

P-PILLER OCH APC-RESISTENS

Allmän screening ej motiverad

I en kommentar till Björn Dahlbäck, som i Läkartidningen 48/96 uttalade sig för en allmän screening för resistens mot aktiverat protein C (APC-resistens) före p-pillerbruk, konstaterar två företrädare för Svensk förening för obstetrik och gynekologi att en sådan screening knappast skulle vara meningsfull och kostnadseffektiv och dessutom skulle väcka fler frågor än den besvarar. Det finns idag inget vetenskapligt stöd för att screening för APC-resistens bättre än en noggrann anamnes skulle kunna förutsäga risken för djup ventrombos hos p-pilleranvändare.

I en artikel i Läkartidningen 48/96 [1] beskrevs professor Björn Dahlbäcks banbrytande forskning kring upptäckten av resistens mot aktiverat protein C (APC-resistens) och dess samband med trombosjukdom [2]. I samma intervju efterlyste Björn Dahlbäck en mer fördjupad debatt kring APC-resistens och användning av p-piller och han upprepade sin åsikt att det finns ett behov av generell screening för APC-resistens före p-pilleranvändning. Han var kritisk till det »principbeslut» som Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), ordförande i föreningens arbetsgrupp för familjeplanering

Författare

IAN MILSOM

docent, universitetslektor, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset Sahlgrenska/Östra, Göteborg; styrelseledamot i Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), ordförande i föreningens arbetsgrupp för familjeplanering

VIVECA ODLIND

docent, överläkare, kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala; ordförande i SFOG.

na kvinnor för APC-resistens inför p-pillerförskrivning.

Björn Dahlbäck offentliggjorde för första gången sin uppfattning om behovet av generell screening för APC-resistens inför p-pillerförskrivning i en artikel i Läkartidningen 48/95 [3]. Han bemöttes då av representanter från SFOG och Läkemedelsverket [4-6].

Vi vill med anledning av Björn Dahlbäcks senaste inlägg i debatten framföra att vi inte alls fattat ett »principbeslut»; vårt ställningstagande emot att rekommendera screening är baserat på de aktuella möjligheterna att göra en screening meningsfull och kostnadseffektiv.

P-pilleranvändningen är utbredd

P-piller används, eller har använts, av mer än 90 procent av kvinnor i Sverige [7]. Medan medianåldern vid det första samlaget är 16-17 år, är medianåldern vid det första barnet omkring tio år högre, 26 år. P-piller har kommit att bli en mycket betydelsefull metod att förhindra oönskad graviditet, speciellt under den långa period i livet när man vill ha ett samliv men ännu inte vill ha barn.

Innan den senaste larmrapporten om sambandet mellan p-piller och venös tromboemboli kom (oktober 1995) användes p-piller av drygt 400 000 kvinnor i Sverige. Efter larmrapporten minskade användningen med ca 20 procent, men är nu sakta på väg upp igen.

Venös tromboemboli är sällsynt

Venös tromboemboli är sällsynt hos friska yngre kvinnor; incidensen är ca 1 per 10 000 kvinnor och år. Incidensen av venös tromboemboli i samband med graviditet och förlossning är betydligt högre och har angetts till knappt 1 per 1 000 kvinnor och år; trombosrisken post partum är ännu större [8].

Risken att drabbas av venös tromboemboli i samband med p-pilleranvändning är, enligt de senaste epidemiologiska studierna, 2-4 per 10 000 kvinnor och år [9-13]. Mortaliteten vid venös tromboemboli har beräknats till ca 1-2 procent.

DEBATT

»Majoriteten av kvinnor med APC-resistens får aldrig någon blodpropp, oavsett om de utsatts för övriga riskfaktorer, t ex graviditeter och/eller p-pilleranvändning.»

APC-resistens och p-piller är riskfaktorer

Vi är helt eniga med Björn Dahlbäck om att kvinnor med APC-resistens löper en större risk att drabbas av venös tromboemboli, och att risken ökar ytterligare av samtidigt p-pillerintag, vilket har påvisats i flera studier [2, 14]. Prevalensen av APC-resistens, som är en genetisk mutation, varierar mellan olika länder. I Sverige anges den förekomma hos ca 7-10 procent, varav 0,3-0,5 procent är homozygota [3, 4, 15].

I olika studier har man funnit att mellan 25 och 40 procent av de kvinnor som utvecklar venös tromboemboli under p-pillermedicinering är APC-resistenta [14, 15]. Majoriteten av kvinnor med APC-resistens får aldrig någon blodpropp, oavsett om de utsatts för övriga riskfaktorer, t ex graviditeter och/eller p-pilleranvändning.

Screening för APC-resistens före p-pillerreceptet?

Björn Dahlbäck har hävdats att en allmän screening för APC-resistens är indicerad inför p-pillerförskrivning.

Innan en generell screeningmetod rekommenderas bör den dock utvärderas på vetenskapliga grunder och en rad villkor bör uppfyllas. Det tillstånd man vill upptäcka bör vara ett stort hälsoproblem för både individ och samhälle. Venös tromboemboli är förvisso förenad med uppenbara allvarliga följder för den drabbade individen, och har i samband med p-pillerbruk resulterat i enstaka dödsfall i Sverige under senare år.

Däremot är venös tromboemboli i samband med p-pilleranvändning till både antal och kostnad ett relativt be-

gränsat sjukvårdsproblem sett ur samhällets synvinkel.

Ett annat viktigt villkor som bör vara uppfyllt i ett program för screening är screeningstets träffsäkerhet och känslighet för den sjukdom som man söker. Vi förutsätter att testet för APC-resistens har både hög träffsäkerhet och känslighet för att upptäcka APC-resistens. Träffsäkerheten i att upptäcka APC-resistens får dock inte förväxlas med testets förmåga att förutsäga risken för venös tromboemboli i populationen.

Tillförlitlighet

Om man gör en enkel hypotetisk kalkyl baserad på situationen i Sverige idag med ca 400 000 p-pilleranvändare får vi fram följande:

Om man antar att 3 kvinnor per 10 000 och år får venös tromboemboli under p-pillerbehandling skulle det innebära att 120 kvinnor drabbas av trombos under ett år. Om 30 procent av dessa kvinnor har APC-resistens, skulle 40 av de 120 kvinnorna efter en screening ha kunnat avrådas från p-pilleranvändning. Om alla 400 000 p-pilleranvändare genomgick screening, kan ca 26 000 förväntas vara heterozygot APC-resistenta och ca 2 000 homozygot APC-resistenta, dvs sammanlagt 28 000 kvinnor med APC-resistens skulle upptäckas.

Räknat på dessa siffror skulle sensitiviteten för att förutsäga venös trombos bli 30 procent, specificiteten 93 procent. Det prediktiva värdet av ett positivt test blir 0,14 procent, det prediktiva värdet av ett negativt test blir 99,9 procent.

Enkelt uttryckt blir slutsatsen att screening för APC-resistens är ett dåligt test för att förutsäga vilka kvinnor som kommer att drabbas av venös tromboemboli, medan det, som väntat, är bättre för att identifiera kvinnor som ej kommer att drabbas av venös tromboemboli, som ju är en mycket sällsynt åkomma.

En allmän screening skulle dessutom medföra många andra problem. Vad gör vi med de 28 000 kvinnor som har APC-resistens, förutom att avråda från p-piller? Hur hanterar vi dessa kvinnor i samband med en graviditet? Bör de ha trombosprofylaktisk behandling vid graviditet och vid andra tillfällen då trombosrisken kan vara ökad? Vilka risker och nackdelar kan en sådan behandling föra med sig? Hur mycket oro kommer vetenskapen om ett positivt test att medföra för kvinnan själv? Kännedom om att kvinnan har APC-resistens kommer också att ta mycket sjukvårdsresurser i anspråk.

Det är självklart att vi inte skall hylla en strutsmentalitet och säga att det är bättre att inte veta, men innan vi rekom-

menderar en utbredd provtagning och låter ett enstaka laboratorieprov styra vårt kliniska handlande måste vi ha ett tungt vetenskapligt underlag för hur vi skall agera i olika situationer när ett prov har utfallit positivt.

Har samhället råd?

Kostnaderna förenade med screening av en så sällsynt sjukdom som venös tromboemboli under p-pillermedicinering måste stå i rimlig proportion till hälsovinster. Kostnaderna för en allmän screening av APC-resistens beräknas till 80 miljoner kronor för de 400 000 p-pilleranvändare som finns för närvarande. Ungefär 45 000 kvinnor påbörjar varje år p-pilleranvändning för första gången [7]. Screening av dessa skulle kosta 9 miljoner kronor per år. Dessa beräkningar avser enbart kostnaden för provet, som beräknas till 200 kronor per prov [3], och inkluderar ej övriga kostnader förenade med omhändertagandet av patienten.

Anamnesen fortfarande viktig

I samband med rådgivning om preventivmedel är en noggrann anamnes fortfarande ett viktigt instrument för att bedöma eventuella risker. Det finns för närvarande inga vetenskapliga studier som visar att screening för APC-resistens är effektivare att förebygga trombos än rutin användning av en noggrann anamnes. Av dessa skäl och med stöd av andra internationella experter, tex den tidigare citerade forskargruppen [14] som också argumenterat emot screening, anser vi att det för närvarande inte finns underlag för att rekommendera allmän screening för APC-resistens i samband med p-pillerförskrivning.

Däremot vill vi gärna ha en fortsatt och fördjupad debatt med Björn Dahlbäck och andra forskare i frågan hur vi skall kunna göra preventivmedel i allmänhet och p-piller i synnerhet säkra, effektiva och riskfria, i syfte att erbjuda kvinnor och män god reproduktiv och sexuell hälsa.

Referenser

1. Lennholm B. Belönas för forskning om blodets koagulation. Läkartidningen 1996; 93: 4418-9.
2. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med 1994; 330: 517-22.
3. Dahlbäck B. Test för APC-resistens före p-pillerrecept? Diskutera screening på faktagrund. Läkartidningen 1995; 92: 4458-61.
4. Odling V, Bygdeman M, Milsom I. P-piller i perspektiv – Nyttariskvärdering. Läkartidningen 1995; 92: 4547-9.
5. P-piller och trombos – aktuell riskbedömning. Rekommendationer från Läkemedelsverket. Läkartidningen 1995; 92: 4550-3.
6. Wiholm BE, Victor A, Alfreðsson L, Milsom I, Odling V, Persson I et al. Moderna p-

piller effektiva och säkra. Trombosprofylax bör dock övervägas i vissa fall. Läkartidningen 1996; 93: 3109-16.

7. Oddens B, Milsom I. Contraceptive practice and attitudes in Sweden 1994. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 932-40.
8. Hellgren M. Treatment of and prophylaxis of thromboembolic complications during pregnancy and puerperium. In: Treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. Uppsala: Läkemedelsverket, 1995: 179-98. Workshop 1995:3.
9. 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: 1575-82.
10. World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. Lancet 1995; 346: 1582-8.
11. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Bällér HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. Lancet 1995; 346: 1593-6.
12. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995; 346: 1589-93.
13. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. BMJ 1996; 312: 83-7.
14. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of Factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 344: 1453-7.
15. Berntorp E, Svensson P, Zöller B, Lethagen S, Dahlbäck B. Resistens mot aktiverat protein C. Vanlig genetisk riskfaktor för venös trombos. Läkartidningen 1995; 92: 3587-90.