne p-pille hyppigere er blevet indberettet end andre p-pilletyper.

Det betyder i praksis, at disse indberetninger ikke kan anvendes som evidens vurdering af risikoen ved Yasmin i forhold til andre p-piller hvad angår forekomsten af venøs trombose.

Frits Rosendaal

Publicerede i 2004 sammen med hollandsk gruppe et letter¹, hvor de havde undersøgt indflydelsen af p-piller med hhv drospirenon og andre gestagentyper ved en global protein C sensitivity test (nAPCsr), som er en ud af adskillige biomarkører for protrombotiske forandringer under p-pilleindtagelse, og dermed korreleret til risikoen for VTE. Undersøgelsen er foretaget som en tværsnitvurdering af igangværende p-pille brugere. Der foreligger således ingen baseline-vurdering af nAPCsr hos de enkelte deltagere. Et cross-over design med skift fra drospirenon til levonorgestrel og vice versa hos en del af deltagerne kompenserer i nogen grad for dette.

Undersøgelsen viste, at drospirenon indebar samme ændringer som p-piller med gestagenerne desogestrel og gestoden (altså 3. generations p-piller). Denne undersøgelse tyder derfor på, at Yasmin indebærer samme risiko for tromboemboliske komplikationer som 3. generationsp-piller.

Der er derfor ikke belæg for at hævde, at Yasmin skulle indebære en større risiko for venøs trombose end de p-piller, som i forvejen dominerede det danske marked. Tværtimod tyder også Rosendaals egen undersøgelse på samme risiko.

Udmeldingen fra medicinsk afdeling på Sydvestjysk Sygehus i Esbjerg.

Når en ung kvinde indlægges med en blodprop, spørger man uvilkårligt sig selv, hvad årsagen kunne være til denne. Det er imidlertid afgørende vigtigt at erindre sig, at selv om der ikke var den fjerneste forbindelse mellem brug af p-piller og blodpropper, ville 60% af alle yngre blodproppatienter anvende p-piller, for det gør 60% af kvinder i de yngre fertile aldersgrupper.

Der fandtes også blodpropper blandt yngre kvinder før p-pillerne kom på markedet, ligesom de forekommer blandt yngre mænd, som sædvanligvis ikke anvender p-piller.

Det er fristende at tro, at en kendt eksposition for et lægemiddel er ansvarlig for en given blodprop. Den videnskabelige tyngde i argumentet: *"Hvad skulle det ellers være"* gør imidlertid ikke noget stort indtryk ud fra et epidemiologisk synspunkt.

Vi kan samlet konstatere, at de argumenter, TV-2 fremførte, ikke står for en nærmere analyse. Tværtimod tyder en række iagttagelser, incl. de af TV-2 frembragte på, at risikoen ved anvendelse af Yasmin svarer til risikoen ved de p-piller, som i forvejen dominerede det danske marked, da Yasmin blev introduceret.

Ud over den (manglende) dokumentation som TV2 har fremlagt, tyder en række andre iagttagelser også på, at risikoen for venøs trombose ved brug af Yasmin ligger på linje med risikoen ved brug af andre p-piller.

Andre studier

Der er gennemført et fase-IV (post marketing) studie i overensstemmelse med krav og rekommandationer, der i dag eksisterer fra den Europæiske Lægemiddelstyrelse (EMA) vedrørende undersøgelses-programmer for safety monitoring af bivirkninger inklusiv VTE ved brug af nye typer af p-piller. Dette såkaldte EURAS-studie² omfatter 142.475 kvindeår på p-piller og 118 tilfælde af VTE. Risikoen pr. 10.000 brugerår var 9,1 for Yasmin, 8,0 for 2. generations p-piller og 9,9 for andre (hovedsageligt 3. generations) p-piller. Efter justering for alder var risikoen ved brug af Yasmin 1,0 sammenlignet med risikoen ved 2. generations p-piller, og ca. 4 gange højere end blandt kvinder, som ikke anvendte p-piller, altså en risiko som svarer til risikoen ved brug af 3. generations p-piller.

Pearce et al gennemførte et ukontrolleret kohortestudie baseret på indberetninger fra praktiserende læger vedrørende bivirkninger blandt brugere af p-pillen Yasmin³. Kun halvdelen af de inviterede praktiserende læger responderede på forespørgslen, og de rapporterede om tilsammen 13 tilfælde af VTE inden for 9.482 Yasmin-brugerår eller 13,7 per 10.000 brugerår. Der er ingen kontrolgruppe, og de praktiserende læger, som har oplevet en tromboembolisk episode blandt deres Yasmin brugere, kan meget vel have været mere tilbøjelige til at indberette end de, som ikke havde. Derfor kan dette studie ikke tillægges nogen stor videnskabelig vægt.

Der er fundet en korrelation mellem risikoen for udvikling af VTE og graden med hvilken en p-pille øger det kønshormonbindende globulin (SHBG)⁴. Yasmin er i test vedrørende deres indflydelse på SHBG dokumenteret at indebære samme stigning som 3. generations p-piller.

Endelig har der ikke kunne påvises hæmokoncentration blandt brugere af Yasmin, til trods for, at de har en vis diuretisk effekt.

Samlet vurdering.

Den samlede videnskabelige evidens peger på, at risikoen for VTE ved brug af Yasmin svarer til risikoen ved brug af de p-piller, som dominerede det danske marked, da Yasmin blev introduceret. Der foreligger derfor i dag ikke nogen valid begrundelse for at advare mod brugen af Yasmin i forhold til andre p-piller.

Referencer

1. Vliet HAAMV, Winkel TA, Noort I, Rosing J, Rosendaal FR. Prothrombotic changes in users of combined oral contraceptives containing drospirenone and cyproterone acetate. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2060-2.
2. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.
3. Pearce HM, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the prescription event monitoring study of Yasmin. *Br J Clin Pharm* 2005; 60: 98-102.
4. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?: A discussion based on recent recommendations from the European agency for evaluation of medicinal products regarding third generation oral contraceptive pills. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81, 482-90.

København 15. juni 2007

DSOG's bestyrelse ved

Helle Meinertz, Thue Bryndorf, Thea Lousen, Berit Mosgaard, Susanne Cristau, Kathrine Birch, Jan Pelle og Morten Lebech.

DSOG's guidelinegruppe ved

Margit Dueholm, Kresten Rubeck Petersen, Sven O. Skouby, Erik Fangel Poulsen, Peter Helm og Øjvind Lidegaard.