

P-piller til kvinder med særlige risici

Øjvind Lidegaard Erik Fangel Poulsen og Anne Vibeke Schiødt

Ugeskr Laeger 2001; 163 (34): 4546-8.

Formålet med denne artikel er at give en opdateret status vedrørende ordination af p-piller til kvinder med særlige risikofaktorer. De mere generelle forhold vedrørende p-piller og ordination af disse samt tromboemboliske aspekter ved brug af p-piller er bragt i to selvstændige artikler (1, 2).

Alder

Risikoen for næsten alle sygdomme øges med stigende alder. De risici, som øges ved brug af p-piller, er derfor oftest større blandt kvinder i øvre ende af fertil alder end blandt yngre kvinder. Det gælder især risikoen for tromboembolisk sygdom. For en kvinde over 35 år skal man derfor være særlig omhyggelig med at sikre sig, at der ikke foreligger så mange risikofaktorer, at man bør afstå fra at ordinere p-piller. Endvidere skal p-pilletypen nøjere overvejes ved ordination af p-piller til kvinder over 35 år. Hvis der ikke foreligger særlige risiko-tilstande, kan p-piller benyttes frem til menopause.

Rygning

Rygning indebærer en øget risiko for arteriel trombose, især AMI, men ikke for udvikling af venøs trombose. Dette forhold har tidligere afstedkommet anbefaling af generel tilbageholdenhed med p-piller til rygende kvinder over 35 år. Da de nye lavdoserede p-piller med tredje-generations gestagener (*desogestrel* eller *gestoden*) imidlertid kun øger risikoen for AMI og cerebral trombose beskedent, udgør rygning ikke nogen absolut kontraindikation for p-piller til kvinder over 35 år. Til gengæld bør man for denne aldersgruppe sikre sig, at der ikke er yderligere risikofaktorer til stede, specielt risikofaktorer for arteriel trombose.

Migræne

Migræne fordobler risikoen for udvikling af cerebral trombose. Migræne med aura øger risikoen omkring seks gange. Af og til kan p-piller mindske både hyppigheden af migræneanfald og sværhedsgraden af disse, mens de omvendt kan udløse migræne hos kvinder, som ikke tidligere har lidt heraf.

Migræne **uden aura** udgør ikke nogen kontraindikation for p-piller. Men hvis kvinden udvikler sværere/hyppigere migræne ved brug af p-piller, og specielt hvis hun udvikler aura, som ikke har været til stede før, bør man seponere dem. Det skyldes risikoen for at udvikle cerebral trombose (3).

Migræne **med aura** udgør en absolut kontraindikation for p-piller til kvinder over 35 år. Til yngre kvinder bør udvises forsigtighed. Hvis migrænen forværres ved brug af p-piller bør de seponeres. Hvis de på den

anden side indebærer lettere/færre anfald, kan brugen af p-piller fortsætte.

Hypertension

De nye lavdoserede p-piller udløser sjældent hypertension hos en normotensiv kvinde, men det kan ses. Endvidere kan en bestående hypertension forværres ved brug af p-piller. Imidlertid er hypertension hos yngre kvinder meget sjælden. Vi anbefaler derfor, at alle kvinder over 25 år får målt deres blodtryk før p-piller ordineres, igen tre måneder senere, og herefter årligt.

En velbehandlet og velkontrolleret let hypertension udgør ikke nogen kontraindikation for brug af p-piller. Omvendt bør der udvises stor tilbageholdenhed ved sværere hypertension, eller svært kontrollerbar hypertension. Det skyldes den med hypertensionen forbundne øgede risiko for udvikling af tromboembolisk sygdom, specielt cerebral trombose.

Diabetes

Sukkersyge øger risikoen for udvikling af arteriel trombose flere gange. Det gælder både AMI, cerebral trombose, og arteriel trombose i ekstremiteter. Denne øgede risiko for arteriel trombose vil øges yderligere ved brug af p-piller.

Risikoen skal vejes op mod ønsket om at undgå ikke planlagt svangerskab hos diabetikere, da dette indebærer større risiko for komplikationer end ved graviditeter, som er planlagt. Mens p-piller således ikke er kontraindicerede hos yngre diabetikere, bør der udvises tilbageholdenhed hos diabetikere over 35 år, da de arterielle komplikationer øges hastigt efter dette tidspunkt.

Et logisk førstevalg af p-pille til diabetikere ville være en lavdoseret p-pille med tredje-generations gestagen (*desogestrel* eller *gestoden*).

Familie disposition

Da kardiovaskulære sygdomme i vores kultur er den hyppigste dødsårsag, og da en stor del af befolkningen på et eller andet tidspunkt vil opleve en eller anden form for kredsløbssygdom, vil forekomsten af kredsløbssygdom i familien ikke i sig selv udgøre nogen kontraindikation for p-pillebrug.

De situationer, hvor en familie disposition bør øge lægens opmærksomhed er

- forekomst af venøs trombose hos søskende eller forældre i ung alder,
- forekomst af AMI eller cerebral trombose hos søskende eller forældre før 50-års-alderen.

Hvis en søster, bror, far eller mor har oplevet venøs tromboemboli i ung alder, og specielt hvis det er påvist, at der foreligger en genetisk disposition hertil blandt nære familiemedlemmer, bør man overveje at screene pt. for de mest almindelige genetisk betingede dispositioner for venøs trombose. Det drejer sig først og fremmest om nedsat APC-resistens (Leiden faktor V mutation), samt nedsat protein S eller C aktivitet. En

sådan genetisk disposition er til stede hos ca. 5% af befolkningen, og disse tilstande indebærer en 5-10 gange øget risiko for udvikling af venøs trombose. Da den absolutte risiko for venøs trombose blandt yngre ikke gravide kvinder ligger omkring 1 per 10.000 per år, vil en genetisk prædisposition indebære en absolut risiko på 5-10 per 10.000 per år. P-piller øger risikoen for venøs trombose 3-5 gange, hvilket betyder, at en genetisk prædisponeret kvinde vil have en 15-50 gange øget risiko for at udvikle venøs trombose, sammenlignet med ikke disponerede kvinder, der ikke benytter p-piller, svarende til en absolut risiko på 1,5-5 per 1000 kvinder per år. Hvis en sådan disponeret kvinde benytter p-piller i fx 10 år, vil den absolutte risiko for at udvikle venøs trombose derfor være 1,5 til 5%, hvilket for de fleste vil en uacceptabel stor risiko. Minipiller vil i den situation kunne være et brugbart alternativ, da de hverken øger risikoen for arteriel eller venøs trombose.

Vi mener kun, man bør screene en kvinde for genetisk trombosedisposition, hvis der foreligger en væsentlig familiær disposition, det vil i praksis sige venøs trombose i ung alder hos søskende eller forældre. Endvidere bør man screene kvinder, som selv har oplevet venøs trombose.

De få kvinder, der er homozygot for Leiden faktor V mutation (det er 0,2% af befolkningen) har en ca. 30 gange øget risiko for venøs trombose. De bør derfor ikke benytte p-piller.

Epidemiologiske undersøgelser tyder på, at p-piller med tredje generations gestagenerne *desogestrel* eller *gestoden* indebærer større risiko for venøs trombose end p-piller med andengenerations gestagenet *levonorgestrel*. Hvis man ordinerer p-piller til en kvinde med familiær forekomst af venøs tromboemboli, vil et naturligt førstevalg derfor være en lavdoseret p-pille med andengenerations gestagenet *levonorgestrel* (2).

Der er ikke nogen tilsvarende oplagte koagulationsmarkører for arteriel trombose. Vi ved, at hypercholesterolæmi udgør en signifikant risikofaktor for arterielle komplikationer. Hvis der er nære slægtninge med tidligt debuterende arteriel trombose, kunne man derfor overveje at screene pt. for hypercholesterolæmi. Hvis man ordinerer p-piller til en kvinde med tidlige arterielle komplikationer i familien, ville et naturligt førstevalg være en lavdoseret p-pille med et tredje generations gestagen, da nogle epidemiologiske undersøgelser tyder på en lavere risiko for arterielle komplikationer ved brug af p-piller med tredje, sammenlignet med anden-generations gestagener (2).

Tidligere trombose

En kvinde, som selv tidligere har oplevet en tromboembolisk komplikation, bør udvise tilbageholdenhed med at benytte p-piller. Drejer det sig om venøs trombose, bør der under alle omstændigheder gennemføres en koagulationsmæssig udredning. Falder denne positivt ud, bør man vælge en anden kontractionsform end p-piller. Falder den negativt ud, finder vi ikke, at der foreligger nogen absolut kontraindikation for brug af p-piller, men indikationskravet er skærpet.

Er der tale om en tidligere arteriel komplikation, bør der ligeledes udvises tilbageholdenhed med brug af p-piller, også ved normal p-cholesterol. Det skyldes ikke, at p-piller øger risikoen for arteriel trombose mere end for venøs trombose (tværtimod), men at arterielle blodpropper har alvorligere konsekvenser for kvinden end en venøs trombose (2).

Information af kvinder med særlig risiko for trombose

Det er altid en balancegang at informere om sjældne men alvorlige mulige bivirkninger ved brug af et givet lægemiddel. Ved ordination af en lavdosis p-pille bør kvinden informeres om, at der foreligger en flere gange øget risiko for udvikling af venøs trombose og en let øget risiko for cerebral trombose.

Informationskravet om tromboemboliske risici er selvsagt øget i tilfælde af en i forvejen øget risiko for disse komplikationer. Der kan imidlertid foreligge indikationer, som opvejer en relativ kontraindikation. Det kunne fx være andre non-kontrceptive fordele ved p-piller som reducerede menstruationssmerter, forebyggelse af recidiverende ovarielle cyster, kvinder med polycystisk ovariesyndrom (PCO), hyperandrogenisme, hirsutismegener eller dårlige erfaringer med anden kontraktion. Den praktiserende læge bør i journalen notere, at disse risici er drøftet med patienten i forbindelse med ordination af p-piller, og specifikt hvilke forhold som i det konkrete tilfælde taler for hormonal kontraktion trods tilstedeværende risikofaktorer.

Referencer

1. Lidegaard Ø, Schiødt AV, Poulsen EF. P-piller. Generelle forhold. Ugeskr Læger 2000; submitted.
2. Lidegaard Ø, Schiødt AV, Poulsen EF. P-piller og trombose. Ugeskr Læger 2000; submitted.
3. Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996.