

Kontraception til unge kvinder med fokus på langtidsvirkende reversible præventionsmidler

Pernille Ravn & Kresten Rubeck Petersen

STATUSARTIKEL

Gynækologisk-obstetrisk Afdeling D, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V04170314

Ved ordination af kontraception til unge kvinder er der oftest fokus på ønsket om maksimal beskyttelse mod graviditet og samtidig ønske om minimal risiko for alvorlige bivirkninger. Er kvinden rask, og tager hun ingen fast medicin, er risikofaktorerne oftest minimale og hensyntagen til komorbiditet som regel ikke aktuel.

Umiddelbart vil mange læger udstede en recept på p-piller, der er den hyppigst anvendte kontraceptionsform i Danmark. Omkring 400.000 danske kvinder bruger p-piller pga. høj kontraceptiv sikkerhed og god effekt på dysmenoré og menstruationsforstyrrelser [1, 2]. Blandt yngre kvinder bruger mere end hver anden p-piller [2].

Vi ønsker med denne artikel om langtidsvirkende reversible præventionsmidler at udfordre ordinationspraksis og medvirke til, at disse præventionsformer altid overvejes ved ordination af kontraception. Antallet af provokerede aborter er faldende i Danmark [3], men der er fortsat brug for særligt fokus på gruppen af kvinder under 30 år, hvor incidensen er størst [3]. Langtidsvirkende reversible præventionsmidler er mere effektive end andre kontraceptionsformer til reduktion af antallet af uplanlagte graviditeter [4].

Langtidsvirkende reversible præventionsmidler kan anvendes af alle aldersgrupper, også af nullipara, og særligt når fokus er på sikker kontraception [5].

De tilgængelige danske langtidsvirkende reversible præventionsmidler er kobberspiral, gestagenspiral, ge-

stagenimplantat og gestageninjektion. Gestagenkontraception giver ikke øget risiko for dyb venetrombose eller arteriel trombose. Som navnet antyder, påvirker langtidsvirkende reversible præventionsmidler ikke fertiliteten nævneværdigt efter endt brug [6].

SPIRAL

Kobberspiral

Den kontraceptive effekt af kobberspiralen skyldes kobbertråden, som er viklet om spiralens skaft [7]. Kobberionerne påvirker spermierne og fertiliseringen hæmmes, samtidig med at en fremmedlegemereaktion i endometriet modvirker implantation [7]. Kobberspiralen fås i to størrelser; dels den mindste som indeholder 300 mm² kobber (Flexi-T 300), og dels den lidt større, som indeholder 380 mm² kobber (Flexi-T 380, Nova-T 380). Spiralerne er registreret til fem års anvendelse. Kobberspiraler forværrer ofte menoragi, men nok ikke dysmenore [1, 8]. Kobberspiraler kan anvendes som nødprævention i op til fem dage efter ovulationstidspunktet [1, 9]

Gestagenspiral

Gestagenspiralens kontraceptive effekt skyldes gestagenet levonorgestrel (LNG), som ligger som et depot omkring spiralens skaft [10]. LNG gør slimproppen i cervix tykkere, hvorved spermernes penetration og fertiliseringen hæmmes, samtidig med at endometriet gøres atrofisk [10]. Mirena indeholder 52 mg LNG og er registreret til fem års anvendelse, Kyleena indeholder 19,5 mg LNG og er registreret til fem års anvendelse, og Jaydess indeholder 13,5 mg LNG og er registreret til tre års anvendelse. Både Kyleena og Jaydess reducerer menstruationsblødningen med en effekt, der nærmer sig effekten af de gestagenspiraler, der har højere indhold af LNG [11]. Desuden ses en effekt på dysmenoré på linje med p-pillers effekt [12]. Mirena er registreret til kontraception, behandling af menoragi og beskyttelse mod endometriehyperplasi under systemisk østrogenterapi, mens Kyleena og Jaydess kun er registreret til kontraception.

Den fortsatte brug af spiral er generelt høj. Efter et, to og fem år er den hhv. 85%, 77% og 56% for kobberspiral samt 88%, 79% og 52% for gestagenspiral [13,

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Langtidsvirkende reversible præventionsmidler (spiral, implantat og injektion) giver omkring 20 gange højere kontraceptiv sikkerhed end minipiller, p-piller, p-plaster eller p-ring. Effekten er reversibel og påvirker ikke fertiliteten nævneværdigt efter endt brug. Langtidsvirkende reversible præventionsmidler kan anlægges i tilslutning til provokeret abort og er ikke forbundet med alvorlige bivirkninger. Gestagenspiral er effektiv til behandling af menoragi og dysmenoré.
- ▶ Gevinsten ved den høje kontraceptive sikkerhed er størst blandt de yngste. Alle langtidsvirkende reversible præventionsmidler kan anvendes af alle aldersgrupper.
- ▶ Øget fokus på anvendelse af langtidsvirkende reversible præventionsmidler forventes at kunne nedbringe incidensen af uplanlagte graviditeter og provokerede aborter i alle aldersgrupper.

14]. Hos nulligravida er uterus mindre og cervikalkanalen strammere end hos kvinder, der har født; det kan derfor være en fordel for dem at anvende de mindste spiraler (Flexi-T300 eller Jaydess), selv om større spiraler kan bruges [15].

Begge typer spiraler er forbundet med en høj kontracetiv sikkerhed. Graviditetsraterne det første år efter anlæggelse er 0,5-0,8% for kobberspiralen og 0,1-0,2% for gestagenspiralen [16]. Der er en tendens til højere kontracetiv sikkerhed ved højere indhold af kobber/gestagen, men pga. den generelt høje kontracetive sikkerhed har disse små forskelle ingen klinisk relevans [16]. Derimod kan det være relevant for kvinden, om spiralen skal skiftes hvert tredje år (Jaydess) eller hvert femte år (kobberspiral og de øvrige gestagenspiraler). Begge typer spiraler nedsætter risikoen for ekstrauterin graviditet betydeligt med en incidens på hhv. 0,02 og 0,08 pr. 100 kvindeår ved hhv. gestagen- og kobberspiral [16]. Da den relative beskyttelse mod intrauterin graviditet er størst, bør ekstrauterin graviditet altid overvejes ved en graviditet med spiral.

Risikoen for perforation af uterus i forbindelse med anlæggelsen er generelt meget lav [16]. Fejlplacering nedsætter den kontracetive sikkerhed [16] og behandles med laparoskopisk fjernelse af spiralen, når fejlplaceringen erkendes; som regel ved at spiralen ikke ses intrauterint ved en ultralydskanning.

Risikoen for udstødning af både kobber- og gestagenspiral er mindre end 1%. I studier har man sammenlignet anlæggelse af en spiral ved kirurgisk, provokeret abort enten forsinket (efter 2-6 uger) eller umiddelbart (ved indgrebet) [17], og man har fundet en lidt større risiko for udstødning ved umiddelbar anlæggelse end ved forsinket anlæggelse (5% vs. 2,7%). Forskellen opvejes over tid, og flere har fortsat spiralen efter seks måneder, hvis den anlægges umiddelbart (92% vs. 77%) [17].

Kvinder, der er i risiko for seksuelt overført sygdom, bør screenes for klamydia og gonore i forbindelse med anlæggelse af en spiral. En ubehandlet, stum infektion kan progredierte til ascenderende infektion med risiko for senere påvirkning af fertiliteten. Hvis kvinden er symptomfri, kan spiralen anlægges samtidigt med screeningen, og en infektion behandles ved positivt screeningsresultat. Generelt er risikoen for ascenderende infektion (salpingitis) lav; omkring 0,5%, selv uden screening [18]. Gestagenspiral har en fordel frem for kobberspiral mht. infektionsrisiko, formentligt fordi slimproppen i cervix bliver mere uigennemtrængelig [19]. Tidligere anbefalede man fjernelse af spiralen ved infektion, men nyere studier har vist, at det er forsvarligt at bibeholde spiralen in situ under antibiotikabehandling, forudsat at der sker tæt opfølgning [20]. Ved erkendt underlivsinfektion bør infektionen færdigbehandles før spiralanlæggelse.



Abortraten kan nedbringes med langtidsvirkende, reversibel prævention. Barriere-metode beskytter mod seksuelt overførte sygdomme.

PARENTERALE GESTAGENMETODER

Implantat

Nexplanon består af en 4 cm lang og 2 mm tyk stav af etylenvinylacetat og indeholder 68 mg etonogestrel (ENG). ENG er en aktiv metabolit af tredje generationsgestagenet desogestrel, der også anvendes i p-piller og vaginalringe. Implantatet blev oprindeligt markedsført under navnet Implanon, men er siden blevet modificeret, så det nu indeholder bariumsulfat, der gør det synligt ved konventionel røntgenteknik. Indsættelsesmetoden er desuden blevet ændret, så risikoen for fejl-anlæggelse eller for dyb anlæggelse er reduceret betydeligt, uden at metodens øvrige egenskaber er ændret. Implantatet er godkendt til tre års anvendelse. I den periode frigives ENG i en dosis, der er tilstrækkelig til at suppressere ovulationen, samtidig med at østradiolniveaueret opretholdes sv.t. den tidlige follikulærfase. Cervikalsekretet påvirkes, så spermatozoernes penetration hæmmes, og endometriet bliver atrofisk og uegnet til implantation.

I såvel kliniske undersøgelser som post-marketingundersøgelser er der fundet enkelte graviditeter pga. egentligt metodesvigt, men størstedelen af de registrerede graviditeter skyldes uerkendt graviditet forud for anlæggelsen, fejl ved indsættelsen eller manglende opmærksomhed på mulige lægemiddelinteraktioner [21, 22]. Metoden betragtes derfor som den hidtil mest effektive af samtlige kontractionsformer med et Pearl Index under 1,0 [21, 22].

Den primære fordel ved implantatet er den høje kontracetive sikkerhed, som er uafhængig af kompliance, hvilket giver minimal risiko for brugerfejl. Metoden kan desuden have positiv effekt på dysmenoré og endometrioserelaterede smerter [22, 23]. Otte døgn efter fjernelse kan der ikke måles ENG i plasma.

Ulemperne består primært i, at metoden ofte giver uregelmæssigt blødningsmønster pga. anovulation uden kompensation af cyklus, som det sker ved brug af p-piller. Blødningsmønsteret bliver derfor uforudsigeligt, og efter et år har kun 10-15% et blødningsmønster som før, de fik implantatet. Størstedelen af brugerne oplever oligo- eller amenoré, mens ca. 15% oplever

hyppigere og/eller kraftigere blødninger. Blødningsproblemer er den hyppigste årsag til ophør (op til 15% pr. år) [22, 24]. Det uregelmæssige blødningsmønster kan behandles med kombinations-p-piller i 1-2 måneder, men resultaterne er usikre. Gestagenbetingede gener i form af vægtstigning, brystspænding og akne er den primære årsag til ophør hos ca. 7% [22, 24]. Den gennemsnitlige vægtstigning er sammenlignelig med den, der ses hos brugere af nonhormonal kontraktion, når der korrigeres for alder og race, men vægtstigning er årsag til ophør hos 3-7% [25].

Hvis det er vigtigt at opnå beskyttelse i den indeværende cyklus, bør implantatet anlægges på 1.-5. cyklusdag eller samtidig med abortus provocatus. Der har i sjældne tilfælde været indberetninger om, at ENG-implantater (både ikke-røntgenfaste og røntgenfaste) er fundet i blodkar (inklusive lungearterien) og thoraxvæggen, hvilket muligvis kan være relateret til for dyb eller intravaskulær indsættelse [26]. Det anbefales derfor, at implantatet kun indsættes og fjernes af sundhedspersonale, der har gennemført træning i anvendelse af applikatoren og teknikker for anlæggelse og fjernelse af implantatet [26].

Depotpræparat

Der findes p.t. kun ét tilgængeligt depotpræparat i Danmark, Depo-Provera. Det indeholder 150 mg medroxyprogesteronacetat opløst i 3 ml injektionsvæske beregnet til intramuskulær injektion hver tredje måned. Virkningsmekanismen er den samme som for det subkutane gestagenimplantat, men effektiviteten i praksis angives at være noget lavere med et Pearl Index på omkring 3 [27].

Fordelen ved metoden er den høje kontrceptive sikkerhed, som dog forudsætter, at injektionerne gives hver tredje måned.

De gestagenbetingede bivirkninger og ændringerne i blødningsmønsteret er mere udtalte end for implantatet. Op mod 70% får uregelmæssigt blødningsmønster i løbet af det første år, og op til 80% får amenoré efter fem års brug [28]. Virkningsvarigheden er længere efter sidste injektion, og tidspunktet for konception kan forsinkes med 6-9 måneder [28]. I de fleste undersøgelser, hvor man har sammenlignet vægtændringer hos kvinder, der anvendte Depo-Provera, med vægtændringer hos kvinder, der anvendte nonhormonal kontraktion, fandt man en større vægtstigning hos de førstnævnte. Desuden synes kvinder, der i forvejen er overvægtige, at være særligt disponerede for vægtstigning, om end evidensen for dette er lav [28, 29]. Suppressionen af den endogene østrogenproduktion under behandling med Depo-Provera er tilstrækkelig til at forårsage øget knogleresorption. Rapporter om nedsat knoglemineraltæthed (BMD) blandt brugere fik i 2004 de amerikanske sundhedsmyndigheder til at ud-

sende en advarsel om, at metoden almindeligvis kun bør anvendes ud over to år, hvis andre metoder ikke er tilrådelige. Effekten synes dog at være fuldt reversibel, og man anbefaler nu, at hensynet til BMD inddrages på lige fod med andre forhold i vurderingen af eventuel brug af Depo-Provera [28, 30].

KONKLUSION

Fertile kvinder i alle aldre bør rådgives om og have tilgang til alle kontraktionsmetoder, herunder langtidsvirkende reversible præventionsmidler. For at forebygge uplanlagte graviditeter bør man have fokus på langtidsvirkende reversible præventionsmidler, som er forbundet med høj kontraktiv sikkerhed, høj compliance og lav forekomst af alvorlige bivirkninger. Der er særlig indikation for at ordinere langtidsvirkende reversible præventionsmidler, hvis det primære ønske er at opnå høj kontraktiv sikkerhed. Der er meget få medicinske kontraindikationer, og metoderne kan anvendes, hvor østrogenholdige metoder ikke ønskes eller bør undgås. Samtidig med ordination af langtidsvirkende reversible præventionsmidler er det vigtigt at rådgive om barrieremetoder til forebyggelse af seksuelt overførte sygdomme og at informere om de ændringer, der kan forventes i blødningsmønsteret med den valgte metode. Dette kan imødekomes, ved at kvinden har mulighed for telefonisk og/eller klinisk opfølgning hos en sundhedsprofessionel.

SUMMARY

Pernille Ravn & Kresten Rubeck Petersen:

Contraception for young women with focus on long-acting, reversible contraceptives

Ugeskr Læger 2017;179:Vo4170314

Long-acting, reversible contraceptives are about 20 times more effective in terms of contraceptive efficacy than oral hormonal contraceptives, patch or vaginal ring are. Long-acting, reversible contraceptives are not associated with serious adverse events but induce changes in menstrual bleeding pattern in about 75% of the users. The progestogen intrauterine device is effective in the treatment of menorrhagia and dysmenorrhoea. Increased use of long-acting reversible contraceptives is expected to reduce unplanned pregnancies and legal abortions in all ages. Concomitant use of barrier methods is important to prevent sexually transmitted diseases.

KORRESPONDANCE: Pernille Ravn. E-mail: pernille.ravn@rsyd.dk

ANTAGET: 15. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. november 2017

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

LITTERATUR

1. DSOG. Gynækologiske guidelines: kontraception. 2015. <http://www.dsogdk/gynkologi/> (1. sep 2017).
2. Det årlige salg af lægemidler i Danmark 1996-2016. Sundhedsdatastyrelsen, 2017.
3. Winner B, Peipert JF, Zhao Q et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012;366:1998-2007.
4. Alderspecific incidens af frivillige aborter i Danmark 1998-2014. Tidlig graviditet og abort. 2014. www.tigrab.dk/15-05-07%20Årsrapport%202014.pdf (1. sep 2017).
5. Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2012;120:983-8.
6. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception* 2011;84:465-77.
7. Hsia JK, Creinin MD. Intrauterine contraception. *Sem Reprod Med* 2016;34:175-82.
8. Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod* 2013;28:1953-60.
9. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N et al. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012;27:1994-2000.
10. Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990;22:85-90.
11. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) – a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:9-28.
12. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception* 2010;82:396-403.
13. O'Neil-Callahan M, Peipert JF, Zhao Q et al. Twenty-four-month continuation of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2013;122:1083-91.
14. Diedrich JT, Madden T, Zhao Q et al. Long-term utilization and continuation of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:822.e1-6.
15. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Hauck B et al. The effect of age, parity and body mass index on the efficacy, safety, placement and user satisfaction associated with two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: subgroup analyses of data from a phase III trial. *PLoS One* 2015;10:e0135309.
16. Heinemann K, Reed S, Moehner S et al. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015;91:280-3.
17. Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF et al. Immediate versus delayed IUD insertion after uterine aspiration. *N Engl J Med* 2011;364:2208-17.
18. Sufrin CB, Postlethwaite D, Armstrong MA et al. Neisseria gonorrhoea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2012;120:1314-21.
19. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991;77:261-4.
20. Tepper NK, Steenland MW, Gaffield ME et al. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 2013;87:655-60.
21. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13(suppl 1):4-12.
22. Hohmann H, Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:907-17.
23. Walch K, Unfried G, Huber J et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception* 2009;79:29-34.
24. Darney P, Patel A, Rosen K et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91:1646-53.
25. Vickery Z, Madden T, Zhao Q et al. Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception* 2013;88:503-8.
26. Lægemiddelstyrelsen. Risiko for migration af etonogestrel-implantater Implanon NXT/Nexplanon samt opdaterede anbefalinger for indsættelse, lokalisering og fjernelse. 2016. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/direkte-sikkerhedsinformation/~media/D285DD-5FAC5D4332B3512C7B3CB1B1B8ashx> (1. sep 2017).
27. Trussell J. Contraceptive efficacy. I: Hatcher RA, Nelson A, Cates W et al, red. *Contraceptive technology*. 19th ed. Ardent Media, 2007.
28. Haider S, Darney PD. Injectable contraception. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:898-906.
29. Lopez LM, Ramesh S, Chen M et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD008815.
30. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD006033.