

Yasmin og venøs trombose

P-pillen Yasmin[®], der indeholder det nyudviklede gestagen, drospirenon, blev introduceret i Danmark i 2001. Søndag d. 3. juni 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 berettig 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:

	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 APC 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 tværsnittsvurdering 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.

Udtrykt på anden vis: Der fandtes også blodpropper blandt yngre kvinder før p-pillerne kom på markedet. Dengang blev de kaldt idiopatiske.

Det 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 en epidemiologisk statistisk betragtning

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.

Indebærer Yasmin en større risiko for blodpropper?

Selv om TV-2's dokumentation virker underlødige og uberettiget, kunne det så alligevel tænkes, at Yasmin indebar en større risiko for venøse blodpropper?

Svaret er, at det kunne det godt, men at ingen af de videnskabelige data, som hidtil er fremlagt, tyder på dette. Når man principielt kunne forestille sig dette, skyldes det dels, at drospirenon har en antiøstrogen effekt og at den antiøstrogene effekt udtrykt ved ændringen i det kønshormonbindende globulin (SHBG) har været fremført som associeret til DVT risikoen². De ændringer i SHBG som har været påvist svarer imidlertid til ændringerne ved brug af 3. generations p-piller. Dels virker drospirenon diuretisk, og dermed opkoncentreres blodet en smule. Opkoncentreret blod har – alt andet lige – en øget tilbøjelighed til at danne blodpropper. Foreløbig har målbare ændringer i hæmokcentration og elektrolytforhold imidlertid ikke kunnet konstateres.

Dette er teoretiske betragtninger, som ikke behøver at have nogen betydning i praksis. Igangværende nationale danske undersøgelser vil inden for de næste seks måneder give os den første store kontrollerede undersøgelse over risikoen for VTE ved brug af Yasmin og andre p-piller samt blandt raske kontroller.

Indtil der foreligger valide data, som dokumenterer, at der er en højere risiko for VTE ved brug af Yasmin end ved brug af andre p-piller, er der ikke noget berettiget grundlag for at advare imod Yasmin.

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. 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 11. juni 2007

Margit Dueholm, Helle Meinertz, Kresten Rubeck Petersen, Sven O. Skouby, Øjvind Lidgaard.