


RELIS

PRODUSENTUAVHENGIG LEGEMIDDELINFORMASJON

 Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

 Øst
Tlf. 23 01 64 11

 Sør
Tlf. 23 07 53 80

 Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

 Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Cyproteronacetat og etinyløstradiol (Diane[®] m.fl.) og risiko ved langtidsbruk

Spørsmål til RELIS

Det er anbefalt at man skal bruke Diane[®] kun i kort tid, eller i begrenset tid, av hensyn til mulige bivirkninger ved langtidsbehandling. Lege spør hvor godt dokumentert dette er, og ev. hvor viktig. Problemstillingen er av interesse fordi mange unge kvinner har god effekt mot akne (og ikke så god effekt av andre midler), og derfor helst ikke vil bruke andre midler. De vil altså ikke slutte med Diane[®], men helst bruke det i flere år.

Svar

Diane[®] (cyproteronacetat og etinyløstradiol, CPA/EE) er et hormonpreparat godkjent til behandling av akne, seboré og lette tilfeller av hirsutisme når lokalbehandling ikke har gitt tilfredsstillende resultat (1). Det inneholder to mg av progestogenet cyproteronacetat og 35 mcg av østrogenet etinyløstradiol. Synonympreparater er nå også på markedet (Feminil[®], Vreya[®], Zyrona[®]). Fordi disse preparatene har antikonseptive egenskaper, kan de også brukes som prevensjonsmiddel, men de skal ikke brukes utelukkende som det. CPA/EE-holdige preparater bør seponeres tre til fire sykluser etter at den tilstand de er utskrevet for er leget og kun påbegynnes igjen om tilstanden residiverer.

Før oppstart må kvinnen gjennom en grundig medisinsk sjekk som det anbefales gjentas hver sjette måned dersom CPA/EE brukes over lengre tid (1).

Cyproteronacetat er et antiandrogen med progestogene egenskaper. Produsenten og ulike legemiddelmyndigheter sier at det finnes epidemiologiske data for at kombinasjonen cyproteronacetat og etinyløstradiol har høyere insidens av venøs tromboembolisme (VTE) enn andre kombinasjonspiller som inneholder østrogen i dose under 50 mcg (1).

Det er imidlertid reist tvil om tidligere data, og den siste epidemiologiske studien, som estimerte risiko etter å ha justert for en rekke underliggende risikofaktorer, kunne ikke finne statistisk signifikant forskjell (2). Likevel mener forfatterne det fortsatt er grunn til å bruke CPA/EE med forsiktighet fordi vi har behov for mer data om dette og om underliggende morbiditet i brukergruppen. Forfatterne sier det heller ikke finnes dokumentasjon for at cyproteronacetat er assosiert med VTE, og da burde risikoen på teoretisk grunnlag være den samme for alle antikonseptiva med likt innhold av østrogen. Vi har heller ikke funnet dokumentasjon for assosiasjonen mellom cyproteronacetat og VTE. Imidlertid inneholder CPA/EE-preparatene noe mer østrogen enn de p-piller som er på det norske markedet i dag (35 mcg versus hhv. 30 mcg og 20 mcg), og kriteriene for bruk må derfor være spesielt strenge. I den engelske legemiddelhåndboken og i Seaman og medarbeideres studie nevnes også at de tilstander CPA/EE brukes for, nemlig alvorlig akne og seboré, kan være assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom (2,3).

I 2004 sendte norske myndigheter ut en orientering om risiko ved bruk av Diane[®] og årsak til at det heller ikke er førstehåndsmiddel ved akne (4). De begrunner det med at cy-

proteronacetat ikke inngår i andre hormonelle anti-konseptiva, og at det inngår i større dose enn hva som ville vært nødvendig for antikonseptiv effekt fordi høy dose er nødvendig for antiandrogen effekt. Dermed mener de kvinnen utsettes for større risiko for VTE enn nødvendig. Den samme holdning er tatt av andre legemiddelmyndigheter, inkludert den britiske (3).

Cyproteronacetat (CPA) kan gi leverskade i høye doser, herunder hepatiske svulster (3). Dette synes imidlertid å dreie seg om daglige doser i størrelsesorden minst 10 ganger den som inngår i kombinasjonspreparatene (5). En epidemiologisk studie på risiko for lever-sykdom hos brukere av Diane® viste ingen signifikant økt risiko (6). Likevel er det grunn til å utvise forsiktighet og monitorere leverfunksjonen.

Konklusjon

Diane® og synonyme preparater inneholder østrogen og progestagen og er godkjent til bruk ved akne, seboré og lette tilfeller av hirsutisme hos kvinner. Kombinasjonen har også antikonseptive egenskaper, men det anbefales ikke å bruke disse preparatene kun for anti-konsepsjon da de har noe høyere østrogeninnhold enn andre p-piller og dermed noe høyere risiko for venøs tromboembolisme. De anbefales heller ikke til kontinuerlig ('profylaktisk') bruk for akne av samme grunn og fordi aktuelle pasientgrupper i utgangspunktet kan ha en noe forhøyet risiko for kardiovaskulær sykdom. Risiko for levertoksitet er ikke helt avklart, og leverfunksjonen bør monitoreres.

Referanser

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Diane. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endret: 15.12.2004).
2. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RDT. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylloestradiol (Dianette®): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 427–36.
3. British National Formulary no 53, March 2007. <http://www.bnf.org/> (27.04.2007).
4. Buajordet I, Madsen S. Diane – kvisemiddel med kjent risiko for blodpropp. 06.08.2004.
5. Thole Z, Manso G et al. Hepatotoxicity induced by anti-androgens: a review of the literature. *Urol Int* 2004; 73(4): 289–95.
6. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RD. The risk of liver disorders in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinylloestradiol (Dianette®): a nested case-control study using GPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(7): 541–50.

Kirsten Myhr,

MscPharm, MPH, Leder RELIS Øst, Ullevål universitetssykehus

AFU stipend 1. halvår 2008

Det kan søkes om stipend for 1 til 6 måneder for allmennpraktikere som ønsker å gjennomføre et forskningsprosjekt og / eller medvirke til et undervisningsopplegg i allmennmedisin eller samfunnsmedisin. De oppgaver en ønsker å søke stipend for å gjennomføre, må ha en klar tilknytning til problemer innen primærhelsetjenesten. Kvinner oppfordres spesielt til å søke.

Stipendiatene forventes å være tilknyttet ett av de allmennmedisinske/samfunnsmedisinske instituttene i deler av stipendperioden. Det er redegjort for lønnsvilkårene i <http://www.legeforeningen.no/?id=12573> statuttene for stipendet. Hvis kvoten ikke fylles av søkere som arbeider i primærhelsetjenesten, kan også andre leger eller annet helsepersonell med interesse for eller tilknytning til primærhelsetjenesten komme i betraktning.

Vi minner om at forskning i allmennmedisin kan telle i etterutdanningen, jfr. spesialistreglene. Stipendiater vil bli invitert til å framføre sin prosjekt på forskningsdagen på Primærmedisinsk uke/Nidaroskongressen.

Allmennmedisinsk forskningsutvalg foretar tildeling av stipendmidler etter innstilling fra de respektive institutter.

Det er utarbeidet et søknadsskjema og veiledning for aktuelle søkere som kan lastes ned (link i høyre marg), eller fås tilsendt ved å kontakte sekretariatet. Ved behov for nærmere informasjon ta kontakt med sekretariatet eller et av de allmennmedisinske instituttene.

Det er også mulig å søke om tildeling av inntil 3 månedsverk fra Nasjonalt kompetansesenter for legevaktmedisin. Prosjekt som det søkes om støtte til fra disse midlene må ligge innenfor det legevaktmedisinske feltet. Det må også her være etablert et veilederforhold med kandidaten, og prosjektet skal formelt utgå fra Legevaktssenteret, men kan ha andre adresser i tillegg. For nærmere informasjon om disse midlene, ta kontakt med professor Steinar Hunskaar ved Universitetet i Bergen (Steinar.Hunskaar@isf.uib.no). Samme søknadsskjema som nevnt ovenfor bes benyttet.

Søknader med kortfattede prosjektbeskrivelser sendes Allmennmedisinsk forskningsutvalg ved sekretariatet innen 15. september 2007:

Allmennmedisinsk forskningsutvalg

v/Tove Rutle

Sjøbergvn. 32

2050 Jessheim

TLF: 63 97 32 22

FAX: 63 97 16 25

E-POST: rmrtove@online.no

Søknader som er poststemplet etter søknadsfristen blir ikke tatt i betraktning.