

# Alvorlige bivirkninger ved p-pillebrug hos teenagere

Malin Chatarina Nylander & Helle V. Clausen

P-piller (PP) er siden 1960'erne blevet brugt til kontraception samt til behandling af menometroragi, endometriose og polycystisk ovariesyndrom. Danske teenagers PP-forbrug har været stigende gennem mange år. I 1999 brugte 2,1% af de 10-14-årige piger PP og i 2011 var tallet 3,4% [1]. Tilsvarende tal for de 15-19-årige er 52,8% og 54,2%.

PP har sjældne, men alvorlige bivirkninger: tromboembolier (TE), hvor de venøse (VTE) er hyppigst (4,2:10.000), mens cerebrale tromboser (3,4:100.000) og akut myokardieinfarkt (0,4:100.000) sammen med lungeembolier er potentielt fatale [2, 3].

I puberteten bidrager østrogen til lukning af epifyselinjerner, og hos voksne kvinder begrænser østrogen knogleomsætningen gennem påvirkning af knoglevævets  $\alpha$ - og  $\beta$ -receptorer. Muligvis påvirker PP's østrogener knoglemineralisering (BMD) og dermed *peak bone mass* (PBM). PBM opnås i 20-30-årsalderen og er afhængig af genetik og miljø, bl.a. diæt, fysisk aktivitet og alder ved menarche. Hos ældre kvinder skyldes 50% af forskellen i BMD forskel i PBM [4].

Med den stigende andel af ældre medborgere stiger prævalensen af osteoporose. Danmark er et af de lande i den vestlige verden med højest incidens af osteoporotiske hofte- og columnafrakturer [5] (19.000/år) [4]. Osteoporose medfører forringet livskvalitet, og mortaliteten ved osteoporotiske frakturer er betydelig (relativ risiko (RR): 2,7 det første år efter en hoftefraktur) [6]. Sygdommen koster det danske samfund over 11,6 mia. kr. årligt [7].

I artiklen belyses to af PP's bivirkninger hos teenagere: VTE og nedsat BMD. Artiklen omhandler PP, der indeholder ethinylestradiol (EE), estradiol, eller estradiolvalerat (E2) i kombination med 1.-4.-generations gestagen (Tabel 1) [8]. Inkluderet er artikler,

der omhandler kvinder, der på interventionstidspunktet var  $\leq 20$  år. Artikler, der omhandler TE, hvor separate tal for incidensrate (IR) for teenagere ikke præsenteres, er ekskluderet.

## P-PILLER OG VENØS TROMBOEMBOLI

I fem retrospektive kohortestudier er der præsenteret separate tal for teenagere. Hos PP-brugere var *crude-IR* for VTE 2,1-4,2/10.000 [3, 9, 10] og hos ikkebrugere var *crude-IR* 0,7-1,0/10.000 [3, 11].

I to registerstudier med hhv. 571.333 og 1.359.821 kvindeår (PP-brugere, 15-19 år) af *Lidegaard et al* fandt man, at IR for VTE over tid er steget fra 1,8 i årene 1995-2005 til 4,2 i årene 2001-2009, formentlig fordi ikkebrugere indgår i det første estimat [3, 12].

*Lidegaard et al* fandt, at RR for TE var 7,9 (95% konfidens-interval (KI): 3,5-17,7) ved brug af p-plaster, RR: 6,5 (95% KI: 4,7-8,9) ved p-ring, RR: 1,4 (95% KI: 0,6-3,4) ved p-stav og RR: 0,6 (95% KI: 0,4-0,8) ved hormonspiral, alle sammenlignet med ikkebrug [13]. I to retrospektive kohortestudier fandt *Tuckuviene et al*, at PP var involveret i 79,0% af VTE og 85,7% af sinus venosus-tromboser hos 13-18-årige piger [14, 15]. *Christerson et al* fandt i et kohortestudie med 0-18-årige, at PP var involveret i 100% af sinus venosus-tromboser [16]. PP og tobaksrygning samt kombinationen heraf var væsentlige risikofaktorer. De tre studier viste samstemmende, at hovedparten af de teenagere, der blev ramt af TE, var piger, der brugte PP. Risikoen for VTE er størst det første år, man bruger PP, og falder ved længere tids brug [10, 12]. Dette gælder for PP med EE < 40 mikrogram og for alle gestagengenerationer [12]. Tiden »nulstilles« ved hver pause > 4 uger [3]. *Gronich et al* fandt i et retrospektivt kohortestudie med 819.749 kvindeår, at RR faldt allerede efter fire måneders PP-brug (samlet tal for 2.-4.-generations-PP) [10].

*Lidegaard et al* præsenterer som de eneste tal, der er opdelt på de enkelte gestagengenerationer; RR for andengenerations-PP faldt markant efter tre måneder og tilsvarende faldt RR for tredjegenerations-PP efter 3-12 måneder, mens RR for fjerdegenerations-PP ikke faldt med tiltagende varighed af brugen [3].

## Gestagen

*Lidegaard et al* fandt, RR for VTE ved brug af hhv. anden-, tredje- og fjerdegenerations PP med 30-40 mi-

## STATUSARTIKEL

Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V05130336



## FORKORTELSER

BMD = knoglemineralisering

EE = ethinylestradiol

E2 = estradiolvalerat

IR = incidensrate

PBM = *peak bone mass*

PP = p-piller

RR = relativ risiko

TE = tromboemboli

VTE = venøs tromboemboli

TABEL 1

P-piller på det danske marked. Med inspiration fra [8].

	Gestagen					
	1. generation: dienogest	2. generation: norgestimat, levonorgestrel	3. generation: gestogen, desogestrel	4. generation: drospirenon	antiandrogen: cyproteronacetat	uklassificeret generation: nomegestrolacetat
<i>Østrogen</i>						
Ethinylestradiol	–	–	20 µg	20 µg	–	–
	–	30 µg	30 µg	30 µg	–	–
	–	35 µg	–	–	35 µg	–
	–	3-faset	2- og 3-faset	–	–	–
Estradiolvalerat	4-faset	–	–	–	–	–
Estradiol	–	–	–	–	–	1,5 mg

TABEL 2

Relativ risiko for venøs tromboemboli ved brug af p-piller med forskellige gestagengenerationer.

	Lidegaard et al, 2011 [3]	Lidegaard et al, 2009 [12]	Farmer et al, 1997 [9]	Gronich et al, 2011 [10]
3. vs. 2. generation	2,1-2,2	1,8-1,9	1,7	NS
4. vs. 2. generation	2,1	1,6	–	1,7

NS = nonsignifikant.

krogram EE sammenlignet med ikkebrug var hhv. 2,9-3,5, 6,2-6,6 og 6,4 [3]. Flere studier viste en højere risiko for VTE ved brug af PP med tredje- og fjerdegenerationsgestagen end ved brug af PP med anden generationsgestagen (Tabel 2).

### Østrogen

For PP med hhv. anden- og tredjegenerationsgestagen fandt *Lidegaard et al* faldende RR for VTE ved faldende EE-dosis [3, 12], og omvendt viste tallene en tendens til øget RR for fjerdegenerations-PP med 20 mikrogram EE vs. 30-40 mikrogram EE [3], muligvis pga. statistisk usikkerhed (få kvindeår i undergruppen), eller pga. at denne type PP blev ordineret til en risikogruppe. *Gronich et al* fandt ikke-signifikant nedsat RR med nedsat EE-dosis [10]. Risikoen for VTE ved brug af E2-holdige PP kendes endnu ikke, men *Gaussem et al* fandt i et randomiseret klinisk forsøg (n = 90, 18-38 år), at PP med E2 havde gavnlige effekt på flere trombose- og fibrinolysemærker: D-dimer, antitrombin, faktor-II (p < 0,05) sammenlignet med PP med 20 mikrogram EE [17]. Hvorvidt effekten skyldtes gestagen- (nomegestrolacetat) eller østrogenkomponenten eller kombinationen heraf, og om disse PP har gavnlige effekt på VTE-risikoen, er uvist.

### P-PILLER OG KNOGLEMNERALISERING

Fire kohortestudier over 24 mdr., 24 mdr., 48 mdr. og

18 mdr. med hhv. 433, 301, 122 og 84 teenagepiger viste marginalt nedsat tilvækst i BMD hos PP-brugere i forhold til hos ikkebrugere [18-22]. I et tværsnitstudie (n = 248) fandt *Hartard et al* 5% lavere BMD i lumbalcolumna hos kvinder, som på et tidspunkt havde brugt PP, end hos aldrigbrugere og 10% lavere BMD i collum femoris hos dem, der havde haft et langt PP-forbrug, end hos aldrigbrugere [23]. *Bekinska et al* fandt i et kohortestudie (n = 275) ingen forskel i BMD-tilvækst i radius mellem PP-brugere og kontrolpersoner [24]. Kun 56% af deltagerne blev undersøgt, og studiet er det eneste, hvor man bruger BMD i antebrium og ikke i lænd eller hofte som *outcome*.

### Østrogen

Det er forventeligt, at EE via negativ feedback hæmmer den endogene østrogenproduktion. *Cibula et al* fandt i et kohortestudie (n = 84) med overkrydsning 0%, 1% og 2% BMD-tilvækst efter ni måneder hos hhv. brugere af PP med 15 mikrogram EE, 30 mikrogram EE og ikkebrugere samt 1% tab i BMD efter overkrydsning fra 30 mikrogram til 15 mikrogram EE [22]. Studiets korte varighed og overkrydsningsdesign medfører en risiko for, at effekten af første periodes EE-dosis først viser sig i anden periode. *Scholes et al* fandt i et kohortestudie (n = 301, 14-18 år) efter 24 mdr. forskel i BMD mellem brugere af PP med 30-35 mikrogram EE og kontrolpersoner, men ikke mellem brugere af PP med < 30 mikrogram EE og kontrolpersoner, muligvis pga. få kvinder i gruppen, der brugte PP med < 30 mikrogram (n = 53), sammenlignet med i gruppen, der brugte PP med 30-35 mikrogram (n = 80) [20]. Efter 30 måneder fandt man signifikant lavere BMD-tilvækst i lumbalcolumna hos både brugere af PP med < 30 mikrogram EE og brugere af PP med 30-35 mikrogram EE end hos kontrolpersoner.

I 2009 og 2011 lanceredes PP med hhv. E2 og estradiol. E2's positive effekt på BMD bruges terapeutisk i substitutionsbehandling ved Turners syndrom

og præmatur *ovarian failure*, men hvordan E2 påvirker BMD hos raske teenagere vides ikke.

### Gestagen

Androgener spiller en betydelig rolle i knoglemineraliseringen, hvorfor PP's gestagen teoretisk set også kan påvirke BMD. *Gai et al* fandt i et kohortestudie med kinesiske teenagepiger (n = 450) en tendens mod et marginalt BMD-tab hos brugere af tredje- og fjerdegenerations PP (30 mikrogram EE) og en marginal BMD-tilvækst hos både brugere af PP med cyproteronacetat (35 mikrogram EE) og kontrolpersoner (lumbalcolumna, p = 0,340, og collum femoris, p = 0,562) [25]. Hvorvidt tendensen skyldes gestagenkomponenten eller EE-dosis vides ikke. I et kohortestudie (n = 92) sammenlignede *Lattakova et al* brugere af tredje- og fjerdegenerations PP (15 mikrogram EE) med brugere af fjerdegenerations PP (30 mikrogram EE) og fandt ingen forskel i BMD-tilvækst [26].

### Varighed

I et kohortestudie (n = 122) sammenlignede *Pikkarainen et al* BMD mellem teenagere, der havde brugt PP i hhv. 1-2 år og > 2 år, og fandt faldende BMD med tiltagende varighed af PP-brug [21]. *Cromer et al* fandt i et kohortestudie (n = 433) signifikant lavere BMD-tilvækst hos PP-brugere end hos kontrolpersoner efter 12, men ikke efter 24 mdr.s brug [18, 19]. Dette skyldes muligvis en høj frafaldsrate (67%).

### Fraktur som outcome

I et Cochranereview fra 2011 [27] fandt man ingen randomiserede studier med fraktur som *outcome*, mens *Martins et al* [28] i et systematisk review, fandt divergerende resultater fra ti studier med varierende design, kvalitet og EE-dosis. *Wasnich et al* fandt hos postmenopausale kvinder (ukendt PP-status), at 8% forskel i BMD i lumbalcolumna svarede til 54% forskel i frakturrisiko [29]. Teoretisk set vil BMD-tilvæksten være mindre hæmmet og frakturrisikoen lavere ved brug af højdosis-PP. 1960-1970'ernes PP havde EE-dosis > 50 mikrog, hvorfor retrospektive studier ikke vil sige noget sikkert om risikoen for osteoporotiske frakturer ved brug af dagens lavdosis-PP. Få og små studier viser, at teenagegraviteter medfører nedsat BMD og øget frakturrisiko [30].

### DISKUSSION

Studier af PP-brug hos teenagere er behæftet med dårlig komplians og høj frafaldsrate.

### Venøs tromboemboli

Teenagere har pga. deres alder en lav basal risiko for VTE, mens de som PP-brugere har en højere risiko, da

de ofte er nye brugere, skifter præparat og tidligere ofte fik ordineret tredje- og fjerdegenerations-PP. Risikoen for VTE er højest i de første 3-12 måneder med nyt præparat. Ved pause > 4 uger »nulstilles« tiden, hvilket muligvis medvirker til den »høje« IR af VTE hos teenagere. I registerstudier indgår kun VTE, der er registreret i sekundærsektoren, hvorfor IR kan findes lavere end det reelle tal. Registerstudiers resultater afhænger af registerets kvalitet. Teenagere skifter tit PP og holder pauser i PP-brugen, hvilket kan være svært at gennemskue i registerdata, ligesom det ud fra registre er umuligt at se, om de ordinerede PP tages, eller om recepten kun indløses.

Retrospektive kohortestudier har en begrænsning i manglende oplysninger om risikofaktorer som tobaksbrug, motion og *body mass index*. At IR stiger i tidsrummet mellem *Lidegaard et al's* to studier fra hhv. 2009 og 2011 [2, 3], skyldes, at der indgår ikke-brugere i det tidlige estimat, men muligvis også at der i tidsrummet sås et øget forbrug af tredje- og fjerdegenerations PP, samt at man i det senere studie verificerede VTE-diagnose gennem krydstjek for antikoagulationsbehandling.

*Lidegaard et al* [3] fandt for fjerdegenerations-PP en tendens, der peger mod en øget RR for VTE med faldende EE-dosis, hvilket muligvis skyldes, at disse PP blev ordineret til risikopatienter, eller at der var for få kvindeår i gruppen og dermed statistisk usikkerhed. Studierne præsenterer RR i stedet for absolut risiko, hvorfor bare 1-2 flere tilfælde af VTE giver en markant højere risiko. Differencen i risiko for VTE ved PP-brug og ikkebrug er (4,2-1,0)/10.000 = 3,2/10.000, dvs. at 3.000 teenagepiger skal undgå PP i et år for at forhindre et tilfælde af VTE.

Det er vigtigt at pointere, at risikoen for VTE ved PP-brug er lav sammenlignet med risikoen ved en graviditet. I et retrospektivt kohortestudie fandt *Virkus et al*, at IR for VTE hos gravide teenagere var 10,4/10.000 stigende med stigende gestationsalder og med maksimum lige efter fødslen [11].

*Tuckuviene et al* og *Christerson et al* fandt, at PP indgik i mange TE hos pædiatriske patienter, men studierne tal er ekstremt små og medfører en væsentlig statistisk usikkerhed. *Tuckuviene et al* kan end-



Konsultation.



## FAKTABOKS

54,2% af 15-19-årige danske kvinder brugte p-piller i 2011.

Venøse tromboembolier er en kendt komplikation i forbindelse med brug af p-piller, risikoen er størst ved tredje- og fjerdegenerations-p-piller (relativ risiko: 6,2-6,6 sammenlignet med ikkebrug).

Vi kender ikke risikoen ved de »nye« naturlige østrogener.

Peak bone mass (PBM) opnås ved 20-30-årsalderen og er afgørende for knogledensiteten senere i livet. Kønshormoner spiller en væsentlig rolle ved opnåelsen af PBM.

Der findes ingen nationale danske kliniske retningslinjer vedr. ordination af p-piller til teenagere.

videre kritiseres for ikke at adressere tobak som en selvstændig og mulig potenserende risikofaktor.

### Knoglemineralisering

Studierne omhandler PP med forskellig EE-dosis og forskellige gestagenkomponenter, og brugen er af varierende varighed, hvilket gør studierne svære at sammenligne. For at kunne undersøge østrogenkomponentens rolle må gestagenkomponenten holdes konstant – og omvendt. I de fleste studier har man BMD i lumbalcolumna og collum femoris som *outcome*, men muligvis påvirker PP ikke BMD ens i de forskellige skeletdele. De færreste studier er justeret for konfoundere som motion, kost, tobaksbrug og gynækologisk alder. BMD er et surrogatmål, mens fraktur er det klinisk relevante mål.

Fremtidig forskning kan klargøre en evt. effekt af hhv. PP's gestagen- og østrogenkomponent på teenageres BMD, hvorvidt denne er reversibel, og om der er sammenhæng mellem PP-brug i teenageårene og osteoporose senere i livet.

Effekten af PP med naturlige østrogener mht. BMD og VTE-risiko bør klarlægges.

### KONKLUSION

VTE-risikoen stiger med stigende EE-dosis, mens risikoen for nedsat BMD muligvis stiger med faldende EE-dosis. Der er 2B-evidens for forhøjet VTE-risiko hos PP-brugere afhængig af gestagengeneration, EE-dosis og behandlingsvarighed.

Hvorvidt brug af PP i teenageårene medfører nedsat BMD-tilvækst og dermed lavere PBM, og om en evt. forskel er vedvarende og klinisk relevant, vides ikke. Man har i få studier påvist marginalt nedsat BMD hos PP-brugere. Ud fra den nuværende viden er det nærliggende at anbefale PP med lavdosis-EE og andengenerationsgestagen til teenagere. Endvidere bør man forsøge at begrænse pauser i brugen af PP, da risikoen for VTE er størst ved opstart.

**KORRESPONDANCE:** Malin Chatarina Nylander, Gynækologisk-Obstetriske Afdeling G, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: machny@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 9. marts 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 23. juni 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Lægemedstilsyrelsens Lægemedelsregister. Statens Serum Institut. 1996. www.medstat.dk (6. jul 2013).
- Lidegaard O, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- Rejmark LAB, Ejersted C. Vejledning til udredning og behandling af Osteoporose. Aarhus: Dansk Knoglemedicinsk Selskab, 2009.
- Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA et al. Sex- and age-specific incidence of non-traumatic fractures in selected industrialized countries. *Arch Osteoporos* 2012;7:219-27.
- Farahmand BY, Michaëlsson K, Ahlbom A et al. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:1583-90.
- Hansen L, Mathiesen AS, Vestergaard P et al. A health economic analysis of osteoporotic fractures: who carries the burden? *Arch Osteoporos* 2013;8:126.
- Wilken-Jensen C. Hormonale kontraceptiva Copenhagen: Dansk Lægemedel Information, 2012 <http://pro.medicin.dk/Lægemedelgrupper/Grupper/149000> (16. jul 2013).
- Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8.
- Gronich N, Lavi I, Rennett G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:E1319-25.
- Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T et al. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. *Thromb Haemost* 2011;106:304-9.
- Lidegaard O, Løkkegaard E, Svendsen AL et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011;159:663-9.
- Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994-2006: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 2011;100:543-9.
- Christerson S, Stromberg B. Childhood stroke in Sweden I: Incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatr* 2010;99:1641-9.
- Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrol acetate/17beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Thromb Haemost* 2011;105:560-7.
- Cromer BA, Bonny AE, Stager M et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008;90:2060-7.
- Cromer BA, Stager M, Bonny A et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004;35:434-41.
- Scholes D, Hubbard RA, Ichikawa LE et al. Oral contraceptive use and bone density change in adolescent and young adult women: a prospective study of age, hormone dose, and discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1380-7.
- Pikkarainen E, Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T et al. Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. *Contraception* 2008;78:226-31.
- Cibula D, Skrenkova J, Hill M et al. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol* 2012;166:1003-11.
- Hartard M, Kleinmond C, Wiseman M et al. Detrimental effect of oral contraceptives on parameters of bone mass and geometry in a cohort of 248 young women. *Bone* 2007;40:444-50.
- Bekinska ME, Kleinschmidt I, Smit JA et al. Bone mineral density in adolescents using norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception* 2007;75:438-43.
- Gai L, Jia Y, Zhang M et al. Effect of two kinds of different combined oral contraceptives use on bone mineral density in adolescent women. *Contraception* 2012;86:332-6.
- Lattakova M, Borovsky M, Payer J et al. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14:207-14.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD006033.
- Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception* 2006;73:445-69.
- Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiosteoporosis agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231-6.
- Cho GJ, Shin JH, Yi KW et al. Adolescent pregnancy is associated with osteoporosis in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:456-60.