

# ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Az kombinált fogamzásgátló tabletta szedése és a vénás tromboembólia előfordulásának összefüggése

CSERMELY TAMÁS DR.

PTE OEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

A vénás tromboembólia (VTE) fiatal, fogamzásgátlót nem szedő nők esetében ritka megbetegedés, gyakorisága kb. 5/100 000 nőév. A VTE kockázata várandósoknál ennél jóval nagyobb, mintegy 60/100 000 nőév (1). A fogamzásgátló tabletta szedésének VTE-t befolyásoló hatását vizsgáló, 1995 előtt végzett népességi vizsgálatok azt mutatták, hogy a kis mennyiségű ( $\leq 30$   $\mu$ g etinilösztadiol), második generációs progesztogént (levonorgesztrel) tartalmazó fogamzásgátló tabletta VTE-kockázata megközelítőleg 15-20/100 000 nőév (2). Néhány 1995-ben megjelent vizsgálat azonban arról számolt be, hogy a harmadik generációs dezogesztrelt vagy gesztodént tartalmazó tablettákat szedő nők VTE-kockázata nagyobb: 30/100 000 nőév (3-6). Ezek a közlemények vezettek a „fogamzásgátló-pánik” („pill-scare”) néven emlegetett jelenséghez; 1995 után, több országban nők százezrei hagyták abba a (főleg harmadik generációs gesztogént tartalmazó) fogamzásgátló tabletták szedését.

Hatalmas vitákat váltott ki, hogy milyen lehetséges torzító tényezők játszhattak szerepet az új gesztogének fokozott VTE-kockázatáról beszámoló eredményekben, illetve, hogy milyen tényezőket nem vettek figyelembe a fent említett „fogamzásgátló-pánikot” kiváltó, eredeti, 1995-ös tanulmányokban. A vizsgálatok elemzésekor három jól meghatározható torzításra derült fény:

### 1. „Egészséges felhasználók effektusa”

Amíg a harmadik generációs gesztogének megjelenésével a felírók ezeket a készítményeket részesítették előnyben az új tablettaszedők indításánál, addig második generációsokat továbbra is a régebb óta fogamzásgátlót szedőknek rendelték. 1995 után fény derült arra is, hogy a VTE előfordulásának veszélye a szedés első évében a legnagyobb, így érthető módon viszonylag

nagyobb arányban fordult elő VTE az újonnan szedők körében, mint a már régebb óta szedők között. A régebb óta második generációs készítményt használók voltaképpen „egészségesebb népeiséget” képviseltek: a kockázati csoportban itt már a tabletta szedésének kezdetekor előfordult a VTE.

### 2. „Gyógyszerfelírási torzítás”

A harmadik generációs fogamzásgátló tabletták bevezetésével elterjedt az a nézet, hogy mivel újabbak, valószínűleg biztonságosabbak is. Ezért ilyen fogamzásgátló tablettát kaptak azok a nők, akiknél eleve nagyobb volt a VTE veszélye, illetve a nagy kockázatú nőket a második generációról a harmadik generációs fogamzásgátló tablettára váltották.

### 3. „Beutalási torzítás”

Mivel a harmadik generációs fogamzásgátló tablettát szedő nők körében több volt a veszélyeztetett, ezért őket (a második generációs tablettát szedő nőkkel ellentétben) már enyhébb tünetek jelentkezésekor kórházba utalták.

Különösen az a tény szolgáltatott alapot a vitára, hogy a későbbi vizsgálatoknál, jobban ellenőrizve a felismert torzító tényezőket, általában nem észleltek különbséget a második és harmadik generációs fogamzásgátló tabletták VTE-kockázata között. Ráadásul, 2000-ben a British Medical Journalban megjelent tanulmány szerint, a várakozásokkal ellentétben, nem volt változás a VTE előfordulási gyakoriságában az 1995-ös „fogamzásgátló-pánikot” megelőző és az azt követő két éves időszakot összehasonlítva (7). A zűrzavart kiváltó cikkek hatására ugyanis az Egyesült Királyságban nők ezrei hagyták abba a harmadik generációs gesztogént tartalmazó tabletta szedését, és így 1995. november és 1998. december között a gesztodént vagy dezogesztrelt tartalmazó fogamzásgátló tabletták felírása 53,4%-ról 14,0%-ra esett vissza. Ha a második generációs gesztogént (levonorgesztrel) tartalmazó tabletták tényleg biztonságosabbak lennének, akkor joggal várhatnánk, hogy a feltételezett nagyobb kockázatú harmadik generációs szerek visszaszorulásával a VTE-esetek számának csökkenni kellett volna. Azonban a „fogamzásgátló-pánikot” megelőző két év adatait összehasonlítva az azt követő időszakokkal, nem volt szá-

Levelezési cím:

**Dr. Csermely Tamás**  
PTE OEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika  
7624 Pécs, Édesanyák útja 17.  
Telefon: (36-72) 536-370  
E-posta: csertam@freemail.hu

motteví különbség a VTE-gyakoriság tekintetében (34, illetve 36/100 000 nőév) (7).

Újabb tanulmányokban a 30 kg/m<sup>2</sup>-t meghaladó testtömegindexet (BMI) és a dohányzást azonosították, mint a VTE jelentős kockázati tényezőit kombinált fogamzásgátló tablettát szedő nőknél (3, 8-10). Ha a BMI eléri, vagy meghaladja a 35-öt, akkor a VTE veszélye négyszeresére emelkedik, míg 30 és 35 közötti BMI kétszeres kockázatot jelent a fogamzásgátlót nem szedő nőkhöz képest. Azok a nők, akik BMI-je meghaladja a 25-öt, *Jick és munkatársai* (11) vizsgálata szerint hatszoros VTE-kockázattal, míg a dohányzó nők kétszeres VTE-veszéllyel számolhatnak, amit *Farmer és munkatársai* (8) is alátámasztottak. *Lidegaard és munkatársai* (10) vizsgálata kétszeres kockázatot mutatott a 25-öt meghaladó BMI-jű nők esetében, míg a 30 feletti BMI négyszeres veszélyt jelentett. Ez a vizsgálat ugyan csak kétszeres kockázatot mutatott ki a dohányzó nőknél.

A nemrégiben közreadott European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives (EURAS) vizsgálat adatai szintén azt igazolták, hogy nincs különbség a második és harmadik generációs fogamzásgátló tabletták VTE-veszélye között. Az EURAS vizsgálata 2000 és 2006 között 58 674 nő bevonásával és nyomon követésével, összesen 142 475 (!) nőévnyi adatot foglalt magába. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérje a fogamzásgátló tabletták szedése mellett bekövetkező szív és érrendszeri történéseket, összehasonlítva a drospirenon, levonorgesztrel és egyéb használatban lévő (harmadik generációs) szerek ilyen irányú hatását. A vizsgálat mérete, az összegyűjtött adatok nagysága és az a tény, hogy csak a bevont nők 2,4%-át nem sikerült követni, mind a vizsgálat jelentőségét támasztják alá (9).

Amint azt már a korábbi szív és érrendszeri kockázattal foglalkozó tanulmányok is megjegyezték, az újabb készítmények használati veszélyeztetettebbek voltak (pl. a túlsúlyos vagy dohányzó nő nagyobb valószínűséggel kap újabb szert). *Heinemann és munkatársai* (2) vizsgálatából az derült ki, hogy az kombinált fogamzásgátló tablettát szedő nőknek, függetlenül attól, hogy milyen készítményt használtak, egyformán fokozottabb a VTE-kockázata, körülbelül 90/100 000 nőév. Ha a BMI eléri vagy meghaladja a 30-at, akkor a veszély 230/100 000 nőévre nő. Ez háromszoros növekedést jelent azokhoz a nőkhöz képest, akik BMI-je 20 és 25 között van. A vizsgálat szerint a korosodás szintén jelentős kockázati tényező. *Heinemann és munkatársai* (2) tanulmányában azonban a VTE előfordulása az átlagosan elfogadottnál eleve nagyobbban bizonyult: a fogamzásgátló tablettát nem szedő nők VTE-kockázata 44/100 000 nőév volt, míg várandósoknál a veszély 291/100 000 nőévre emelkedett. Az artériás tromboembólia veszélye egyik készítmény esetében sem nőtt (a fogamzásgátlót nem szedő nők kockázatához viszonyítva).

Általában úgy tartják, hogy az artériás és vénás trombózis kockázati tényezői különbözőek. A közelmúltban felismerték azonban, hogy vannak olyan állapotok, melyeket eddig csak az

artériás tromboembóliás betegségek veszélyei között soroltak fel, de valójában a VTE kockázatát is növelik. Három cikk is megjelent az elmúlt két évben ebben a témában, amelyek azt sugallják, hogy a dohányzás, a magas vérnyomás, a cukorbetegség és az elhízás összefüggést mutatnak a VTE kialakulásával. A három tanulmány: *Agno és munkatársai* (12) szisztematikus összefoglalója (metaanalízis) és *Pomp és munkatársai* (13-14) két eset-ellenőrzött vizsgálata. Bár az utóbbiak megtervezésében fellelhetők bizonyos hibák, ezek azonban csak csökkentették a lehetséges különbséget az egyes csoportok között. Azok a dohányzó nők, akik nem szedtek fogamzásgátló tablettát, kétszeres VTE-veszélynek voltak kitéve, mint a nem dohányzó, fogamzásgátlót nem szedő nők, míg a dohányzó, fogamzásgátlót szedő nők VTE-kockázata az előző csoporthoz képest nyolcszoros volt. Ez azt jelenti, hogy szinergizmus van a dohányzás és fogamzásgátló tabletták között a VTE-kockázat tekintetében.

A VTE-kockázat és a dohányzás összefüggése további lehetőségeket vetett fel a korábban már szintén vizsgált „felírási torzitással” kapcsolatban. A harmadik generációs fogamzásgátló tablettákat tulajdonképpen úgy vezették be a piacra, hogy biztonságosabbak, mint a második generációs fogamzásgátló szerek, ha olyan nők fogamzásgátlását szeretnénk biztosítani, akiknek artériás trombózisra hajlamosak, tehát például dohányoznak. Azonban, ha a dohányzás nemcsak az artériás, hanem a vénás tromboembólia veszélyét is növeli, és a legtöbb dohányzó nő a fentiek értelmében elsősorban harmadik generációs fogamzásgátló tablettát kapott, akkor a dohányzás okozta veszély hozzájárulhatott a harmadik generációs fogamzásgátlók látszólagos VTE-kockázatának emelkedéséhez.

Az EURAS vizsgálat (15) első eredményeinek megjelenése után, 2004-ben az angol gyógyszerbiztonsági bizottság (UK Committee on Safety of Medicines) kiadott egy irányelvet, miszerint a VTE-kockázat minden forgalomban lévő fogamzásgátló tablettára nézve hasonló, és hogy az kombinált fogamzásgátló tablettákat körültekintően kell felírni elhízott (BMI >30) nőknek. Tíz évvel ezelőtt még nem nagyon volt más lehetőség, mint az kombinált fogamzásgátló tabletták szedése. Ma már létezik néhány hatékony és egyszerű, csak gesztagént tartalmazó módszer, amelyek nem növelik a VTE kockázatát.

Ugyancsak figyelembe kell vennünk azokat a bizonyítékokat, miszerint a tromboembóliára hajlamosabb nőknek a harmadik generációs kombinált fogamzásgátló tabletták valószínűleg biztonságosabbak. A „Transnational Study” (4) statisztikailag szignifikáns csökkenést talált a szívinfarktus kockázatában a dezogesztrelt és geszodént tartalmazó fogamzásgátló tablettát szedő nők esetében. Az ún. MICA-studynak (16) nem sikerült igazolni a két generáció közti különbséget. Azonban a legújabb vizsgálat szignifikánsan emelkedett szívinfarktus veszélyt állapított meg a második generációs fogamzásgátló tablettát szedő nőknél, míg a harmadik generációs fogamzásgátlót használók esetében nem fokozódott a veszély (17). A HDL-Atherosclerosis

rosis Treatment Study statint és niacint használt a HDL-szint emelésére, ami a koszorúér-betegség előfordulásának csökkentéséhez vezetett. Ez a nagyszabású vizsgálat végre bizonyította, hogy nemcsak elméletéről van szó, hanem a fogamzásgátlók ténylegesen növelik a HDL-szintet (18).

A harmadik generációs kombinált fogamzásgátló tablettáknak számos előnyük van: az életminőséget sok tekintetben javítják, ám ezt sajnos nehéz számszerűsíteni. Amellett, hogy szabályozzák a vérzést, kevésbé okoznak androgénszerű mellékhatásokat, mint a második generációs fogamzásgátló tabletták, így előnyösebbek azoknak a nőknek, akik bőr- vagy súlyproblémákkal küzdenek (19).

Az kombinált fogamzásgátló tabletták mindegyike viszonylagos, de valós VTE-kockázatot jelent, és ezt el kell magyaráznunk a fogamzásgátló tablettát használó nőknek! Tisztában kell lennünk a VTE-kockázat tényezőivel, különös tekintettel a családi kórelőzményben előforduló, 45 év alatti (!), szülőnél bekövetkezett VTE-vel! Szűrés thrombophiliára ma már bizonyítottan felesleges (20), de hasznos lehet a veszélyeztetetteknél. Ugyanakkor tény az is, hogy a negatív eredmény nem kizáró tényező, hiszen azon nőknek is csak 50%-ban pozitív a thrombophilia tesztje, akiknek már volt VTE-jük. Mind az elhízás (BMI >30), mind a növekvő életkor (35 év felett), és az erős dohányzás (>35 szál/nap) is jelentős VTE-kockázati tényezők. Ugyancsak figyelembe kell vennünk, hogy a nagy kockázatú nők esetében, mint hatékony fogamzásgátló módszerek, ma már a csak progesztogént tartalmazó készítmények is rendelkezésre állnak.

## **IRODALOM**

1. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Products. Public Assessment Report. August 2003.
2. Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75:328-36.
3. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of VTE among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190-5.
4. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-7.
5. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1582-8.
6. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effects of different progesting in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-88.
7. Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. The effect of the 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database. *BMJ* 2000;321:477-9.
8. Farmer RDT, Lawrenson RA, Todd JC, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:580-90.
9. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-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.
10. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral Contraceptives and venous thromboembolism: a five year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187-96.
11. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
12. Agno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93-102.
13. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83:97-102.
14. Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-96.
15. Committee on Safety of Medicines. Combined oral contraceptives: venous thromboembolism. *Curr Prob Pharmacovigilance* 2004;30:7.
16. Dunn N. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579-84.
17. Tanis BC, van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *New Engl J Med* 2001;345:1787-93.
18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and Niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *NEJM* 2001;345:1583-92.
19. Szarewski A, Mansour D. The "pill scare": Responses of authorities, doctors, and patients using oral contraception. *Hum Reprod* 1999;5:627-32.
20. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women – Implications for venous thromboembolism screening *JAMA* 1997;277:1305-7.