

Oppgåve på profesjonsstudiet i medisin for Ragnhild Stave, kull H05

**Bruk av hormonelle antikonseptiva og risiko for tromboemboliske hendinger**

Rettleiarar: Dr. Per Morten Sandset og Dr. Anette Løken Eilertsen



## Innhold:

Innholdsliste .....	s 2-3
Abstract .....	s 4
1: Introduksjon .....	s 5-13
1.1: Hormonelle antikonseptiva .....	s 5-7
1.1.1: Kardiovaskulære biverknader ved nytte av hormonelle antikonseptiva .....	s 6
1.2: Koagulasjonsprosessen .....	s 7-9
1.2.1: Hemostase .....	s 7
1.2.2: Fibrinolyse .....	s 8
1.2.3. Fysiologiske inhibitorar .....	s 8-9
1.2.3.1: Tissue factor pathway inhibitor; TFPI.	
1.2.3.2: Protein C/Protein S-systemet; PC/PS.	
1.2.3.3: Antitrombinsystemet; AT.	
1.2.3.4: Trombin activable fibrinolysis inhibitor; TAFI.	
1.2.3.5: Plasminogen activator inhibitor type 1; PAI-1.	
1.3: Trombose .....	s 10-13
1.3. 1: Risikofaktorar .....	s 10-13
1.3.1.1: Genetiske risikofaktorar for trombose.	
1.3.1.2: Miljømessige, erverva risikofaktorar for trombose.	
1.3.1.3: Risiko ved nytte av orale antikonseptiva.	
2: Hovuddel .....	s 14-22
2.1: Innleiing .....	s 14
2.2: Materiale og metode .....	s 14-16
2.2.1: Litteratursøk .....	s 14
2.2.2: Populasjon .....	s 15
2.2.3: Datainnhenting .....	s 15
2.2.4: Statistikk .....	s 15
2.3: Resultat .....	s 16-19
2.4: Diskusjon .....	s 19
2.4.1: Funn i denne studia .....	s 19
2.4.2: Funn i andre studiar .....	s 20

2.4.3: Mogelege feilkjelder for denne studia .....	s 21
2.5: Konklusjon .....	s 21
2.6: Acknowledgements .....	s 22
3: Mine kjelder .....	s 23-24
4: Appendix .....	s 25-27

## **Abstract**

### **Background:**

The use of hormone containing contraceptivas gives an increased risk of thromboembolic events, both arterial and venous. In this study we have considered if the different types of contraceptive preparations, which differ in hormone amount and type of progestin, also differ in the amount in which they increase the risk for thromboembolic events.

### **Methods:**

The population in this study is the number of women in Norway who used hormone containing contraceptiva from 01.01.1999 to 31.12.2007. This number has been set equal to the number of sold doses pr. day (DDD/d) for the same period of time. The included contraceptivas are all the preparations in ATC-group G03A and the ATC-group G03HB01. The side effects that have been included are the ones with thromboembolic diagnoses. From these numbers of sold preparations and reported thromboembolic events we have estimated a risk ratio for a venous or an arterial thromboembolic event when using each of the preparations, and then we have compared the risk ratios for each of the preparations by estimating a rate ratio.

### **Results / Conclusions:**

The use of contraceptive preparations that only contain progestin shows a lower risk of both venous and arterial thromboembolic events, compared to the use of combined orale contraceptivas. For both the venous and arterial thromboembolic events the 2.generation preparations, containing estradiol and levonorgestrel, show the lowest risk of the combinationpills. The use of 2.generation pills is seen with a lower risk of thromboembolic events than the use of 3.generation combinationpills or the combinationpill Yasmin.

# 1: INTRODUKSJON:

## 1.1: Hormonelle antikseptiva:

Det finns svært mange typar prevensjonsmiddel på marknaden i dag. Vi kan dele hormonelle antikseptiva inn i to grupper(1). Den fyrste er kombinasjonspreparata som inneheld både ein østrogenkomponent og ein gestagenkomponent. Den andre gruppa er reine gestagenpreparat.

Kombinasjonspreparata består av kombinasjonspiller (p-piller), vaginalring (p-ring) og depotplaster (p-plaster) (2). Den fyrste p-pilla vart lansert i 1959 (3), og kom til Noreg i 1963 (2). Østrogenekomponenten er etinylestradiol i alle dei ulike kombinasjonspreparata som er i bruk i dag, men mengda av dette verkestoffet varierer mellom dei ulike. Nyleg vart eit nytt verkestoff, østradiolvalerat, lansert, og dette vil me seinare kunne finne som østrogenbestanddel i nye kombinasjonspiller (4). Progesteronkomponenten er derimot ulik i dei preparata vi har, og dei ulike preparata vert delt inn i generasjonar etter progesteronkomponenten. Vi inndelar kombinasjonspreparata slik: (5), (6)

Preparatgr.:	Navn (ATC-kode):	Østrogenkomponent:	Gestagenkomponent:	På marknaden i 2007:
1. generasjon p-piller:		Etinyløstradiol >50 mikrogram	Lynestreol	Nei, tatt vekk før 1999.
2. generasjon p-piller:	Loette (G03A A07)	Etinyløstradiol 20 mikrogram	Levonorgestrel 100 mikrogram	Ja
	Microgynon (G03A A07)	Etinyløstradiol 30 mikrogram	Levonorgestrel 150 mikrogram	Ja
	Trionetta (G03A B03)	Etinyløstradiol 30-40 mikrogram	Levonorgestrel 50-125 mikrogram	Nei, ut i 2007
	Trinordiol (G03A B03)	Etinyløstradiol 30-40 mikrogram	Levonorgestrel 50-125 mikrogram	Nei, ut i 2006
3. generasjon p-piller:	Mercilon (G03A A09)	Etinyløstradiol 20 mikrogram	Desogestrel 150 mikrogram	Ja
	Marvelon (G03A A09)	Etinyløstradiol 30 mikrogram	Desogestrel 150 mikrogram	Ja
4. generasjon p-piller:	Yasmin (G03A A12)	Etinyløstradiol 30 mikrogram	Drospirenon 3 milligram	Ja (frå 2001)
Andre p-piller:	Diane (G03H B01)	Etinyløstradiol 35 mikrogram	Cyproteronacetat 2 milligram	Ja
	Synfase (G03A B04)	Etinyløstradiol 35 mikrogram	Noretisterone 0,5-1 milligram	Ja
P-ring:	NuvaRing (G02B B01)	Etinyløstradiol 15 mikrogram pr. 24t	Etonogestrel 120 mikrogram pr. 24t	Ja
P-plaster:	Evra (G03A A13)	Etinylestradiol 20 mikrogram pr. 24t	Norelgestromin 150 mikrogram pr. 24t	Ja

**Tabell 1: Oversikt over dei ulike kombinasjonspreparata.**

Gestagenpreparata utgjerast av gestagenpiller (minipiller), implantat (hormonspiral og p-stav) og injeksjonar (p-sprøyte) (2). Den fyrste minipilla vart lansert i Noreg i 1971. Typen og mengda gestagen varierer mellom dei ulike preparata. Dei reine gestagenpreparata delast inn slik (5) (6):

Preparatgruppe:	Navn (ATC-kode):	Gestagenkomponent:	På marknaden i 2007:
Minipiller:	Concludag (G03A C01)	Noretisteron 0,35 milligram	Ja
	Cerazette (G03A C09)	Desogestrel 75 mikrogram	Ja
Hormonspiral:	Levonova (G03A C03)	Levonorgestrel 20 mikrogram pr. 24t	Ja
P-stav:	Jadelle (G03A C03)	Levonorgestrel 75 milligram	Ja
	Implanon (G03A C08)	Etonogestrel 68 milligram	Ja
P-sprøyte:	Depo-Provera (G03A C06)	Medroksyprogesteron 150 milligram pr. ml	Ja

**Tabell 2: Oversikt over dei ulike gestagenpreparata.**

For kombinasjonspreparata baserast den antikonseptive verknaden hovudsakeleg på hemming av ovulasjonen (2). Dette utøvast ved at hormona i preparatet verkar hemmande på hypothalamus sin produksjon av gonadotropinregulerande hormon (GnRH). Redusert sekresjon av GnRH vil vidare redusere produksjon av hormona som krevjast for normal folikkelmogning og ovulasjon; folikkelstimulerande hormon (FSH) og luteiniserande hormon (LH). Låge nivå av FSH og LH vil i sin tur altså føre til at ovulasjon ikkje finn stad. I tillegg har gestagenkomponenten verknad på endometriet og cervixsekretet. Mucus i cervix vert meir viskøst, og då mindre permeabelt for spermia. Endometriet endrast slik at betingelsane for implantasjon av eit eventuelt befrukta egg er ugunstige. Dei reine gestagenpreparata baserer seg på gestagenet si antikonseptive effekt åleine. For at gestagenet skal ha ei anovulatorisk effekt åleine krevjast høge dosar (5), og ved bruk av minipiller er difor ikkje ovulasjonshindring den primære antikonseptive effekten. Her baserer ein seg heller hovudsakleg på dei direkte effektane av gestagenet på cervixsekretet og endometriet, som er tilstades med same effektivitet også ved lågare gestagendosar.

### **1.1.1: Kardiovaskulære biverknader ved nytte av hormonelle antikonseptiva:**

Verkestoffa i hormonelle antikonseptiva påverkar det kardiovaskulære system, og gjev ei auke i risiko for trombedanning. Østrogenet påverkar koagulasjonen ved å auke nivået av prokoagulante faktorar VII, IX, X, XII og XIII, og ved å senke nivået av dei antikoagulante faktorane protein S og antitrombin. I tillegg ser vi eit auka nivå av TAFI (trombin activable fibrinolysis inhibirtor) som hemmar aktivitet av dei fibrinolytiske faktorane, ved bruk av hormonelle antikonseptiva (7). Endringane som skjer er små,

og heldt seg i regelen innanfor grensa for normalverdiar. Likevel ser ein at dei små endringane alle dreg i same retning; ein ubalanse mellom prokoagulante og antikoagulante prosessar i prokoagulant favør (8). Det er også haldepunkt for at gestagenet verkar inn på lipoproteinprofilen i blodet, og gjev eit skift i aterogen retning; LDL-kolesterol aukar jamført med HDL-kolesterol ved bruk av gestagenhaldige preparat (2).

I tillegg til påverknad av koagulasjonssystemet kan ein og sjå blodtrykksstigning som ein biverknad til bruk av hormonelle antikonseptiva(2). Ved blodtrykksstigning vil risikoen for trombedanning auke sekundært. Særleg gjeld dette arterielle tromber. Det er ikkje kjend kva som gjev denne auka i blodtrykk, men ein meiner gestagenkomponenten eller eventuelt gestagen-østradiolkombinasjonen bidreg til dette (2).

## **1.2: Koagulasjonsprosessen:**

### **1.2.1: Hemostase:**

Hemostase beskriv den biologiske prosessen som er ansvarleg for å oppretthalde normal blodstraum og å unngå bløding ved karskade. Denne prosessen involverar eigenskapar hjå karveggen, trombocytane og koagulasjonsfaktorane (9).

Når det oppstår ei skade i karveggen er den fyrste forsvarsmekanismen lokal vasokonstriksjon for å redusere blodgjennomstrøyminga og farten på blodstraumen i det skadde karet (10). Dernest startar det andre trinnet i hemostasen, danninga av ein plateplugg. Det fyrste som skjer er trombocytadhesjon. Trombocytane i blodbanen har glykoprotein Ib/V/IX-reseptor som kan binde til blant anna kollagen og von Willebrand faktor i det subendoteliale laget. Når det skjer ei karveggskade vil kollagen og von Willebrand faktor blottleggjast, og trombocytane kan adherere til karveggen ved å lage ei binding her. Adhesjonsprosessen fører til uttrykk av eit nytt sett glykoproteinreseptorar (IIb/IIIa) på trombocytane som både kan binde von Willbrand faktor og fibrinogen. Dette muliggjer trombocyttaggregasjon som er andre ledd i danning av ein plateplugg. Kvart fibrinmolekyl vært bunde til to trombocytar, og festar slik trombocytane saman; vi får eit aggregat av trombocytar - ein plateplugg.

Ved platepluggdanninga aktiverast trombocytane. Dei skil då ut ADP og ei rekkje andre stoff som aktiverar inaktive trombocytar og sett i gong koagulasjonssystemet. Dette er tredje ledd i hemostasemekanismen. Under trombocytaktiveringa skjer det ei dislokering i lipidmembranen deira, og resultatet er at membranen no fungerer som ei katalytisk overflate som koagulasjonsfaktorane har sterk affinitet til. Sjølve koagulasjonsprosessen finn stad på denne overflata (10).

Koagulasjonsreaksjonen er ein kompleks kaskadereaksjon der målet er å få danna trombin

som kan forsterke platepluggen ytterligere ved å omdanne fibrinogenet mellom trombocytane til fibrin. Dei ulike koagulasjonsfaktorane opptre som inaktive zymogen i blodbanen. Desse vil aktiverast til serinproteasar ved påverknad av andre, allereie aktiverte koagulasjonsfaktorar. Dei ulike prosessane ender opp i ein felles reaksjonsveg der resultatet er danning av trombin. Aktivering av koagulasjonssystemet er avhengig av ein koagulasjonsfaktor, vevstromboplastin (TF; tissue factor), som ikkje finns i blodbanen, men som er ein integrert del av cellemembranen til ei rekkje bindevevsceller, inkludert fibroblastar, i ytre del av karveggen og ekstravaskulært. Dette systemet initierast altså ved karveggskaade fordi TF då kjem i kontakt med dei inaktive koagulasjonsfaktorane i blodbanen. Kaskaden med aktivering av dei ulike koagulasjonsfaktorane i koagulasjonssystemet vert sett i gang, og det vert danna trombin. Dette kallast **initieringsfasen** av koagulasjonsreaksjonen (9). Trombinet som vert danna i initieringsfasen vil vidare aktivere fleire av zymogena i koagulasjonssystemet. Dette kallast **amplifiseringsfasen** i koagulasjonsreaksjonen. Vidare skjer stadig auka aktivering av heile koagulasjonssystemet fordi stadig fleire faktorar er aktiverte, og resultatet blir at vi får danna mykje trombin. Dette kallast **propageringsfasen** i koagulasjonsreaksjonen. Trombinet omdannar fibrinogen som er bunde mellom dei aggregerte trombocytane til fibrin slik at dei aggregerte trombocytane bindas endå tettare i hop. Platepluggen vert ytterlegare forsterka ved at fibrinstabiliserande faktor (FXIII) induserer peptidbindingar mellom fibrinmolekyla.

### 1.2.2: Fibrinolyse:

Fibrinolyse definerast som: "Oppløysing av fibrin- eller blodlevrer" (11).

Når koagulasjonsprosessen vert aktivert skjer det samstundes ei aktivering av det fibrinolytiske system. Dette systemet består av ei rekkje enzym som er ansvarleg for nedbryting av fibrinet som heldt platepluggen i hop (9). Fibrinolyseprosessen fungerer som ein slags tryggingmekanisme for å sikre at hemostasen berre gjev reparasjon av karskaden, og ikkje tilstopping av karet; ei motvekt til hemostasen i balansen mellom bløding og trombose. Fibrinolysen stimulerast ved at tissue-plasminogenaktivator (tPA) vert skild ut frå endotelet etter strekk av karendotelet i det skadde karområdet når det hemostatisk koagelet vert danna. tPA omdannar plasminogen, som finns i sirkulasjonen til plasmin, og dette enzymet løyser opp koagelet ved å bryte ned fibrinet som bind trombocytane. Resultatet er at sirkulasjonen vert gjenoppretta.

### 1.2.3: Fysiologiske inhibitorar:

I tillegg til mekanismane i hemostasen og fibrinolysen har vi fysiologiske koagulasjonsinhibitorar og fibrinolyseinhibitorar som også deltek i å oppretthalde balansen i koagulasjonssystemet mellom hemostase og fibrinolyse (10). Dette er naturlege reguleringsmekanismer for å unngå trombose.



#### **1.2.3.1: Tissuefactor pathway inhibitor; TFPI:**

TFPI inhiberer det ytre koagulasjonssystemet. TFPI vert frigjeven til blodbanen etter syntese i trombocytter og endotelceller. Der dannar faktoren kompleks med aktivert FX. Vidare dannar dette komplekset eit inaktivt kompleks med TF/FVII, og ytre koagulasjonssystem vert hemma (10).

#### **1.2.3.2: Protein C / Protein S – systemet (PC/PS):**

Trombinet som vert danna under koagulasjonsreaksjonen har både protrombotiske og antitrombotiske eigenskapar. Trombinet forsterkar platepluggen ved å omdanne fibrinogen til fibrin, og er då protrombotisk. I tillegg kan trombin binde seg til trombomodulin, eit molekyl som sit i overflata av endotelet. Denne bindinga fører til danning av eit trombin-trombomodulin kompleks som kan aktivere PC som finnast i blodbanen. Aktivert PC vil deretter binde seg til kofaktoren PS, og saman vil dei proteolysera, og då inaktivere, FV og FVIII. Denne koagulasjonsinhibitoren hemmar det indre koagulasjonssystemet (10).

#### **1.2.3.3: Antitrombinsystemet (AT):**

Antitrombin er ein serinproteaseinhibitor som kan hemme koagulasjonsprosessen ved å binde seg til og inaktivere trombin; endeproduktet i den felles reaksjonsvegen for det ytre og det indre koagulasjonssystemet. I utgangspunktet har ikkje AT stor affinitet for trombinet, men ved binding av AT til heparansulfat, som finnast på luminaloverflata i blodkar, eller til heparin skjer det ei konformasjonsending i AT-molekylet, slik at det får eit bindingssete med stor affinitet for trombin. Ved binding inaktiveras trombinet, og koagulasjonsprosessen hemmast (10).

#### **1.2.3.4: Trombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI):**

Trombin-trombomodulinkomplekset aktiverer ikkje berre PC, men også prokarboksypeptidasen TAFI (9). Aktivert TAFI inhiberer det fibrinolytiske system ved å spalte av aminosyra lysen som sit i den N-terminale enden av fibrinmolekyla. Dette er bindingssete til tPA og plasmin. Såleis får ikkje desse enzyma bunde seg fast i sine seter, og dei kan ikkje initiere den fibrinolytiske aktiviteten. Den fibrinolytiske aktiviteten vert hemma.

#### **1.2.3.5: Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1):**

PAI-1 er også ein fysiologisk hemmar av fibrinolysen. Den verkar ved å hemme aktiviteten til tPA, slik at plasminogen ikkje vert omgjort til plasmin (9). Resultatet blir at fibrinet ikkje vert brote ned. Det er fleire celler som produserer PAI-1, og molekylet vert frigjort ved stimulering av cellene - blant anna av trombin.

### **1.3: Trombose:**

Trombose definerast som: "Levring av blod i årene, eller danning og framvekst av ein trombe – blodpropp- i ei åre eller i hjartet" (11).

Danning av ei trombe er eit resultat av ein ubalanse mellom prokoagulante, antikoagulante og fibrinolytiske faktorar i blodet (3). Trombose kan skje både i vener og arteriar.

Arterielle tromber gjev oftast akutte sjukdomsbilete i form av blant anna akutte myokardielle infarkt (AMI) eller apoplexia cerebri. Patogenesa bak arterielle tromber er oftast eit resultat av aterosklerotiske endringar i karveggen med ein kronisk ateroskleroseutvikling og trombedanning ved plakkruptur, men kan og oppstå ved plutslege endringar, som ved skade i ein frisk karvegg.

Venøse tromber dannast ikkje ut frå ei endring av karveggen over lang tid, men meir plutsleg ved nærver av ulike risikofaktorar. Lokalisasjonen for venøse tromber er oftast dei djupe venene i leggen (DVT, djup vene trombose), og slike tromber er ikkje farlige i seg sjølv, men dei kan losne og fylgje blodstraumen til lungene (lungeemboli, LE). I tillegg kan dei gje plagsame etterverknader i form av posttrombotisk syndrom i underekstremitetane etter DVT. Dette er ein inflammasjonstilstand i karveggen (11), og ein ser det hjå 20 % av pasientane med DVT (3). Venøse tromber er altså ein akutt utvikla sjukdom, men med meir langvarige, kanskje kroniske, komplikasjonar.

#### **1.3.1: Risikofaktorar:**

Virchows triade gjev ei oppsummering av etiologien bak trombosen (3):

- 1) Endringar i karveggen.
- 2) Endringar i blodstraumen.
- 3) Endringar i blodkomposisjonen.

Endringar i karveggen gjeld serleg for danning av arterielle tromber. Særskilde risikofaktorar for utvikling av patologiske aterosklerotiske karveggsforandringar er dei typiske kardiovaskulære risikofaktorane, som røyking, overvekt, hypertensjon, hyperlipidemi og diabetes mellitus. Stase har svært liten betydning for arteriell trombose, då trykket i desse kara er høgt og farten på blodstraumen er stor. Endringar i blodstraumen i form av tendens til turbulent framfor laminær blodstraum vil derimot auke risikoen for arterielle tromber. Eit døme på dette er den turbulensen atrieflimmer skapar i blodstraumen i hjartet, og den auka risikoen ein ser for AMI og apoplexia cerebri i samband med dette (12). Endringar i blodkomposisjonen har ein viss innverknad på arteriell trombedanning, ein ser blant anna færre AMI-hendingar hjå hemofilipasientar, men sett under eitt har dei fleste trombofilitilstandane størst betydning for utvikling av venøse tromber.

Venøs trombose finn oftast sin årsak i stase og hyperkoagulabilitet (3). Stase ser ein særleg ved sengeleie på grunn av sjukdom, under svangerskap og ved lange flyreiser. Hyperkoaguable tilstander i blodet kan være genetisk, og ein ser då ofte ei familiær opphoping. I tillegg kan ein få ein slik tilstand i blodet ved røyking, bruk av hormonelle antikonseptiva og ved ulike sjukdommar, til dømes cancersjukdom og systemisk lupus erythematosus . Endringar i karveggen ser ein lite av i venøse kar, det einaste er øydelegging av veneklaffane som vil bidra til stase av blodet, og dermed auka tromboserisiko.

#### **1.3.1.1: Genetiske risikofaktorar for trombose:**

Ein medfødt mangel på naturlege koagulasjonsinhibitorar gjev auka tromboserisiko. Mangel på antitrombin, protein C eller protein S finn vi hjå <1 % av befolkninga. Hjå heterozygote ser vi ei 10-50 dobling av risikoen for trombosehendingar, størst risiko ved antitrombinmangel. Hjå homozygote ser vi ein livstruande trombosedens (purpura fulminans) kort tid etter fødselen (3).

Andre genetiske mutasjonar som gjev auka tromboserisiko er mutasjonar i dei protrombotiske faktorane slik at dei ikkje kan hemmast av dei fysiologiske koagulasjonsinhibitorane. Den vanligaste er FV-Leiden mutasjonen, som har ein prevalens av bærare blant kaukasiarar på om lag 5 % - i Noreg finn vi mutasjonen hjå om lag 8% av befolkninga. Denne mutasjonen leier til eit bytte frå aminosyra arginin til aminosyra glutamin i posisjon 506 på det mature FV-molekylet. Dette er ein av tre stader der aktivert FV spaltast og inaktiverast av aktivert protein C. Bytte av aminosyre gjer altså at aktivert protein C ikkje kan spalte aktivert FV. Resultatet blir ein persisterande aktiv FV, og ein auka trombosedens (3).

Ein annan vanlig prokoagulant mutasjon, som berre er funne hjå kaukasiarar, er ein mutasjon i ein ikkje-kodande region av genet for protrombin(FII) som har fått namnet prothrombin gen 20210A-mutasjonen. Denne assosierast med auke i nivået av FII, og gjev då ei auke i trombosedensen. Auke i nivåa av koagulasjonsfaktorane generelt er sett i samband med fleire trombosehendingar. Det same gjeld auke i nivået av trombinaktivert fibrinolyse inhibitor (TAFI), som er ein av dei fysiologiske fibrinolyseinhibitorane (3).

Det er funne ein 2-4 gonger høgare trombosrisiko hjå individ med blodtype ikkje-0 samanlikna med individ med blodtype 0. Desse individa har og høgare nivå av von Willebrands faktor og FVIII (3).

#### **1.3.1.2: Miljømessige, erverva risikofaktorar for trombose:**

*Alder* er ein av dei sterkaste risikofaktorane for trombeutvikling. Dette har truleg si forklaring i at ein med aukande alder også ser auke i grad av immobilisering, aukande tilfelle av risikoframkallande sjukdomar, redusert muskeltonus og aldring av kara i seg sjølv, særleg øydelegging av

veneklaffane(3).

Sidan stase er ein av dei viktigaste årsakene til venøs trombose vil alle tilstander som gjev *immobilisering*, som lamingar, lange flyreiser og sengeleie ved blant anna traumer og kirurgi, auke risikoen for trombeutvikling (3).

Enkelte sjukdommar vil kunne auke tromboserisikoen ytterlegare utover at det gjev auka grad av immobilisering, ved å gje endringar i blodkomposisjonen. Hjå pasientar med antifosfolipidantistoff i blodet, som ved SLE, har ein registrert fleire trombosehendigar enn hjå bakgrunnsbefolkninga. Ein ser òg ei auke i talet på tromboemboliske hendigar ved cancersjukdom. Residiverande tromboflebitt på ulike stader kan indikere okkult cancer, særleg cancer pancreas. Mekanismen for denne auka i trombose kjenner ein ikkje. Truleg vil tumoren i seg sjølv auke tromboserisikoen ved at den induserer ein prokoagulant tilstand i blodet når den frigjev sine humorale faktorar. Det er kjend at adenokarcinom gjev høgare tromboserisiko enn andre tumortypar. I tillegg kan store tumormassar gje trombose på grunn av mekanisk innverking ved at dei klemmer saman lågmotstandskar; vener, og gjev stase. Noko av cancerbehandlinga kan òg ha trombogen verknad, eit eksempel er permanent sentralvenekateter (3).

*Røyking, overvekt, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus og hypertensjon* er typiske kardiovaskulære risikofaktorar, og dei gjev ei auke i tromboserisikoen. I størst grad gjeld dette arterielle trombosehendigar, men overvekt syner seg òg som risikofaktor for venøse tromboser. Desse risikofaktorane påverkar både blodets komposisjon, blodstraumen, og dei bidreg til utvikling av patologiske endringar i karveggen. I tillegg er desse risikofaktorane forbundne med ein inaktiv livsstil, altså større grad av immobilisering, og då ytterligare auka tromboserisiko (3).

#### **1.3.1.3: Risiko ved nytte av orale antikonseptiva:**

Bruk av antikonseptiva med hormoninnhald er også ein miljømessig, erverva risikofaktor for trombose. Kombinasjonspiller inneheld ein østrogenkomponent og ein gestagenkomponent. Begge desse bestanddelane i preparatet vert tekne opp i blodbanen, og endrar då blodets samansetning. Vi får auka nivå av østrogen og progesteron i blodet, og dette gjev vidare små endringar i nivået av prokoagulante, antikoagulante og fibrinolytiske faktorar slik at vi får ei lett tilting av hemostase-fibrinolysebalansen i prokoagulant retning (7).

Studiar syner at sjansen for å få ei trombosehendigar, enten arteriell eller venøs, er 2 til 6 gonger så stor for kvinner som nyttar kombinasjonspiller samanlikna med kvinner som ikkje nyttar slike preparat (3). Dette representerer ein relativ risiko verdi (RR). For å sjå det faktiske omfanget av denne verdien må vi sjå på den absolutte risikoen (AR). Denne er låg; 12/10 000/år for fyrstegongsbrukarar det fyrste året og 3-12/10 000/år i gjennomsnitt, og det skuldast at trombosehendigar ikkje hender ofte hjå ikkje-nyttarar (<1/10 000/år). Ein låg absolutt risiko verdi

fortel oss at NNT (number needed to treat) er lågt; det vil si at mange kvinner må slutte å nytte kombinasjonspiller for at ei kvinne skal sleppe å gjennomgå ei tromboembolisk hending (13). Men sjølv om antalet er lågt er det likevel relevant å fokusere på tromboserisiko ved bruk av perorale antikonseptiva. Det er svært mange, og i hovudsak friske kvinner som nyttar slike preparat, og det er difor eit spørsmål om kor mange mulig fatale biverknadar ein skal tillate for å oppnå målsettinga med behandlinga, prevensjon, når det finst andre alternativ utan den same risikoen. I tillegg må ein òg ta i betraktning at eit trombosestilfelle kan gje etterverknadar for kvinna det rammar, både i form av mindre farlege, men funksjonsnedsetjande, utfall ved posttrombotiske syndrom, og i verste fall fatale utfall. Det er difor likevel viktig å finne det tryggaste preparatet for nyttarane.

Auka i tromboserisiko oppstår umiddelbart etter at ein byrjar på kombinasjonspiller, og opphøyrer i det ein sluttar å nytte preparatet. Ein ser ingen auke i risiko ved langtidsbruk, og nokre studiar syner at risikoen er størst det fyrste året ein tek kombinasjonspiller (3). I tillegg ser ein stor individuell variasjon i risikoen for tromboseutvikling blant ulike kvinner som nyttar kombinasjonspiller. Dette har bakgrunn i kva andre risikofaktorar dei ulike kvinnene har for tromboseutvikling. Av særskild betyng for auka risiko for arteriell trombose er røyking og hypertensjon, medan familiær disposisjon, protrombotiske abnormalitetar og immobilisering er av særskild betyng for auke av venøs trombose.

Det er fleire generasjonar av kombinasjonspillene, og endringane som har vorte gjort har blant anna hatt som mål å redusere den auka ein såg i trombositendens ved nytte av desse prevensjonsmidla. Dosen av etinyløstradiol har vorte redusert frå 100-150 mikrogram dosar i dei fyrste kombinasjonspreparata som kom på marknaden, til 20-30 mikrogramdosar i dei nyaste preparata. Studiar fortel likevel at denne dosereduksjonen ikkje har synt den reduksjon i risiko for tromboseutvikling ein hadde håpa på (14). Gestagenkomponenten i kombinasjonspreparata har og vorte endra mellom dei ulike generasjonane. Fleire studiar har synt at endringa frå 2. generasjonspillene med levonorgestrel til 3. generasjonspillene med desogestrel heller har gitt ei auke i tromboserisikoen, av di desogestrel påverkar koagulasjonssystemet meir i prokoagulant retning enn det levonorgestrelpreparata gjer (14).

Ein ser liknande auke i tromboserisikoen ved postmenopausal hormonbehandling som ved nytte av orale antikonseptiva (13). Under graviditet og i barselperioden er det òg ei auke i blodnivåa av østrogen og progesteron, og dette gjev på same måte ei hormonelt betinga auke i risikoen for tromboseutvikling. I tillegg vil aukande grad av immobilisering under svangerskap også bidra til auka trombositendens (3).

## **2: HOVUDEL:**

### **2.1: Innleiing:**

Sidan det fyrste perorale antikonsepsjonspreparatet kom på marknaden i 1959 har salet av slike legemiddel auka eksponensielt. I 1999 var antalet selde definerte døgndosar per døgn for alle dei perorale antikonseptiva til saman 209 896 DDD/d (15). I 2007 vart det seld 253 875 DDD/d. Med denne auka fylgjer også ei auke i antalet innmeldte biverknader (16). Nokre av biverknadane er særst alvorlege, og kan i verste fall vere fatale. Dette gjeld særleg dei kardiovaskulære biverknadane som venøse trombosar, akutt myokardiell iskemi og apoplexia cerebri. Det har sidan 1959 vorte utarbeida mange ulike antikonseptiva med skilnadar i bl.a. hormoninnhald og biverknadsprofil. I dag er det ni kombinasjonspreparat på marknaden; seks faste kombinasjonspreparat, ei sekvenskombinasjonspille, eitt depotplaster og ein p-ring. I tillegg har vi seks reine progesteronantikonseptiva på marknaden; to typar minipiller, eitt injeksjonspreparat, to implantatspreparat og ein hormonspiral.

Eit av dei mest nytta preparata er den faste kombinasjonspilla Yasmin. Det har vorte seld 333 551 DDD/d av dette legemiddelet sidan det kom på marknaden i 2001 og fram til 31.12.2007. Dette utgjer 19,38% av det totale antalet selde døgndosar i same periode. Den utbreidde bruken av dette preparatet kan skuldast at Yasmin yter antiandrogene effektar i tillegg til den antikonseptive effekten, slik at det kan bidra til å redusere eventuell acneproblematikk. I tillegg er Yasmin eit av dei preparata helsesystemer kan skrive ut på resept, noko som aukar tilgjengelegheita på preparatet for unge jenter.

Alle dei hormonelle antikonseptiva vi finn på marknaden i dag kan gje kardiovaskulære biverknader. Det vi ynskjer i denne studia er å sjå på innmeldte biverknader jamført med salstala for dei enkelte gruppene av preparat, for å sjå om det er nokon skilnad i grad av auka tromboserisiko mellom dei ulike.

### **2.2: Materiale og metode:**

#### **2.2.1: Litteratursøk:**

For å leite fram bakgrunnsmateriale til denne oppgåva har eg gjort eit søk i søkjemotoren PubMed etter artiklar som omhandlar orale antikonseptiva og trombosehendingar. Eg søkte på orda "oral contraceptivas" og "thrombosis". I tillegg har eg brukt lærebøker i indremedisin, gynekologi, farmakologi, fysiologi og biokjemi, samt Norsk Legemiddelhandbok og ICD-10 kodeboka (sjå: 3: Mine Kjelder).

## 2.2.2: Populasjon:

Eg har tatt utgangspunkt i andelen av den kvinnelege norske befolkninga som nytta hormonhaldige antikonseptiva i perioden frå 01.01.1999 til 31.12.2007. Talet på dette har eg sett lik talet for selde definerte døgndosar pr døgn (DDD/d) i same periode(15).

Eg ynskja å sjå på dei tromboemboliske biverknadene av dei hormonhaldige antikonseptiva, og har difor berre tald med innmeldte biverknader med tromboemboliske diagnosar. Diagnosane eg har inkludert er (17):

Diagnosekode:	Diagnose:
I 80	Flebitt og tromboflebitt (DVT)
I 81	Portvenetrombose (Annan VT)
I 82	Annan emboli og trombose i vener (Annan VT)
I 26	Lungeemboli (LE)
I 21	Akutt hjarteinfarkt fyrste gong (AMI)
I 22	Akutt hjarteinfarkt andre gong eller seinare (AMI)
I 64	Hjerneslag, ikkje spesifisert som bløding eller infarkt (slag/TIA)
G 45	Forbigåande cerebrale iskemiske anfall og beslekta syndrom (slag/TIA)

**Tabell 3: Oversikt over diagnosane inkludert i studia.**

I tillegg har eg tald med rapportar om død etter tromboembolisk hending.

## 2.2.3: Datainnhenting:

Undersøkinga er basert på innhenta tabellar med opplysningar om salstal og biverknadsrapportar. Salstala er for alle preparata i ATC-gruppe G03A og ATC-gruppe G03HB01. Desse tala er frå Grossistbasert legemiddelstatistikk, Folkehelseinstituttet(15). Biverknadsrapportane er laga av Relis, Folkehelseinstituttet og Statens Legemiddelverk, og er for dei same preparatgruppene som salstala (16). Både salstal og biverknadsrapportane er frå perioden 01.01.1999 – 31.12.2007.

## 2.2.4: Statistikk:

Eg har laga tabellar over kor mykje som er seld av dei ulike preparatgruppene og kor mange tromboemboliske biverknader som er innmeldt på dei ulike gruppene (sjå del 4: Appendiks ). Rapporterte hendingar med fleir enn ein tromboembolisk biverknad er berre talde som ein, og då som den mest alvorlege biverknaden. Under utrekningane har eg samla venøse hendingar for seg og arterielle hendingar for seg. Tilfella med død teller då som venøse hendingar, då alle desse tilfella òg hadde rapport om lungeemboli.

Ut frå denne grunntabellen har eg vidare gjort berekningar av sannsyn for venøse og arterielle tromboemboliske hendingar for dei ulike preparatgruppene. Eg har laga to tabellar. I tabell 4a) og 4b) har eg delt inn i tre 3-årsperiodar ; 1999-2001, 2002-2004 og 2005-2007. Preparata er gruppert etter verkestoff. For kvar av preparatgruppene har eg sett opp talet på innmeldte venøse trombosehendingar (nVT) og arterielle trombosehendingar (nAT), og eg har sett opp totalt salstal (DDD/d) for kvar av preparatgruppene. Vidare har eg gjort ei berekning av risikoen for å få ei venøs eller arteriell trombotisk hending ved bruk av dei ulike preparatgruppene; rate risiko (eng: rate risk).

Formel for utrekning av rate risiko (RR) for preparatgruppene:

- RR for venøs trombose i kvar periode:  $((nVT/3) / (tot. Salg/3)) \times 100\ 000$
- RR for arteriell trombose i kvar periode:  $((nAT/3) / (tot. Salg/3)) \times 100\ 000$ .

I tabell 5a) og 5b) har eg slått saman heile perioden frå 1999 til 2007, men preparata er gruppert etter verkestoff, som i tabell 4a) og 4b). Eg har laga ein tabell for venøse og ein for arterielle. I kvar av tabellane har eg sett inn totalt salstal (DDD/d) og talet på tromboemboliske hendingar. Også i desse tabellen har eg berekna ein rate risiko for kvar preparatgruppe.

Formel for utrekning av rate risiko for preparatgruppene:

- RR for venøs trombose gjennom heile perioden:  $((nVT/9) / (tot.salg/9)) \times 100\ 000$
- RR for arteriell trombose gjennom heile perioden:  $((nAT/9) / (tot.salg/9)) \times 100\ 000$

Vidare i tabellane 5a) og 5b) har eg gjort ei utrekning av ein rate ratio ved å bruke programmet openepi (18). Her har eg sett 2.generasjonspreparata som referanse, og vurdert dei andre preparatgruppene i forhold til dei. Dette gav ein verdi for rate ratio og eit tilhøyrande 95% konfidensintervall, samt ein p-verdi.

### **2.3: Resultat:**

Utrekningane er gjort som beskrive i metoddelen, og resultatata av desse er vist i tabell 4a) og 4b) og 5a) og 5b).

Tabell 4a) syner risikoverdiar for å få venøse trombosehendingar i kvar av 3-årsperiodane, utrekna frå salstal og talet på innmeldte biverknader i perioden. Dei fleste preparata viser ein nokså stabil risikoverdi gjennom dei tre periodane. 2.generasjonspreparata viser ei lita auke frå fyrste til andre 3-årsperio; 1,68 i 199-2001, 3,86 i 2002-2004. Gestagenpreparata viser ein sær s låg rate risiko-verdi gjennom heile perioden. Dei to preparatgruppene som viser størst variasjon gjennom periodane er 3.generasjonspreparata og Yasmin. 3.generasjonspreparata har ei stabil risiko på 11,7



og 11,5 dei to fyrste 3-årsperiodane, for så å reduserast til 4,963 i den siste. Yasmin viser ei jamn auke gjennom alle dei tre periodane; 12,06, 21,64 og 25,69.

		Tot. Sal (DDD/d)	Antal VT:	Rate risk (VT):
1999 - 2001	2. generasjon	417170	7	1,68
	3.generasjon	42648	5	11,72
	Yasmin	16585	2	12,06
	Synfase	51103	0	0
	Diane	38989	3	7,69
	Gestagen-preparat	78377	1	1,28
		Tot. Sal (DDD/d)	Antal VT :	Rate risk (VT):
2002 - 2004	2.generasjon	362484	14	3,86
	3.generasjon	25994	3	11,54
	Yasmin	133987	29	21,64
	Evra	8077	1	12,38
	Synfase	34097	0	0
	Diane	39652	5	12,61
	Gestagen-preparat	112360	0	0
		Tot. Sal (DDD/d)	Antal VT:	Rate risk (VT):
2005 - 2007	2.generasjon	289739	10	3,45
	3.generasjon	40298	2	4,96
	Yasmin	182979	47	25,69
	Evra	18065	3	16,61
	Synfase	33996	1	2,94
	Diane	41455	2	4,82
	Gestagen-preparat	159031	2	1,26

**Tabell 4a): Risiko for utvikling av venøs trombose.** VT = venøse trombosehendingar.

Tabell 4b) syner risikoverdiar for å få arterielle trombosehendingar i kvar av 3-årsperiodane, utrekna frå salstal og talet på innmeldte biverknader i perioden. Her er jamt over rate risiko-verdiane lågare, og ein ser litt meir variasjon for kvar av preparatgruppene i dei tre tidsperiodane, men det er og langt færre arterielle trombosehendingar enn venøse. 2.generasjonspreparata syner ein nokså stabil rate risiko gjennom heile perioden; 0,72, 1,66 og 1,04. Gestagenpreparata utviser meir variasjon her enn på rate risiko-verdiar før venøse trombosehendingar, men utviser framleis ein låg risiko; 0, 1,78 og 0,63. For 3.generasjonspreparata ser vi ein reduksjon av risikoverdien gjennom 3-årsperiodane; 4,69, 3,85 og 0. Yasmin har ein rate risiko-verdi for arterielle trombosar lik 0 i perioden 1999-2001, men dette preparatet vart fyrst tilgjengeleg på den norske marknaden i 2001. I dei to påfølgande 3-årsperiodane held rate risiko seg stabil; 3,73 og 3, 28. For dei andre, mindre brukte

preparata Evra, Diane og Synfase ser vi store variasjonar i rate risiko-verdi gjennom dei tre tidsperiodane.

		Tot. Sal (DDD/d)	Antal AT:	Rate risk (AT):
1999 - 2001	2. generasjon	417170	3	0,72
	3.generasjon	42648	2	4,69
	Yasmin	16585	0	0
	Synfase	51103	1	1,96
	Diane	38989	0	0
	Gestagen-preparat	78377	0	0
		Tot. Sal (DDD/d)	Antal AT:	Rate risk (AT):
2002 - 2004	2.generasjon	362484	6	1,66
	3.generasjon	25994	1	3,85
	Yasmin	133987	5	3,73
	Evra	8077	0	0
	Synfase	34097	0	0
	Diane	39652	0	0
	Gestagen-preparat	112360	2	1,78
		Tot. Sal (DDD/d)	Antal AT:	Rate risk (AT):
2005 - 2007	2.generasjon	289739	3	1,04
	3.generasjon	40298	0	0
	Yasmin	182979	6	3,28
	Evra	18065	1	5,54
	Synfase	33996	2	5,88
	Diane	41455	1	2,41
	Gestagen-preparat	159031	1	0,63

**Tabell 4b): Risiko for utvikling av arteriell trombose.** AT = arteriell trombosehendring.

I tabell 5a) har eg gjort berekningar på risiko for venøse trombosehendingar gjennom heile 9-årsperioden under eitt. Rate risiko-verdiane her samanfell med eit gjennomsnitt av dei tre rate-risiko-verdiane for kvar av preparatgruppene i frå tabell 4a). Vidare har eg samanlikna risikoverdiane for dei ulike preparatgruppene med risikoverdiane for 2. generasjonspreparata; berekning av rate ratio. Ut frå desse berekningane ser vi at både 3.generasjonspreparata, Yasmin, Evra og Diane kjem ut med ein høgare risiko for venøse trombosehendingar enn 2.generasjonspreparata. Synfase og gestagenpreparata kjem derimot ut med ein lågare samla risiko for venøse trombosar gjennom 9-årsperioden enn 2.generasjon.

Tabell 5b) syner tilsvarande utrekningar som tabell 5a), men for arterielle trombosehendingar i staden for venøse. Også her fell rate risiko-verdiane for 9-årsperioden under eitt saman med eit gjennomsnitt av rate risiko-verdiane for kvar av 3-årsperiodane i tabell 4b). Ved

samanlikning av risikoverdiane for ulike preparatgrupper med risikoverdien for 2.generasjonspreparata her finn eg at både 3.generasjonspreparata, Yasmin, Evra og Synfase har høgare risiko for arterielle trombosehendingar. Gestagenpreparata og Diane kjem ut med lågare risiko for arterielle trombosehendingar enn 2.generasjonspreparata.

	Tot. Sal (DDD/d):	Antal VT:	VT: Rate Risk	VT: Rate Ratio (95% CI)	VT: p-verdi
2.generasjon	1069393	31	2,90		
3.generasjon	108940	10	9,18	3,17 (1,48-6,33)	0,0045
Yasmin	333551	78	23,39	8,07 (5,36-12,38)	<0,001
Evra	26142	4	15,30	5,28 (1,59-13,86)	0,011
Synfase	119196	1	0,84	0,29 (0,014-1,52)	0,19
Diane	120096	10	8,33	2,87 (1,34-5,74)	0,0085
Gestagenpreparat	349768	3	0,86	0,30 (0,072-0,87)	0,024

**Tabell 5a): Risiko for utvikling av venøse trombose og samanlikning av risikoverdiar; alle preparata jamført med 2.generasjonspreparata.** VT = venøse trombosehendingar.

	Tot. Sal (DDD/d):	Antal AT:	AT: Rate Risk	AT: Rate ratio (95% CI)	AT: p-verdi
2.generasjon	1069393	12	1,12		
3.generasjon	108940	3	2,75	2,45 (0,56-8,15)	0,20
Yasmin	333551	11	3,30	2,94 (1,27-6,77)	0,013
Evra	26142	1	3,83	3,41 (0,16-19,68)	0,31
Synfase	119196	3	2,52	2,24 (0,51-7,44)	0,24
Diane	120096	1	0,83	0,74 (0,034-4,28)	0,87
Gestagenpreparat	349768	3	0,86	0,76 (0,17-2,54)	0,72

**Tabell 5b): Risiko for utvikling av arteriell trombose og samanlikning av risikoverdiar; alle preparata jamført med 2.generasjonspreparata.** AT = arterielle trombosehendingar.

## **2.4: Diskusjon:**

### **2.4.1: Funn i denne studia:**

På risikoestimeringa for venøse trombosehendingar er det overlappende 95% konfidensinterval mellom alle kombinasjonspreparata som utviser høgare risiko enn 2.generasjonspreparata ved utrekning av rate ratio, det vil seie for 3.generasjonspreparata, Yasmin, Evra og Diane. Då salstalet for Evra er lågt jamført med dei andre preparata vil det fylgje ein større usikkerheit ved risikoestimering for dette preparatet. Diane er eit preparat som primært skal forskrivast som prevensjonsmiddel til kvinner med androgenavhengige tilstander, då dette preparatet inneheldt progesteronet cyproteronacetat som har antiandrogene eigenskapar (6). Hyperandrogene tilstander er ofte

assosiert med overvekt, maskulinisering av lipidprofilen i blodet og andre ting som i seg sjølv gjev ei auke i tromboserisikoen, og dette kan også være med på å forklare den auka tromboserisikoen hjå brukarar av Diane samanlikna med brukarar av 2.generasjonspreparat. Dei reine gestagenpreparata viser tydeleg lågare risiko for venøse tromboemboliske hendingar i forhold til 2.generasjonspreparata og dei andre kombinasjonspreparata.

På risikoestimeringa for arterielle trombosehendingar finn vi overlappende 95% konfidensinterval for alle preparata, både kobinasjonspreparata og dei reine gestagenpreparata, når vi reknar ut rate ratio samanlikna med 2.generasjonspreparata. Dette fortel om ein større usikkerheit i resultatata her. I tillegg er det berre rate ratio-verdien for preparatet Yasmin som er statistisk signifikant med ein p-verdi  $<0,05$ . Av rate ratio verdiane kjem det fram at 3.generasjonspreparata, Yasmin, Evra og Synfase er forbunde med fleir arterielle trombosehendingar enn 2.generasjonspreparata, medan Diane og dei reine gestagenpreparata derimot viser ein lågare arteriell tromboserisiko.

#### **2.4.2: Funn i andre studiar:**

Det er gjort mange studiar på bruk av hormonelle antikonseptiva og tromboserisiko. Funna frå denne studia er i tråd med mange, men ikkje alle desse studiane (19, 20).

At gestagenkomponenten levonorgestrel som ein finn i 2.generasjonspreparat gjev lågare tromboserisiko jamført med desogestrel som ein finn i 3.generasjonspreparata er dokumentert i mange studiar (8, 14, 21). Dette stemmer godt overeins med funna frå denne studia. Det at ein ser ei større auke i risiko for venøse trombosehendingar enn arterielle kjem også fram (8), men at hovudpoenget er ein auka risiko for både venøse og arterielletromboemboliske hendingar jamført med dei som ikkje nyttar hormonelle antikonseptiva (14). Årsaka til at risikoauka for arterielle trombar er mindre uttalt enn for venøse trombosehendingar kan kanskje vere at slike hendingar er lettare å forutsjå ved å gjere ei grundig risikokartlegging før forskrivning av antikonseptiva (7). Arterielle tromboser er i mykje større grad enn venøse forbunde med overvekt, røyking, hypertensjon og andre risikofaktorar for kardiovaskulær sjukdom.

I denne studia finn vi at også drospirenonhaldige antikonseptiva som Yasmin er forbunde med auka tromboserisiko jamført med levonorgestrelhaldige 2.generasjonspreparat. Dette er mindre dokumentert enn risikoauka ved 3.generasjonspreparat, og det skuldast kanskje at desse preparata ikkje kom på marknaden før i 2001. Dette gjer at det er vanskeligare å trekkje absolutte slutningar, men at det er ei risikoauke er dokumentert i fleire andre artiklar (22, 23).

Cyproteronacetathaldige antikonseptiva kjem også ut med høgare risiko for venøse

trombosehendingsar jamfrd med levonorgestrelhalsige antikseptiva i denne undersøkinga. Dette finn vi òg støtte for i litteraturen (22, 24).

### **2.4.3: Mogelege feilkjelder for denne studia:**

I denne studien finn vi ei tydelig auke i tromboserisiko for 3.generasjonspreparat og Yasmin, særleg kva gjeld venøse trombosehendingsar, men vi ser òg den same tendensen for arterielle trombosehendingsar. Dei reine gestagenpreparata kjem ut med ei jamt over lågare risikoauke enn dei andre antikseptive legemidla. Denne vurderinga baserer seg på data registrert av offentlege etatar; Folkehelseinstituttet og Statens Legemiddelverk. Problemet med å nytte dette som datagrunnlag er fleire. Det å sette populasjonen i studia, og då brukarar av preparatet, lik salstalet for preparatet gjev ei feilkjelde ved at dei som kjøper preparatet, men som av ulike grunnar, til dømes biverknader, vel ikkje å nytte preparatet blir rekna med i populasjonen. Å bruke biverknadsrapportar fr legemiddelverket som faktiske trombosehendingsar gjev også ei feilkjelde. Det er ingen garanti for at alle trombosehendingsar hjå antikseptiva-brukarar faktisk vert meldt inn, sjølv om dette er alvorlege hendingsar som skal meldast inn. Det kan òg hende at biverknader hjå brukarar som nyttar nyare preparat, og preparat som har vore meir i fokus, slik som Yasmin, hyppigare vert meldt inn, slik at det vært ein relativ overhyppighet i registreringa for dette preparatet.

I denne studia har me ikkje tatt høgde for at brukaren som har fått ei tromboembolisk hending kan ha andre risikofaktorar som bidreg til utviklinga av dette, til dømes hypertensjon, overvekt, aterogen lipidprofil eller liknande. Både 3.generasjonspreparata og Yasmin vart lansert som "låg risiko"-piller då dei kom på marknaden, noko som kan ha bidrege til at dei som vart anbefalt å nytte desse preparata i utgangspunktet hadde auka risiko for tromboemboliske hendingsar, og at dette d viser seg som ei falsk auke i tromboserisiko for desse preparata jamfrd med andre antikseptiva. Nyare preparat vrt òg oftare forskrive til fyrstegongsbrukarar enn dei eldre preparata.

### **2.5: Konklusjon:**

På tross av mogelege feilkjelder viser tala frå denne studia at det er ein klart auka tromboserisiko, både arterielt og venøst, ved nytte av kombinasjonspreparat jamfrd med reine gestagenpreparat som antikseptiva, samt at blant kombinasjonspillene er nytte av 2.generasjonspreparat er forbunde med ein lågare tromboserisiko enn 3.generasjonspreparata og Yasmin. Dette er med på å styrke utsegner om behov for endring av forskrivningspraksis av antikseptiva. Risikokartlegging i forkant av forskrivning er viktig, serleg med tanke på mogelege arterielle trombosehendingsar. I tillegg er det viktig å leggje eit større fokus på val av preparat. Gestagenpreparat bør i større grad forskjast

hjá fleire kvinner, og ved eventuelle biverknader som blødingsforstyrningar kan ein heller nytte eit 2.generasjonspreparat, i staden for blindt å skrive ut dei nyaste preparata til nye brukarar.

### **2.6: Acknowledgements:**

Takk til Pernille Harg ved Statens Legemiddelverk og Elisabeth Eriksen ved Folkehelseinstituttet for utlevering av data til denne oppgåva. Takk til Leiv Sandvik for hjelp med statistiske berekningar . Takk til mine rettleiarar i arbeidet med denne oppgåva, Dr. Per Morten Sandset og Dr. Anette Eilertsen, hematologisk avdeling Oslo Universtitessjukehus, Ullevål.

### 3: MINE KJELDER:

- 1) Nesheim B-I: T14.1 Antikonsepsjon. I Vilberg A (red.): Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. ISBN 978-82-90732-09-2, Forening for Utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok, Oslo 2007, pp 417-419.
- 2) Nesheim B-I: Prevensjon. I: P, Maltau J M, Molne K og Nesheim B-I(red.): Obstetrikk og gynekologi. ISBN 978-82-05-30399-7, Gyldendal Norsk Forlag AS 2004, Oslo, 1. Utgave, 4. Opplag 2008, pp 348-360.
- 3) Rosendaal F R: Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior. Ham-Wasserman Lecture: 1-12, Hematology 2005, American Society of Hematology.
- 4) [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80962.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80962.aspx), 09.02.2010
- 5) Christoffersen T: L3.11 Antikonsepsjonsmidler. I: Vilberg A (red.): Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. ISBN 978-82-90732-09-2, Foreningen For Utgivelse Av Norsk Legemiddelhåndbok, Oslo, 2007, pp 795-800.
- 6) Felleskatalogen 2007.
- 7) Vandenbroucke J P, Rosing J, Bloemenkamp K W M, Middeldorp S, Helmerhorst F M, Bouma B N og Rosendaal F R: Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. N Engl J Med 2001; Vol. 344, No 20: 1527-35.
- 8) Rosendaal F R, Van Hylckama Vlieg A, Tanis B C og Helmerhorst F M: Estrogens, progestogens and thrombosis. J Thromb Haemost 2003; 1: 1371-80.
- 9) Eilertsen A L: Postmenopausal Hormone Therapy: Differential Impact of Dose and Regimens on Hemostasis and Inflammation. Doktorgradsavhandling ved Department of Hematology UUS, Faculty of medicine UiO, 2009.
- 10) Brosstad F: Hemostasemekanismene. I: Stokke O, Hagve T-A (red.): Klinisk biokjemi og fysiologi. ISBN-13 978-82-05-35176-9, ISBN-10 82-05-35176-7, Gyldendal Norsk Forlag AS 2006, Oslo, 3. Utgave, 1. Opplag 2006, pp 105-116.
- 11) Øyri: Medisinsk ordbok.
- 12) Brosstad F: Trombosemekanismene. I: Stokke O, Hagve T-A (red.): Klinisk biokjemi og fysiologi. ISBN-13 978-82-05-35176-9, ISBN-10 82-05-35176-7, Gyldendal Norsk Forlag AS 2006, Oslo, 3. Utgave, 1. Opplag 2006, pp 123-129.
- 13) Rosendaal F R, Helmerhorst F M og Vandenbroucke J P: Female Hormones and Thrombosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Journal of the American Heart Association 2002; 22: 201-10.
- 14) Rosendaal F R, Helmerhorst F M og Vandenbroucke J P: Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy and Thrombosis. J Thromb Haemost 2001; 86: 112-23.

- 15) Omsetning 1999-2007 av ATC-gruppe G03A og ATC-gruppe G03HB01 ,Grossistbasert legemiddelstatistikk, Folkehelseinstituttet ved Elisabeth Eriksen, 16.01 og 26.01.2009.
- 16) Bivirkninger på legemidler med ATC-gruppe G03A og ATC-gruppe G03HB01 fordelt på ATC-koder. Utarbeidet av Relis, FHI og Statens Legemiddelverk, fått av Pernille Harg ved Statens Legemiddelverk, 16.01 og 26.01.2009.
- 17) ICD-10: Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer. ISBN 82-07-01992-1, 10. Revisjon, 2. Opplag, Elanders forlag, Oslo 1998.
- 18) <http://www.openepi.com>.
- 19) Lewis M A, MacRae K D, Kühl-Habich D, Bruppacher R, Heinemann L A J, Spitzer W O: The differential risk of oral contraceptivas: the impact of full exposure history. HumReprod 1999; 14:1500-5.
- 20) Dinger J C, Heinemann L A J, Kühl-Habich D: The safety of a drospirenon-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptivas based on 142475 women-years of observation. Contraception 2007; 75: 344-54.
- 21) Kemmeren J M, Algra A og Grobbee D E: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001; 323: 1-9.
- 22) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen A L og Agger C: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ2009;339:b2890.
- 23) Van Hylckama Vlieg A, Helmhorst F M, Vandenbroucke J P, Doggen C J M og rosendaal F R: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of yhe MEGA case-control study. BMJ 2009; 339:b2921.
- 24) Vasilakis-Scaramozza C og Jick H: Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptivas. Lancet 2001; 358: 1427-29.



## 4: APPENDIKS:

### 1): Tabellar med salstal og innmeldte biverknader; utgangspunkt for videre utrekninger:

For kombinasjonspreparata:

<b>1999-2001</b>	DVT	LE	Annen VT	AMI	Slag/TIA	Død	DDD/d
<b><u>ATC: G03AA07</u></b>							43931
Loette							
Microgynon				1			
<b><u>ATC: G03AA09</u></b>							42648
Marvelon	2	2	1		2		
Mercilon							
<b><u>ATC: G03AA12</u></b>							16585
Yasmin		2					
<b><u>ATC: G03AB03</u></b>							373239
Trionetta	2	3			2	1	
Trinordiol		1					
<b><u>ATC: G03AB04</u></b>							51103
Synfase					1		
<b><u>ATC: G03HB01</u></b>							38989
Diane	1	2					
<b>2002-2004</b>	DVT	LE	Annen VT	AMI	Slag/TIA	Død	DDD/d
<b><u>ATC: G03AA07</u></b>							54633
Loette							
Microgynon	1	2			2		
<b><u>ATC: G03AA09</u></b>							25994
Marvelon	1	2			1		
Mercilon							
<b><u>ATC: G03AA12</u></b>							133987
Yasmin	10	16	1		5	2	
<b><u>ATC: G03AA13</u></b>							8077
Evra	1						
<b><u>ATC: G03AB03</u></b>							307851
Trionetta	3	4	1				
Trinordiol	2	1		2	2		
<b><u>ATC: G03AB04</u></b>							34097
Synfase							
<b><u>ATC: G03HB01</u></b>							39652
Diane	2	2				1	

<b>2005-2007</b>	DVT	LE	Annen VT	AMI	Slag/TIA	Død	DDD/d
<b><u>ATC: G03AA07</u></b>							116796
Loette		3				1	
Microgynon		2			1	1	
<b><u>ATC: G03AA09</u></b>							40298
Marvelon	1						
Mercilon		1					
<b><u>ATC: G03AA12</u></b>							182979
Yasmin	20	20	3		6	4	
<b><u>ATC: G03AA13</u></b>							18065
Evra		3			1		
<b><u>ATC: G03AB03</u></b>							172943
Trionetta	1				2	1	
Trinordiol			1				
<b><u>ATC: G03AB04</u></b>							33996
Synfase	1				2		
<b><u>ATC: G03HB01</u></b>							41455
Diane	1	1			1		

*For reine gestagenpreparat:*

<b>1999-2001</b>	DVT	LE	Annen VT	AMI	Slag/TIA	Død	DDD/d
<b><u>ATC: G03AC01</u></b>							35973
Condulag	1						
<b><u>ATC: G03AC03</u></b>							5015
Levonova							
<b><u>ATC: G03AC06</u></b>							37389
Depoprovera							
<b>2002-2004</b>	DVT	LE	Annen VT	AMI	Slag/TIA	Død	DDD/d
<b><u>ATC: G03AC01</u></b>							33971
Condulag							
<b><u>ATC: G03AC03</u></b>							5979
Levonova					2		
<b><u>ATC: G03AC06</u></b>							62266
Depoprovera							
<b><u>ATC: G03AC08</u></b>							9181
Implanon							
<b><u>ATC: G03AC09</u></b>							963
Cerazette							

<b>2005-2007</b>	DVT	LE	Annen VT	AMI	Slag/TIA	Død	DDD/d
<b><u>ATC: G03AC01</u></b>							22928
Condulag							
<b><u>ATC: G03AC03</u></b>							1392
Levonova					1		
<b><u>ATC: G03AC06</u></b>							51774
Depoprovera							
<b><u>ATC: G03AC08</u></b>							21616
Implanon							
<b><u>ATC: G03AC09</u></b>							61321
Cerazette	2						