



# Hormonal kontraktion



Den Nationale Rekommandationsliste

# Indholdsfortegnelse

<b>1. Introduktion</b> .....	<b>4</b>
1.1. Om Den Nationale Rekommandationsliste .....	4
1.2. Juridiske forhold .....	4
1.3. Om baggrundsnotat om hormonal kontraception .....	4
<b>2. Emneafgrænsning</b> .....	<b>5</b>
2.1. Patientgruppe .....	5
2.2. Lægemiddelgrupper .....	5
<b>3. Kombinationspræparater af monofase type</b> .....	<b>6</b>
3.1. Fokuseret spørgsmål .....	6
3.2. Vurderede lægemidler .....	6
3.3. Virkningsmekanisme .....	7
3.4. Evidensgennemgang .....	7
3.5. Sammenfatning og rekommandationer .....	18
<b>4. Kombinationspræparater af flerfase type</b> .....	<b>20</b>
4.1. Fokuseret spørgsmål .....	20
4.2. Vurderede lægemidler .....	20
4.3. Virkningsmekanisme .....	20
4.4. Evidensgennemgang .....	20
4.5. Sammenfatning og rekommandationer .....	22
<b>5. Gestagenpræparater</b> .....	<b>22</b>
5.1. Fokuseret spørgsmål .....	22
5.2. Vurderede lægemidler .....	23
5.3. Virkningsmekanisme .....	23
5.4. Evidensgennemgang .....	24
5.5. Sammenfatning og rekommandationer .....	32
<b>6. Postcoital kontraception</b> .....	<b>35</b>
6.1. Fokuseret spørgsmål .....	35
6.2. Vurderede lægemidler .....	35
6.3. Virkningsmekanisme .....	35
6.4. Evidensgennemgang .....	35
6.5. Relevante patientpræferencer .....	37
6.6. Sammenfatning og rekommandationer .....	37
<b>7. Referencer</b> .....	<b>39</b>
<b>Bilag 1: Fokuserede spørgsmål</b> .....	<b>47</b>

7.1. Kombinationspræparater af monofase type.....	47
7.2. Kombinationspræparater af flerfase type.....	48
7.3. Gestagenpræparater .....	49
7.4. Postcoital kontraception.....	50
<b>Bilag 2: Udvalgelse af evidensgrundlaget .....</b>	<b>52</b>
<b>Bilag 3: Relevante danske behandlingsvejledninger.....</b>	<b>54</b>
<b>Bilag 4: Forfattere og ændringslog .....</b>	<b>55</b>
<b>Bilag 5: Ordliste.....</b>	<b>56</b>

# 1. Introduktion

## 1.1. Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en specialistgruppe under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål (bilag 1), en dokumenteret litteratursøgning (bilag 2), gennemgang af evidens for lægemidlernes effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer herunder relevante patientpræferencer.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupper, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for den enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Ligeledes er ikke-rekommanderede lægemidler ikke nødvendigvis ligeværdige. Baggrundsnotatet kan blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevant for baggrundsnotatet. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL. Du kan læse mere om metoden [her](#).

## 1.2. Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er "rekommanderet i særlige tilfælde" eller "ikke rekommanderet" være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

## 1.3. Om baggrundsnotat om hormonal kontrception

Baggrundsnotatet omfatter fire lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- Kombinationspræparater af monofase type
- Kombinationspræparater af flerfase type
- Gestagenpræparater
- Postcoital kontraception

## 2. Emneafgrænsning

### 2.1. Patientgruppe

Dette baggrundsnotat omhandler hormonal kontraception som svangerskabsforebyggelse til kvinder. Langt de fleste kvinder vil i løbet af deres liv have behov for at bruge svangerskabsforebyggende foranstaltninger, og den potentielle patientgruppe kan således omfatte alle kvinder i den fertile alder. Som alternativ til hormonal kontraception findes også non-hormonale metoder, som dog ikke omtales i dette baggrundsnotat.

Der findes forskellige former for hormonal kontraception, og den hyppigst anvendte form i Danmark er de såkaldte orale kombinationspræparater, der indeholder østrogen i kombination med gestagen. I 2014 anvendte 365.946 kvinder i Danmark orale kombinationspræparater, hvor det i 2019 var faldet til 290.175 kvinder (1).

Gestagenpræparater anvendes mindre hyppigt end kombinationspræparater, men anvendelsen er stigende. I 2019 var der 56.440 kvinder, der indløste recepter på gestagenspiral stigende fra 35.451 kvinder i 2014, og der var 4.059 der indløste recept på subkutan implantat mod 2.748 kvinder i 2014. Sluttelig var der i 2019 ca. 72.000 brugere af gestagetabletter, såkaldte minipiller, mod ca. 40.000 brugere i 2014.

### 2.2. Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemiddelgrupper:

Præparater med kombineret østrogen og gestagen, samt gestagenpræparater. Kombination af østrogen/gestagen findes som tabletbehandling i mono-, bi-, tri- og tetrafasiske regimer, samt som depotplaster og vaginalring. Gestagenpræparater findes som tabletbehandling (minipiller), subkutan implantat (Nexplanon®), intrauterint indlæg (spiral), depotgestagen (p-sprøjte, Depo-Provera®) og postcoital kontraception. Herudover er ulipristalacetat (en selektiv progesteron modulator) omfattet som en undertype af postcoital kontraception.

Gestagener inddeles traditionelt i generationer (2), om end det i moderne nomenklatur er mest hyppigt at benævne de enkelte gestagener :

- 2. generation: levonorgestrel, norgestimat. Norgestimat klassificeres dog i international litteratur som 3. generation gestagen.

- 3. generation: desogestrel, gestoden, norelgestromin (p-plaster) og etonogestrel (p-plaster)
- 4. generation: drospirenon
- Uafklaret: nomegestrol, cyproteronacetat og dienogest samt norethisteron, som dog af nogen klassificeres som 1. generation.

Baggrundsnotatet omfatter ikke præparaternes rolle i behandling af blødningsuregelmæssigheder, acne, polycystisk ovariesyndrom, fibromer, endometriose eller andre tilstande og sygdomme. I det følgende omhandles alene præparaternes anvendelse som svangerskabsforebyggende midler. Det bemærkes i øvrigt, at der i baggrundsnotatet *ikke* indgår overvejelser vedrørende ikke-hormonel kontraception, eksempelvis kondom, kobberspiral og pessar.

## 3. Kombinationspræparater af monofase type

### 3.1. Fokuseret spørgsmål

Når behandling med gestagen og østrogen i fast kombination (monofase præparater) er indiceret til kvinder med behov for kontraception, hvilke er da rekommenderet?

### 3.2. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	tablet	100 + 20 µgram
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	tablet	150 + 30 µgram
Norgestimat <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	tablet	250 + 35 µgram
Gestoden <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	75 + 20 µgram
Gestoden <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	75 + 30 µgram
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	150 + 20 µgram
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	150 + 30 µgram
Norelgestromin <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	depotplaster	150 + 20 µgram / 24 timer
Etonogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	vaginalindlæg	120 + 15 µgram / 24 timer
Drospirenon <sup>4*</sup> , ethinylestradiol	tablet	3 mg + 20 µgram
Drospirenon <sup>4*</sup> , ethinylestradiol	tablet	3 mg + 30 µgram
Cyproteronacetat <sup>ikke klassificeret*</sup> , ethinylestradiol	tablet	2 mg + 35 µgram
Dienogest <sup>ikke klassificeret*</sup> , ethinylestradiol	tablet	2 mg + 30 µgram

\* *Beskriver generationen af gestagen. Norgestimat klassificeres dog i international litteratur som 3. generation gestagen.*

### 3.3. Virkningsmekanisme

De forskellige præparater på markedet adskiller sig ved gestagendosis og -type. Der findes ingen kombinationspræparater med naturligt progesteron. Den kontrceptive effekt af kombinationspræparater baseres på suppression af den kvindelige ovulationscyklus ved at undertrykke FSH (follikelstimulerende hormon) og LH (luteiniserende hormon), hvorved ovulation undgås. Herudover virker gestagenkomponenten ved at gøre slimproppen i cervix uigennemtrængelig for spermatozoer, og ved at gøre endometriet atrofisk, hvilket forhindrer implantation af et befrugtet æg. Kombinationspræparater med cyproteronacetat har ud over den kontrceptive effekt en antiandrogen effekt, der resulterer i mindre mængder cirkulerende frit androgen og nedsat stimulation af androgenreceptorer i perifert væv, specielt i talgkirtler og hårsække.

### 3.4. Evidensgennemgang

Der er i denne sektion taget udgangspunkt i relevante Cochrane reviews, og relevante guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år indtil d. 13/7 2021, og suppleret med relevante enkeltstudier, til besvarelse af outcomes i det fokuserede spørgsmål.

#### Cochrane reviews:

- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gulmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database Syst Rev 2011
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 Microg Versus >20 Microg Estrogen Combined Oral Contraceptives for Contraception. Cochrane Database Syst Rev 2013
- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2013
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev 2014
- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM: Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke (Review). Cochrane Database Syst Rev 2015

#### 3.4.1. Effekt

##### Kontraktiv effekt

Pearl Index beskriver den kontrceptive effekt af et præventionsmiddel, således at indexet rapporterer antallet af kvinder ud af 100, der bliver utilsigtet gravide efter 1 års brug af

præventionsmidlet. I randomiserede kliniske studier er Pearl Index for monofasepræparater ca. 0,4% til 5,0% (3). Den kontrceptive effekt er dog lavere ved typisk brug, hvor brugeren fx kan glemme at indtage tabletter, hvilket ses relativt hyppigt i praksis (4). Baseret på data fra spørgeskemaer om uønskede graviditeter, antages det at Pearl Index ved typisk brug af monofase kombinationspræparater og andre former for oral, daglig kontraception er 9% (4).

I et Cochrane-review fra 2011 sammenlignede man den kontrceptive effekt mellem de forskellige generationer/typer af gestagen. Overordnet kunne man ikke finde en forskel i den kontrceptive effekt, men det blev også noteret, at de randomiserede kliniske studier var af dårlig kvalitet ift. at besvare dette outcome grundet manglende blinding (5). Yderligere et Cochrane-review fra 2013 af randomiserede kliniske studier sammenlignede orale kombinationspræparater med varierende indhold af østrogen ( $\leq 20$  µgram østrogen eller derunder vs.  $>20$  µgram østrogen) og fandt ingen forskelle i den kontrceptive effekt (3). Et tredje Cochrane-review påviste ud fra 8 randomiserede kliniske studier, at der ikke var signifikant forskel på den kontrceptive effekt af vaginalindlæg (p-ring) og depotplaster (p-plaster) vs. orale kombinationspræparater, om end konfidensintervallerne var meget brede (6).

Samlet er det ekspertgruppens vurdering at den kontrceptive effekt er ligeværdig blandt monofase kombinationspræparater.

### 3.4.2. Bivirkninger

#### Venøse og arterielle tromboemboliske events

Blandt kvinder, der ikke aktuelt anvender hormonal kontraception, er baggrundsrisikoen for venøse tromboemboliske events i Danmark ca. 2 tilfælde pr 10.000 kvinde-år i aldersgruppen 20-24 år, stigende gradvist med alderen til en forekomst på 6 tromboemboliske events pr. 10.000 person-år i aldersgruppen 45-49 år (7). Et dansk registerstudie fra 2011 (7) fandt, at risikoen for venøse tromboemboliske events blev tredoblet ved anvendelse af orale kombinationspræparater med levonorgestrel, svarende til ca. fire yderligere tilfælde pr. 10.000 kvinde-år, i aldersgruppen 20-24 år (Tabel 1).

Risikoen for venøse tromboemboliske events afhænger bl.a. af gestagentypen. Et Cochrane-review fra 2014 (8) foretog en netværks-metaanalyse af case-kontrol og kohortestudier, og fandt at risikoen for venøs tromboemboli var øget for anvendelse af alle undersøgte orale kombinationspræparater. Den relative risiko var 380% øget for kombinationspræparater med desogestrel, gestoden eller norgestimant (RR 3,8; 95% CI 2,7-5,4). For præparater med levonorgestrel var den relative risiko for venøs tromboemboli 280% øget (RR 2,8; 95% CI 2,0-4,1).

To nyere metaanalyser (2,9), fandt ligeledes at anvendelse af orale kombinationspræparater med desogestrel, gestoden, drospirenon eller cyproteronacetat forøger risikoen for venøse tromboemboliske events *yderligere* i forhold til brug af kombinationspræparater med levonorgestrel. Risikoen er mellem 30% og 120% øget, afhængigt af studiet og gestagentypen (Tabel 1). Estimerne for risikoen for venøs tromboembolisk sygdom for norgestimant var dog ikke forskelligt fra levonorgestrel. Dette understøttes af resultater fra det



største enkelte registerstudie, Vinogradova et al 2015, som fandt at risiko for tromboembolisk sygdom ikke var signifikant øget ved brug af præparater med norgestim, ift. præparater med levonorgestrel (10). Dienogest var forbundet med en øget risiko for tromboemboli, om end ikke statistisk signifikant (Tabel 1).

Tabel 1. Risiko for venøse tromboemboliske events, opdelt efter studie og gestagentyper. Alle estimater er for de angivne gestagentyper i kombination med 30-40 µg østrogen. RR = relativ risiko, IRR = incidens rate ratio

Studie	Levonorgestrel (95% CI)	Desogestrel (95% CI)	Gestoden (95% CI)	Drospirenon (95% CI)	Cyproteronacetat (95% CI)	Norgestim (95% CI)	Dienogest (95% CI)
<i>Dragoman et al, 2018<sup>(10)</sup> (Meta-analyse)</i>	<b>Reference</b>	RR 1,8 (1,6-2,1)	RR 1,7 (1,3-2,1)	RR 1,6 (1,1-2,1)	RR 2,0 (1,6-2,6)	RR 1,1 (0,9-1,3)	RR 1,5 (0,6-5,4)
<i>Oedingen et al, 2018<sup>(3)</sup> (Meta-analyse)</i>	<b>Reference</b>	RR 1,5 (1,3-1,6)	RR 1,3 (1,2-1,4)	RR 1,4 (1,3-1,6)	RR 1,3 (1,1-1,5)	-	-

### Østrogenindhold

Et Cochrane-review fra 2015 påviste en association mellem østrogenindholdet i orale kombinationspræparater og risiko for arterielle tromboembolier. Der var en 60% øget risiko for kombinationspræparater med 20 µg østrogen (RR 1,6, 95% CI 1,4-1,8), 100% øget risiko for kombinationspræparater med 30-49 µg (RR 2,0, 95% CI 1,4-3,0) og 140% øget risiko for kombinationspræparater med >50 µg (RR 2,4 (95% CI 1,8-3,3) (11) versus kvinder, der ikke anvendte hormonal kontraception. En metaanalyse af forekomst af cerebral iskæmisk arteriel sygdom (stroke) fandt, at sandsynligheden var hhv. 228% forøget blandt højdosis-østrogen brugere (>50 µg, OR 3,3, 95% CI, 2,5-4,3), 75% forøget for brugere af kombinationspræparater med hhv. 30-40 µg (OR 1,8, 95% CI, 1,6-1,9) og 56% forøget ved anvendelse af kombinationspræparater med 20 µg (OR 1,6, 95% CI, 1,4-1,8) (11,12) versus kvinder, der ikke anvendte hormonal kontraception. Sluttelig påviste en metaanalyse fra 2019 et dosis-respons forhold mellem indholdet af østrogen og risikoen for cerebral arteriel tromboembolisk sygdom (13). De tre reviews med metaanalyser bygger delvist på resultater fra de samme originalstudier.

### Non-orale kombinationspræparater

Et dansk registerstudie fandt, at forekomsten af venøs tromboemboli var markant højere ved brug af p-ring og p-plaster ift. ikke-brugere af hormonal kontraception (Tabel 2). Herudover fandt studiet en 130% forhøjet risiko blandt brugere af p-plaster og 90% forhøjet risiko ved brug af p-ring ift. brugere af orale kombinationspræparater med levonorgestrel (14), Tabel 2.

Risikoen for venøs tromboembolisk sygdom var 6 pr. 10.000 kvinde-år ved brug af orale kombinationspræparater med levonorgestrel, 11 pr. 10.000 kvinde-år ved brug af vaginalring med etonogestrel, og 14 pr. 10.000 kvinde-år for p-plaster med norelgestromin. Såfremt den observerede association er kausal, svarer det til at for hver 2000 kvinder, der anvender p-ring, hhv. 1250 kvinder, der anvender p-plaster, kan der forventes ét ekstra

tilfælde af venøs tromboemboli på ét år i forhold til kombinationspræparater med levonorgestrel.

En metaanalyse fra 2016, der var baseret på seks observationelle studier, herunder relevante danske registerstudier, fandt dog ikke en statistisk signifikant øget forekomst af hverken venøs eller arteriel tromboembolisk sygdom blandt brugere af p-ring eller p-plaster (15) ift. brugere af oral kombinations-kontraception med levonorgestrel eller norgestimant (Tabel 2). Estimer og konfidensintervaller for metaanalyserne er ikke angivet i artiklen og kan derfor ikke gengives her. Fem ud af seks studier fandt dog enkeltvis en øget relativ risiko for tromboemboli ved brug af p-plaster, men med meget vide konfidensintervaller. Ligeledes fandt to ud af tre studier en øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom ved brug af p-ring, men samlet ikke med statistisk signifikans. Baggrunden for en eventuelt øget risiko for tromboembolisk sygdom ved anvendelse af non-orale kombinationspræparater kendes ikke i detaljer, men typen af gestagen formodes at spille ind. Det er også muligt at brugerne er mere ved brug af non-orale præparater og herved får en samlet højere dosis af østrogen og gestagen.

Samlet er det ekspertgruppens vurdering at risikoen for tromboembolisk sygdom er forøget ved anvendelse af kombinationspræparater. Risikoen er dog lavere ved anvendelse af orale kombinationspræparater med levonorgestrel eller norgestimant, i kombination med et lavt indhold af østrogen, i forhold til præparater med andre gestagentyper og ikke-orale præparater.

Tabel 2. Risiko for venøse tromboemboliske events ved brug af orale og non-orale kombinationspræparater. \*Studiet er helt eller delvist finansieret af medicinalindustrien. aOR = adjusted odds ratio

	Orale kombinationspræparater med levonorgestrel eller norgestimant	P-plaster med norelgestromin	P-ring med etonogestrel
<i>Lidegaard et al, 2012 (14)</i>	<b>Reference</b>	IRR 2,3 (95% CI 1,0–5,2)	IRR 1,9 (95% CI 1,3–2,7)
<i>Jick et al, 2010 (Pharmetrics)* (16)</i>	<b>Reference</b>	OR 2,0 (95% CI 0,9–4,1)	-
<i>Jick et al, 2010 (Market-Scan)* (16)</i>	<b>Reference</b>	OR 1,3 (95% CI 0,8–2,1)	-
<i>Jick et al, 2010* (17)</i>	<b>Reference</b>	OR 1,2 (95% CI 0,9–1,77)	-
<i>Dore et al, 2010* (18)</i>	<b>Reference</b>	OR 2,2 (95% CI 1,2–4,0)	
<i>Dinger et al, 2013* (19)</i>	<b>Reference</b>	-	HR 1,0 (95% CI 0,3–3,3)
<i>Bergendal et al, 2014* (20)</i>	<b>Reference</b>	aOR 1,0 (95% CI 0,1–11,0)	aOR 1,5 (95% CI 0,4–5,9)
<i>Tepper et al, 2016 (15) (Meta-analyse af ovenstående studier)</i>	<b>Reference</b>	Ikke signifikant øget risiko (estimer ikke angivet)	Ikke signifikant øget risiko (estimer ikke angivet)

## Kræft

I et stort dansk befolkningsstudie var brug af orale kombinationspræparater samlet set forbundet med en 20% højere risiko for udvikling af brystkræft i forhold til kvinder, der aldrig havde brugt hormonal kontraception (RR 1,2, 95% CI 1,1 -1,3) (21). Dette svarer til 13 yderligere tilfælde af brystkræft (95% CI, 10 - 16) pr. 100.000 person-år, eller ét ekstra tilfælde af brystkræft pr. 7690 kvinder der anvender hormonal kontraception i ét år.

Ved anvendelse i 1-5 år var den relative risiko forhøjet med ni yderligere tilfælde af brystkræft pr 100.000 person-år og ved anvendelse i fem til ti år var risikoen forhøjet med 14 yderligere tilfælde af brystkræft pr 100.000 person-år. Ved over ti års brug var den relative risiko 50% forhøjet (RR 1,5; 95% CI 1,3 – 1,6) med 22 yderligere tilfælde af brystkræft pr 100.000 person-år.

Orale kombinationspræparater er associeret med en overordnet 42% reduktion af risikoen for æggestokkræft for nuværende eller nylige brugere af orale kombinationspræparater (RR 0,6, 95% CI 0,5 –0,7) (22). I absolutte tal svarede dette til 3 færre tilfælde af æggestokkræft pr. 100.000 person-år, eller ét færre tilfælde af æggestokkræft pr. 31.250 kvinder, der anvender hormonal kontraception i ét år. Der var en ca. 20% risikoreduktion for tidligere brugere af orale kombinationspræparater (RR 0,8, 95% CI 0,7 –0,9). Risikoreduktionen var direkte proportional med varigheden af brug af orale kombinationspræparater. Ved anvendelse i 1-5 år var den relative risiko 40% lavere (RR 0,6; 95% CI 0,5-0,8) med tre færre tilfælde af æggestokkræft pr. 100.000 person-år. Ved anvendelse i fem til ti år var estimerterne lig dem for 1-5 år. Ved over ti års brug var den relative risiko reduceret med omtrent seks færre tilfælde af æggestokkræft pr 100.000 person-år.

Et stort internationalt case-kontrolstudie med 27.276 kvinder med kræft i livmoderslimhinden (cases) og 115.743 uden kræft (kontroller) fra 36 epidemiologiske studier(23) fandt en samlet 31% risikoreduktion for kræft i livmoderslimhinden blandt kvinder med tidligere brug af orale kombinationspræparater (Tabel 3). For kvinder, der aldrig havde anvendt orale kombinationspræparater, var risikoen for at udvikle kræft i livmoderslimhinden inden 75-års alderen 2,3%.

Risikoreduktionen var direkte proportional med varigheden af brug af orale kombinationspræparater. Ved anvendelse i 1-5 år var den relative risiko 20% reduceret (RR 0,8; 95% CI 0,8 -0,9) og den absolutte risiko for kræft i livmoderslimhinden reduceret til 1,7%. Ved anvendelse i fem til ti år var den relative risiko 40% reduceret (RR 0,6; 95% CI 0,6 – 0,7) og den absolutte risiko for kræft i livmoderslimhinden reduceret til 1,3%. Ved 10-15 års brug var den relative risiko 50% reduceret (RR 0,5; 95% CI 0,5 – 0,6) og den absolutte risiko for kræft i livmoderslimhinden reduceret til 1,0%.

Incidensraten for kræft i livmoderslimhinden er i Danmark 13,2 pr. 100.000 person-år<sup>1</sup>. Ved en *antaget* alders-standardiseret incidensrate på 13,2 pr. 100.000 person-år for kvinder med ingen eller <1 års anvendelse af kombinationspræparater i Danmark svarer det til tre færre tilfælde af kræft i livmoderslimhinden pr. 100.000 person-år ved anvendelse i op til fem år, hhv. fem færre tilfælde af kræft i livmoderslimhinden pr. 100.000 person-år ved

<sup>1</sup> <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/svulster-og-dysplasi/kræft-i-livmoderen-endometrie-cancer/>

anvendelse i fem til ti år, og syv færre tilfælde af kræft i livmoderslimhinden pr. 100.000 person-år ved anvendelse i 10-15 år.

Et registerstudie af Iversen et al fandt tilsvarende en 20% reduceret forekomst af tyktarmskræft, hhv. 34% reduceret forekomst af kræft i livmoderslimhinden og 33% reduceret forekomst af æggestokkræft ved tidligere brug af orale kombinationspræparater (Tabel 3) (24).

Tabel 3. Associerede ændringer i risiko for visse kræftsygdomme ved brug af orale kombinationspræparater. Alle studier er observationelle.

Studie	Kræftform	Kræft- risiko	Enhver tidligere brug af orale kombinationspræparater (95% CI). Reference: Aldrig brug af orale kombinationspræparater
<i>Morch et al, 2017 (21)</i>	Brystkræft	↑	19% risikoforøgelse RR 1,19 (95% CI 1,13-1,26)
<i>Iversen et al, 2018 (22)</i>	Æggestokkræft	↓	23% risikoreduktion RR 0,77 (95% CI 0,66-0,91)
<i>Iversen et al, 2017 (24)</i>	Tyktarmskræft	↓	20% risikoreduktion IRR 0,80 (99% CI 0,66-0,99)
<i>Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer (25)</i>	Livmoderslimhindekræft	↓	31% risikoreduktion RR 0,69 (95% CI 0,67-0,72)

Der er således forøget risiko for brystkræft men reduceret risiko for kræft i æggestokke, tyktarm og livmoderslimhinde ved brug af orale kombinationspræparater.

Samlet er det ekspertgruppens vurdering at anvendelse af kombinationspræparater er forbundet med en let øget risiko for brystkræft, men også en let reduceret risiko for æggestok- og livmoderslimhindekræft. Det vurderes at der ikke er en samlet, forhøjet forekomst af kræftsygdomme ved brug af kombinationspræparater <sup>(19)</sup>.

### Akne

Kombinationspræparater reducerer forekomsten af akne. Et Cochrane-review fra 2012 påviste, at alle de undersøgte typer orale kombinationspræparater reducerede antallet af akne-læsioner ift. placebo, men at virkningen varierede ift. typen af gestagen (26). Der var størst effekt for drospirenon og cyproteronacetat. Virkningen på akne var ikke forskellig for kombinationspræparater med høj vs. lav dosis af østrogen. Et Cochrane review fra 2013 fandt, at anvendelse af vaginalindlæg med etonogestrel (p-ring) var forbundet med en 82% lavere sandsynlighed for, at studiedeltagerne rapporterede forekomst af akne ift. brug af orale kombinationspræparater med drospirenon (OR 0,18, 95% CI 0,06-0,54), og en 77% lavere sandsynlighed for akne ift. orale kombinationspræparater med levonorgestrel (OR 0,2, 95% CI 0,1-0,6) (6).

Præparater med cyproteronacetat er godkendt særligt til kontraception hos kvinder med akne eller andre symptomer, der kræver antiandrogen effekt, herunder svær seboré, hirsutisme eller androgen alopeci.

## Øvrige bivirkninger (og ophør med behandlingen)

### Humørsvingninger, depression og selvmordsforsøg

Orale kombinationspræparater er blevet associeret med både forbedringer og forværringer i humør og sindsstemning i registerstudier. To nyere, danske registerstudier har fundet korrelationer mellem brug af orale kombinationspræparater og behandlingskrævende depression (27), selvmordsforsøg og selvmord (28). Et dansk registerstudie fandt, at brugere af orale kombinationspræparater overordnet set havde 20% øget risiko (RR 1,2; 95% CI, 1,2 til 1,3) for at blive førstegangsbrugere af antidepressive lægemidler ift. ikke-brugere af hormonal kontrception. Den relative risiko for brug af antidepressiv medicin ved brug af kombinationsprodukter opgjordes til 1,7 (95% CI 1,66-1,71) for aldersgruppen 15-34 år, men blandt unge kvinder på 15-19 år var den højere, RR: 2,2 (95% CI 2,2-2,3). I forhold til brug af kombinationspræparater med levonorgestrel var der for p-plaster (norelgestromin) en 100% øget risiko for førstegangsbrug af antidepressive lægemidler (RR 2,0, 95% CI, 1,8-2,2); og for p-ring (etonogestrel) en 60% risikoforøgelse (RR 1,6 (95% CI 1,6-1,7)). Resultaterne var justerede for alder, uddannelsesniveaue og forekomst af visse gynækologiske sygdomme, men ikke for eksempelvis rygestatus, body mass index eller paritet.

Såfremt de observerede associationer er kausale, og ved en incidens for førstegangsbrug af antidepressive lægemidler på 17 tilfælde pr. 1000 person-år blandt kvinder, der ikke anvender hormonal kontrception, svarer det til yderligere 3 tilfælde pr. 1000 person-år ved anvendelse af orale kombinationspræparater, hhv. 17 tilfælde pr. 1000 person-år for p-plaster og yderligere 10 tilfælde pr. 1000 person-år for p-ring. I et ældre Cochrane review af randomiserede studier vedr. p-plaster og p-ring fandt man dog ikke forskel på humørsvingninger og depression mellem p-ring/plaster og brugere af orale kombinationspræparater (6). Grundet studierne størrelser og de meget brede konfidensintervaller, er der meget begrænset viden om hvorvidt risiko for depression er øget ved non-orale præparater.

Et dansk registerstudie fandt endvidere, at brugere af orale kombinationspræparater havde 91% højere risiko for selvmordsforsøg (HR 1,9, 95% CI 1,8–2,0) i forhold til ikke-brugere af hormonal kontrception, samt at risikoen var 158% forhøjet ved brug af p-ring (HR 2,6, 95% CI 2,1, 3,2) hhv. 328% forhøjet ved brug af p-plaster (HR 3,3, 95% CI 2,1-5,2) (28).

Specialistgruppen vurderer at kombinationspræparater har humørsvingninger som mulig bivirkning. Der kan være en let øget risiko for depression eller behov for antidepressiv behandling blandt brugere af kombinationspræparater, i størrelsesordenen tre tilfælde pr. 1000 person-år. Risikoen for depression forekommer at være større for de unge kvinder under 19 år. Risikoen kan være særligt øget for non-orale kombinationspræparater, men konfounding kan ikke udelukkes. Der er meget begrænset evidens for dette outcome.

### Brystspændinger eller brystømhed

Alle hormonale kombinationspræparater kan give brystspændinger. Et Cochrane-review fra 2013 fandt, at orale kombinationspræparater med 20 µgram østrogen var forbundet med mellem 30% og 55% lavere sandsynlighed for brystspændinger sammenlignet med præparater med 30-35 µgram østrogen (OR 0,7; 95% CI 0,5-1,1 hhv. OR 0,5; 95% CI 0,2-

0,9) (3). Brug af p-plaster var i små studier associeret med op til 811% højere sandsynlighed for forekomst af brystspændinger end, da 10 ud af 48 kvinder med p-plaster oplevede denne bivirkning, mod 0 ud af 48 i gruppen der fik orale kombinationspræparater med levonorgestrel (OR 9,1, 95% CI 2,5-33,5) (6)

### Hovedpine

Hormonal kontraception kan have hovedpine som bivirkning, men kan også virke stabiliserende på migræne uden aura. Dette skyldes formentlig en stabilisering af østrogenniveauet. Et Cochrane-review fra 2013 (3) fandt at sandsynligheden for forekomst af hovedpine var 71% øget blandt brugere af orale kombinationspræparater med 20 vs. 30 µgram østrogen (OR 1,7; 95% CI 0,9 til 3,1), men dette blev ikke understøttet af andre studier. Enkelte randomiserede kliniske studier fandt 75% lavere sandsynlighed for hovedpine (OR 0,3; 95% CI 0,1 til 0,6) ved brug af p-ring og 77% lavere (OR 0,2; 95% CI 0,1 til 0,5) for p-plaster, begge ift. orale kombinationspræparater (6).

### Forhøjet blodtryk

Hormonal kontraception med østrogen og gestagen kan hæve blodtrykket (29). Vi fandt dog ikke litteratur, der kunne belyse relevante forskelle mellem de forskellige præparater vedrørende blodtryksforhøjelse.

### Blødningsforstyrrelser

Sandsynligheden for blødningsforstyrrelser og/eller ophør med behandling grundet blødningsforstyrrelser, var i randomiserede kliniske undersøgelser mellem 50% og 300% hyppigere blandt brugere af orale kombinationspræparater med lav dosis østrogen, dvs. 20 µgram vs. 30 µgram eller mere østrogen(3). En mere detaljeret oversigt kan ses i tabel 4. I et Cochrane-review af randomiserede kliniske undersøgelser var p-ring associeret med 58% til 81% lavere sandsynlighed for blødningsforstyrrelser end orale kombinationspræparater(6).

Tabel 4. Oversigt over blødningsforstyrrelser ved brug af orale kombinationspræparater med 20 vs. 30 µg østrogen. Adapteret fra Gallo et al, 2013 (3).

	Østrogen 20 µg/ desogestrel 150 µg vs. østrogen 30 µg/ desogestrel 150 µg (95% CI)	Østrogen 20 µg/ desogestrel 150 µg vs. østrogen 30 µg gestoden 75 µg (95% CI)	Østrogen 20 µg/ noretindron acetat 1 mg vs. østrogen 30 µg levonorgestrel 150 µg (95% CI)
Metroragi eller hyppige blødninger	-	OR 1,7 (1,1 til 2,7)	-
Uregelmæssig blødning	-	OR 1,7 (1,2 til 2,6)	OR 4,0 (2,1 til 7,6)
Ophør med behandlingen grundet blødningsforstyrrelser, alle typer	OR 2,6 (1,4 til 5,0)	OR 2,4 (1,2 til 4,8)	-

### Vægtøgning

Evidensgrundlaget var insufficient til at sandsynliggøre en association mellem orale kombinationspræparater og vægtøgning (30).

Enkelte studier tydede dog på, at særligt drospirenon kunne være forbundet med tendens til mindre tendens til vægtøgning, eller vægttab.

### Ophør med behandlingen

Brugere af orale kombinationspræparater med lavt østrogenindhold (20 µgram) vs. højere østrogenindhold (30-35 µgram) var mere tilbøjelige til at ophøre med behandlingen (3), ofte grundet blødningsforstyrrelser. Ophør med behandlingen var mellem 56% og 157% mere sandsynlig blandt brugere af p-plaster end blandt brugere af orale kombinationspræparater, og ophør forekom med en 82 til 128% øget sandsynlighed grundet bivirkninger til behandlingen. Derimod var ophør med behandlingen mellem 48% - 68% mindre sandsynlig blandt brugere af p-ring ift. orale kombinationspræparater, og sandsynligheden for ophør grundet bivirkninger var 68% lavere blandt brugere af p-ring (6).

### 3.4.3. Kontraindikationer

Ud over nedenstående, henvises der til de enkelte præparaters produktresuméer for præparatspecifikke kontraindikationer.

- Kendte eller mistænkte maligne tilstande, der er påvirket af kønshormonerne, fx brystkræft, æggestokkræft, og livmoderslimhindekræft
- Udiagnosticeret vaginalblødning.
- Brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Ved tilstedeværelse af én eller flere alvorlige risikofaktorer for venøs eller arteriel tromboembolisk sygdom, bør kombinationspræparater ikke anvendes:

- Nuværende eller tidligere migræne med aura
- Nuværende eller tidligere venøs tromboembolisk sygdom (dyb venetrombose eller lungeemboli)
- Nylig fødsel (<6 uger siden)
- Hypertension (særligt hvis BT >160 systolisk og/eller >99 diastolisk)
- Nuværende eller tidligere venøs vaskulær sygdom (koronarsygdom med angina, perifer vaskulær sygdom med claudicatio, hypertensiv retinopati, apopleksi eller TIA)
- Kompliceret hjerteklapsygdom / medfødt hjertefejl (fx pulmonal hypertension, tidligere bakteriel endokarditis)
- Kendt arvelig eller erhvervet disposition for tromboemboli, (faktor V Leiden, protrombin mutation, protein S-, protein C- eller antitrombin-mangel, hyperhomocysteinæmi)
- Diabetes mellitus med vaskulære komplikationer, herunder nefropati, retinopati eller neuropati
- Systemisk lupus erythematosus med antifosfolipid antistoffer
- Førstegradsslægtning med venøs tromboembolisk sygdom <45 år



- Forestående større operation med immobilisering
  - Immobilisering uden kirurgi, fx kørestolsbruger eller sengeliggende
  - Rygning, særligt ved alder  $\geq 35$  år
  - Aktuell kræftsygdom
  - Okulær lidelse af vaskulær oprindelse.
  - Nuværende eller tidligere pancreatitis, hvis det er forbundet med alvorlig hypertiglyceridæmi.
  - Nuværende eller tidligere svær leversygdom, forudsat at leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
  - Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
  - BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>
- Risikoen for tromboembolisk sygdom stiger med alderen, hvorfor kombinationspræparater ikke anbefales som førstevalg ved alder  $\geq 40$  år, uanset antallet af øvrige risikofaktorer

#### Øvrige forsigtighedsregler

Der henvises ud over nedenstående til de enkelte præparaters produktresumeer for præparatspecifikke forsigtighedsregler.

- Kombinationspræparater anbefales ikke som førstevalg ved **alder  $\geq 30$  år og én eller flere samtidige moderate risikofaktorer for tromboembolisk sygdom** (se "Øvrige forsigtighedsregler").
- Kombinationspræparater anbefales ikke som førstevalg ved alder  $< 30$  år og **to eller flere samtidige, moderate risikofaktorer** for tromboembolisk sygdom (se "Øvrige forsigtighedsregler").

#### Moderate risikofaktorer for tromboembolisk sygdom:

- Overvægt, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Hypertension i tidligere graviditet
- Hjerteklapsygdom eller medfødt hjertefejl (såfremt kvinden er asymptomatisk, behøver ikke medicinsk behandling, og følges årligt eller sjældnere i kardiologisk regi)
- Dyslipidæmi
- Diabetes (type 1 og 2) uden komplikationer
- Systemisk lupus erytematosus uden antifosfolipid antistoffer
- Reumatoid artrit
- Seglcelleanæmi
- Inflammatorisk tarmsygdom
- Migræne uden aura
- Overfladisk tromboflebit
- Anden medicin der øger risikoen for blodpropper (fx corticosteroider, antidepressiva, antipsykotika, neuroleptika, kemoterapi).



#### 3.4.4. Interaktioner

- Ritonavir, nevirapin, bosentan, retinoider (bl.a. isotretinoin, acitretin som anvendes mod acne), proteasehæmmere samt potente CYP3A4-inducerende lægemidler som fx visse antiepileptika (bl.a. phenytoin, carbamazepin, perampandel, topiramet), visse antibiotika (bl.a. rifampicin, rifabutin), modafinil og naturlægemidler indeholdende perikon kan øge metaboliseringshastigheden af hormonale kontraktiva. Dette kan medføre gennembrudsblødning eller nedsat kontraktionel virkning.
- Metaboliseringen af ciclosporin, visse 2. generations antipsykotika, glukokortikoider og tizanidin kan nedsættes. Kombinationen kan anvendes med dosisjustering.
- Østrogenbehandling kan desuden medføre reduktion af frit thyroxin samt øgning af TSH hos hypothyroide kvinder i behandling med levothyroxin. Dosisjustering kan være nødvendig.
- Plasmakoncentrationen af lamotrigin kan nedsættes ved brug af hormonale kontraktiva.
- Colesevelam i kombination med orale orale kombinationspræparater nedsætter biotilgængeligheden af ethinylestradiol. Orale kombinationspræparater bør derfor indtages mindst 1 time før eller 4 timer efter colesevelam.
- Det er påvist, at etoricoxib øger plasmakoncentrationen af ethinylestradiol i orale kombinationspræparater på grund af en hæmning af sulfotransferaseaktiviteten. Dermed øges muligvis risikoen for bivirkninger, bl.a. venøs tromboemboli, hos disponerede kvinder.
- Voriconazol øger plasmakoncentration af østrogen og gestagen, sandsynligvis på grund af voriconazols hæmning af CYP3A4.

#### 3.4.5. Relevante patientpræferencer

Monofase orale kombinationspræparater administreres oralt i serier á 21 tabletter. Enkelte præparater ligger dog i pakninger til 4 ugers forbrug. I disse 4-ugers pakninger er flere tabletter virkningsløse, og tabletterne tages uden pause. Formålet med denne form for dosering er at mindske risikoen for, at tabletindtagelse glemmes.

For alle præparater gælder, at i den første behandlingsperiode tages den første tablet på første blødningsdag for at sikre ovulationsblokering allerede i denne cyklus. Efter en tabletpause på 1 uge (for 4-ugers pakninger dog ingen pause) begynder på en ny pakning. Den kontraktive effekt er i høj grad afhængig af brugerens kompliance til orale kombinationspræparater.

Enkelte kvinder kan have forhold, der gør, at de ikke kan tage en tablet dagligt, hvor p-plaster eller p-ring kan være et alternativ. P-plaster og p-ring kan være forbundet med lokale bivirkninger og irritation, som ved p-ring hovedsageligt udgøres af øget udflåd og vaginal irritation (6). P-plaster påsættes som et enkelt plaster, som bæres en hel uge, hvorefter det skiftes én gang om ugen i 3 på hinanden følgende uger. Plasterskift kan ske når som helst på den fastsatte skiftedag. Den fjerde uge er plasterfri.

Vaginalindlæg (p-ring) opsættes i den første behandlingsperiode på 1.-5. blødningsdag, og anvendes i 3 uger, hvorefter det tages ud. En uge efter indsættes et nyt vaginalindlæg.

### 3.5. Sammenfatning og rekommandationer

Præparaterne i denne gruppe er ligeværdige i forhold til kontraceptiv effekt. Rekommandationerne baseres derfor på overvejelser om bivirkningsprofil og komplians ved de enkelte præparater. Evidensgrundlaget for bivirkningsprofil består næsten udelukkende af observationelle studier. Herudover har specialistgruppens kliniske erfaringer bidraget til rekommandationerne.

Kombinationspræparater er en effektiv præventionsform, som dog afhænger af brugerens komplians til metoden. Brug af kombinationspræparater øger risikoen for venøse tromboembolier. Præparater med levonorgestrel eller norgestimant er i registerstudier forbundet med en tredobling af venøse tromboemboliske events svarende til ca. fire yderligere tilfælde pr. 10.000 kvinde-år i aldersgruppen 20-24 år. Risiko for tromboemboliske events øges markant med kvindens alder, hvilket giver en markant risikøgning for venøs tromboembolisk sygdom for kvinder over 30 år, og i særdeleshed for kvinder over 40 år.

Specialistgruppen vurderer herudover at anvendelse af præparater med desogestrel, gestoden, drospirenon, dienogest, cyproteronacetat, eller non-orale kombinationspræparater er forbundet med en klinisk relevant, *yderligere* forøget risiko for venøse tromboemboliske events ift. præparater med levonorgestrel eller norgestimant.

Specialistgruppen vurderer at brugere af orale kombinationspræparater ikke har en højere samlet forekomst af kræft end ikke-brugere. Anvendelse af kombinationspræparater øger risikoen for brystkræft men reducerer risikoen for æggestok-, tyktarms-, og livmoderslimhindekræft. Det er muligt at kombinationspræparater øger risikoen for depression, hvorfor man ved psykisk sårbarhed bør følge op på patienten efter opstart af hormonal kontraception, særligt når kombinationspræparater anvendes til unge kvinder under 19 år.

Specialistgruppen rekommanderer brug af præparater med levonorgestrel eller norgestimant samt med lavest mulige indhold af østrogen som førstevalg. Præparater med højere dosering af østrogen kan medføre let øget risiko for arteriel tromboembolisk sygdom, og har ikke en bedre kontraceptiv effekt. Orale kombinationspræparater med 30-35 µgram østrogen kan dog give færre blødningsforstyrrelser, og er associeret til mindre grad af frafald fra behandlingen, end præparater med 20 µgram østrogen.

Individuelle forhold, eksempelvis akne eller blødningsforstyrrelser, kan gøre brug af præparater med et højere østrogenindhold, en anden gestagetype, p-ring eller p-plaster til et mere attraktivt valg, hvorfor disse rekommanderes i særlige tilfælde. Ligeledes kan nogle patienter have svært ved at indtage daglige tabletter, og dette kan gøre ikke-orale præparater som p-ring eller p-plaster mere egnede end tabletter. Såfremt der anvendes et præparat med anden gestagetype end levonorgestrel eller norgestimant bør man overveje risikoen for venøs tromboembolisk sygdom nøje og informere patienten om denne risiko.

Specialistgruppen anbefaler endvidere at præparater med cyproteronacetat kun anvendes til kontraception, hvis der samtidig er behov for antiandrogen effekt pga. eksempelvis akne, seboré, eller hirsutisme, hvorfor præparatet ikke rekommanderes generelt til kontraception. Behandling med cyproteronacetat bør seponeres eller omlægges til et rekommanderet præparat, når der ikke længere er behov for antiandrogen effekt, og herefter bør en anden form for kontraception anvendes.

<b>Kombinationspræparater af monofase type, vurderede lægemidler</b>		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 100 + 20 µgram dagligt	Anbefales af specialistgruppen, forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisk sygdom. Der anbefales at anvende lavest mulige indhold af østrogen, for at reducere risikoen for arteriel tromboembolisk sygdom. <i>Findes også i pakning med 28 tabletter, hvoraf de 7 er uden hormonindhold.</i>
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 150 + 30 µgram dagligt	Særligt anvendelig ved samtidige blødningsforstyrrelser
Norgestimat <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 250 + 35 µgram dagligt	Særligt anvendelig ved samtidige blødningsforstyrrelser. Norgestimat har samme risikoprofil som levonorgestrel ift. tromboemboliske komplikationer.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Gestoden <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 75 + 20 µgram	Der er forøget risiko for venøs tromboembolisk sygdom ift. præparater med levonorgestrel
Gestoden <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 75 + 30 µgram	do
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 150 + 20 µgram	do
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 150 + 30 µgram	do
Dienogest <small>ikke klassificeret*</small> , ethinylestradiol	Tablet 2 mg + 30 µgram	do
Drospirenon <sup>4*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 3 mg + 20 µgram	do <i>Findes også i pakning med 28 tabletter, hvoraf de 7 er uden hormonindhold.</i>
Drospirenon <sup>4*</sup> , ethinylestradiol	Tablet 3 mg + 30 µgram	do <i>Findes også i pakning med 28 tabletter, hvoraf de 7 er uden hormonindhold.</i>
Norelgestromin <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	Depotplaster 150 + 20 µgram / 24 timer	Kan anvendes hvis patienten ikke kan indtages en tablet dagligt, eller ved komplianceproblemer med daglig dosering. Der er forøget risiko for venøs tromboembolisk sygdom ift. præparater med levonorgestrel
Etonogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	Vaginalindlæg 120 + 15 µgram / 24 timer	do P-ring er desuden særlig effektiv ved samtidige blødningsforstyrrelser, og/eller akne.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Cyproteronacetat <small>ikke klassificeret*</small> , ethinylestradiol	Tablet 2 mg + 35 µgram	Kun indiceret til kortvarig brug ved behov for kontraception og samtidig antiandrogen effekt. Eksempelvis ved akne, seboré eller androgen hirsutisme.

\* Beskriver generationen af gestagen.

## 4. Kombinationspræparater af flerfase type

### 4.1. Fokuseret spørgsmål

Når behandling med gestagen og østrogen i flerfase kombination (sekvenspræparater) er indiceret til kvinder med behov for kontraception, hvilke er da rekommanderet?

### 4.2. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Dienogest <sup>†</sup> ikke klassificeret*, estradiolvalerat	tablet	2 mg/3 mg dienogest , 1 mg/2 mg/3 mg estradiolvalerat**
Levonorgestrel <sup>2</sup> , ethinylestradiol	tablet	50/75/125 µgram + 30/40/30 µgram
Desogestrel <sup>3</sup> , ethinylestradiol	tablet	25/125 µgram + 40/30 µgram

\* Beskriver generationen af gestagen

### 4.3. Virkningsmekanisme

I flerfase orale kombinationspræparater kombineres gestagen med østrogen, østrogenanaloger eller syntetiske østrogener. Flerfasepræparater adskiller sig fra monofasepræparater ved at have varierende hormonindhold over en administrationsperiode på 21 dage. Flerfasepræparater indeholder samlet en lavere hormonmængde end monofasepræparater, særligt er gestagenindholdet lavere.

Den kontraceptive effekt af flerfase orale kombinationspræparater er, ligesom for monofase orale kombinationspræparater, baseret på suppression af den kvindelige ovulationscyklus ved at undertrykke FSH (follikelstimulerende hormon) og LH (luteiniserende hormon), hvorved ovulation undgås. Herudover virker gestagenkomponenten ved at gøre slimproppen i cervix uigennemtrængelig for spermatozoer og ved at gøre endometriet atrofisk, hvilket forhindrer implantation af et befrugtet æg.

### 4.4. Evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for monofase præparater er anvendt, da der foreligger begrænset specifik evidens for flerfase-præparater (se foregående afsnit).

#### Herudover fandtes ét specifikt Cochrane review:

- Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. *Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception*. Cochrane Database Syst Rev 2006

#### 4.4.1. Effekt

##### Kontraceptiv effekt

Et Cochrane-review af flerfase vs. monofase præparater kunne ikke belyse, hvorvidt den kontraceptive effekt var bedre eller dårligere med flerfase-præparater end med monofase (31). Ligeledes fandt et Cochrane-review fra 2006 ikke en forskel på kontraceptiv effekt ved tofase vs. trefase orale kombinationspræparater, til dels på grund af, at studierne ikke adækvat kunne belyse den kontraceptive effekt (32).

#### 4.4.2. Bivirkninger

##### Venøse og arterielle tromboemboliske events

Bivirkningsprofilen er, som ved monofase orale kombinationspræparater, i høj grad afhængig af typen af gestagen og mængden af østrogen. Meget få studier beskæftiger sig specifikt med flerfase-præparater. Der henvises derfor til evidensgrundlaget fra foregående afsnit, hvori det fremgår, at risiko for venøse tromboemboliske events er lavere ved brug af præparater med levonorgestrel eller norgestimat, og risiko for arterielle tromboemboliske events mindskes ved lavere indhold af østrogen.

##### Kræft (brystkræft)

Der henvises til afsnit om kræft ved monofase orale kombinationspræparater. Der er ikke specifik evidens for fordele eller ulemper for de enkelte præparater i denne kategori.

##### Øvrige bivirkninger (og ophør med behandlingen)

Der henvises til afsnit om øvrige bivirkninger ved monofase orale kombinationspræparater, idet den øvrige bivirkningsprofil på samme vis er afhængig af gestagentype og østrogenindhold. Der er ikke specifik evidens for fordele eller ulemper for de enkelte præparater i denne kategori.

Der er klinisk erfaring for at flerfase præparater kan være effektive ved blødningsforstyrrelser, men dette er ikke underbygget med videnskabelig evidens.

#### 4.4.3. Kontraindikationer

Der henvises til kontraindikationer ved monofase orale kombinationspræparater.

##### Øvrige forsigtighedsregler

Der henvises til forsigtighedsregler ved monofase orale kombinationspræparater.

#### 4.4.4. Interaktioner

Der henvises til afsnit om interaktioner ved monofase orale kombinationspræparater.

#### 4.4.5. Relevante patientpræferencer

Flerfase orale kombinationspræparater administreres oralt i varierende serier som anført på pakningen. Den kontraceptive effekt er i høj grad afhængig af brugerens kompliance til orale kombinationspræparater.

#### 4.5. Sammenfatning og rekommandationer

Præparaterne i denne gruppe var ligeværdige i forhold til kontraktiv effekt. Rekommandationerne er derfor i forlængelse af overvejelser om bivirkningsprofil ved de enkelte præparater. Der er ikke evidens for at en bestemt type flerfase oral kombinationspræparat er fordelagtigt ift. at forebygge blødningsforstyrrelser. Det er dog specialistgruppens kliniske erfaring at flerfase præparater kan være særligt anvendelige ved samtidige blødningsforstyrrelser.

Specialistgruppen vurderer at såfremt behandling med flerfase orale kombinationspræparater findes indiceret, rekommanderes brug af præparater med levonorgestrel i kombination med lavest mulige indhold af østrogen.

Kombinationspræparater af flerfase type, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol, tablet	Tablet 50/75/125 µgram + 30/40/30 µgram dagligt	Trefase-præparat. Specialistgruppen anbefaler flerfase orale kombinationspræparater med levonorgestrel som 1. valg, ud fra den eksisterende viden om bivirkningsprofil ved forskellige gestagener
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Dienogest <sup>ikke klassificeret*</sup> , estradiolvalerat	Tablet 2 mg/3 mg dienogest , 1 mg/2 mg/3 mg estradiolvalerat dagligt	Firefase-præparat. Dienogest er forbundet med let forøget risiko for venøs tromboembolisk sygdom ift. præparater med levonorgestrel
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	25/125 µgram + 40/30 µgram	Tofase-præparat. Desogestrel er forbundet med let forøget risiko for venøs tromboembolisk sygdom ift. præparater med levonorgestrel
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

\* *Beskriver generationen af gestagen*

## 5. Gestagenpræparater

### 5.1. Fokuseret spørgsmål

Når behandling med gestagenpræparater er indiceret til kvinder med behov for kontraception, hvilke er da rekommanderet?

## 5.2. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Norethisteron <sup>ikke klassificeret*</sup>	tablet	350 µgram
Desogestrel <sup>3*</sup>	tablet	75 µgram
Drospirenon <sup>4*</sup>	tablet	4 mg
Etonogestrel <sup>3*</sup>	subkutant implantat	Samlet dosis 68 mg etonogestrel, skiftes hvert 3. år. Afgiver 25-75 µgram / 24 timer
Medroxyprogesteronaceta- <sup>ikke klassificeret*</sup>	intramuskulær injektion	150 mg hver 3. måned
Levonorgestrel <sup>2*</sup>	Intrauterint indlæg (spiral)	Samlet dosis 52 mg. Afgiver 15 µg/24 timer. Mirena® og Levosert® er virksom i op til 6 år (33)
Levonorgestrel <sup>2*</sup>	Intrauterint indlæg (spiral)	Samlet dosis 19,5 mg, skiftes hvert 5. år. Afgiver i gennemsnit 9 µgram/24 timer
Levonorgestrel <sup>2*</sup>	Intrauterint indlæg (spiral)	Samlet dosis 13,5 mg, skiftes hvert 3. år. Afgiver i gennemsnit 6 µgram/24 timer

\* Beskriver generationen af gestagen

### Særligt om dosering af gestagenimplantat og -spiraler

Det subkutane gestagenimplantat frigør etonogestrel, den aktive metabolit af desogestrel, i en dosis på ca. 0,06 mg/døgn det første år, faldende til 0,03 mg/døgn i løbet af 2. og 3. år. De intrauterine indlæg (gestagenspiraler) findes som tre doseringer. Det samlede indhold af levonorgestrel er henholdsvis 52 mg (Levosert® og Mirena®), hhv. 19,5 mg (Kyleena®) og 13,5 mg (Jaydess®). Levosert® og Mirena® er godkendt til seks års anvendelse (33,34), imens Kyleena® er godkendt til fem års anvendelse ved indikationen kontraception. Den tredje type gestagenspiral (Jaydess®) indeholder 13,5 mg levonorgestrel og er godkendt til tre års anvendelse. Spiralerne afgiver på 24 timer gennemsnitligt over brugsperioden hhv. 15 mikrogram levonorgestrel (fx Mirena® (34)), 9 mikrogram levonorgestrel (Kyleena® (35)) og 6 mikrogram levonorgestrel (Jaydess® (36)). Der er dog betydelige variationer i løbet af anvendelsesperioden, idet der frigives større mængder gestagen i de første måneder til år efter oplæggelse end i de sidste år af brugsperioden. Spiraler med 52 mg levonorgestrel afgiver under det første års anvendelse 20 mikrogram levonorgestrel pr. 24 timer, hvorfor denne dosis ofte er angivet af producenten. Der er nogen evidens for at anvendelsesperioden for spiraler med 52 mg levonorgestrel kan forlænges med to år, med samme kontraceptive effekt, men dette er præparaterne (Levosert® og Mirena®) ikke godkendt til i Danmark (37).

### 5.3. Virkningsmekanisme

Tabletter med norethisteron påvirker cervixslimen, som bliver uigennemtrængelig for sædcellerne. Tabletter med desogestrel eller drospirenon virker ovulationshæmmende, samt har lokal effekt på cervixslimen. Subkutant implantat (etonogestrel) eller injektioner med medroxyprogesteronacetat virker primært gennem ovulationshæmning, men påvirker også endometriet og cervixslimen. Gestagen som intrauterint indlæg (gestagenspiral) virker ved

at medføre atrofi af endometriet med pseudodecidualisering af stroma og inaktivering af cylinderepitelet.

#### 5.4. Evidensgennemgang

Der er taget udgangspunkt i relevante Cochrane reviews og opsummering af evidens i relevante guidelines fra the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning efter systematiske reviews fra de seneste 5 år, op til d. 13/7 2021 og suppleret med relevante enkeltstudier til besvarelse af outcomes i det fokuserede spørgsmål.

##### DSOG og NICE:

- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi: Parenteral kontrception, gestagenmetoder, 2015
- NICE Accredited: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, England: Progestogen-only Pills (update April 2019)
- NICE Accredited: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, England: Progestogen-only Implant (update February 2021).

##### Cochrane reviews:

- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2004
- Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2013
- Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev 2011
- Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2015

#### 5.4.1. Effekt

##### Kontraceptiv effekt

Den kontrceptive effekt er i praksis højere ved brug af langtidsvirkende, reversible kontrceptionsformer (fx gestagenspiraler og -implantater) end ved anvendelse af daglige tabletter. Dette skyldes diskrepans mellem den teoretiske effektivitet ved perfekt brug (100% kompliance) og effektiviteten ved normalt brug, hvor brugerne ikke altid er kompliance (4). Den kontrceptive effekt er størst ved brug af enten gestagenimplantat (Pearl index, typisk brug 0,05/ perfekt brug 0,05), eller gestagenspiral (Pearl index, typisk brug 0,2/ perfekt brug 0,2), og mindre ved injektion af medroxyprogesteronacetat (Pearl index, typisk brug 6/ perfekt brug 0,2), samt ved orale gestagenpræparater (Pearl index, typisk brug 9/ perfekt



brug 0,3) (4). Et Cochrane-review af randomiserede kliniske studier sammenlignede et gestagenimplantat med gestagenspiral, og fandt i disse studier ingen forskel i kontraceptiv effekt (38). Der foreligger for gestagenspiral (52 mg, 15 µgram/24 timer) omfattende evidens for en kumulativ 5-års graviditetsrate på 0,7%-0,9%, sv.t. et Pearl Index på 0,2% (33,34,39) baseret på flere studier heriblandt et igangværende fase 3-studie med 1.751 kvinder. Da hormonspiralen ikke kan påvirkes af brugerfejl, når den er anlagt korrekt i uterus, er Pearl Index for typisk brug også 0,2% (4,33,34). De eksisterende studier har ikke fundet forskelle i kontraceptiv effekt mellem de forskellige doseringer af gestagenspiraler (13,5 mg/Jaydess®, 19,5 mg/Kyleena® og 52 mg/Mirena®) (40,41) .

Den kontraceptive effekt af gestagentabletter (norethisteronacetat, desogestrel og drospirenon) er dårligt belyst, da der er meget få studier om præparaterne. Desogestrel er associeret med et Pearl index på 0,14% i ét randomiseret klinisk studie med 989 kvinder (én graviditet pr. 727 kvinde-år) (42). I et head-to-head studie med drospirenon, var desogestrel tablet forbundet med et Pearl Index på 0,52 (95% CI 0,01-2,91), (én graviditet ud af 332 kvinder, 2.487 cykli (43). Tabletter med drospirenon er nye på markedet, og et Fase 3 studie viste et Pearl Index på 0,51 (95% CI 0,11-1,49) (43). Der var dog et noget højere PI på 0,97 (95% CI 0,31-2,27) i et studie der sammenholdte drospirenon tablet med desogestrel tablet. Grundet brede konfidensintervaller var der ikke signifikant forskel på desogestrel (PI 0,52) og drospirenon (PI 0,97) (43).

Den kontraceptive effektivitet af norethisteronacetat er udelukkende undersøgt i ældre studier, og her finder man et Pearl Index på 2,5 – 4,3 (44). Der foreligger ikke head-to-head sammenligninger af desogestrel eller drospirenon vs. norethisteronacetat, og evidensgrundlaget var insufficiant til at konkludere, hvorvidt det ene er mere effektiv end det andet (44). Der er en teoretisk fordel ved at bruge desogestrel eller drospirenon, idet norethisteron skal tages på samme tidspunkt hver dag eller indenfor et snævert tidsvindue (<3 timer) for at sikre optimal effekt, hvorimod tidsvinduet for desogestrel er op til 12 timer (45).

#### 5.4.2. Bivirkninger

##### Venøse og arterielle tromboemboliske events

To systematiske reviews og metaanalyser af observationelle studier fra 2016 (46) og 2018 (47) fandt, at gestagenbaseret kontraception *ikke* var associeret med øget risiko for venøs eller arteriel trombose, RR 1,1; 95% CI 0,7-1,6 (47). Man fandt dog en association mellem medroxyprogesteron-injektion og en dobbelt så høj forekomst af trombose blandt kvinder, der var rygere, var kendt med trombofili, eller havde haft tidligere venøs tromboembolisk sygdom (OR 2,7, 95% CI 1,3–5,5) (46) og en 162% øget forekomst af tromboembolisk sygdom ved brug af medroxyprogesteron-acetat injektion (RR 2,6, 95% CI 1,7-3,9) (48). Herudover fandt et dansk registerstudie at den relative risiko for venøs tromboemboli var 40% forhøjet blandt kvinder, der brugte gestagen implantat (RR 1,4, 95% CI 0,6-3,4), om end dette resultat ikke var statistisk signifikant. Der var i en meta-analyse en overordnet halvering af risikoen for tromboemboli ved brug af gestagenspiral RR 0,5, 95% CI 0,3-0,9 (48). Der er ikke fundet øget risiko for tromboemboli ved anvendelse af drospirenon tablet (43), men da studierne er for små til at påvise en evt. eksisterende risiko, har producenten forpligtet sig til at foretage post-markedsførings studier af evt. øget tromboserisiko (49).

Specialistgruppen vurderer at der for gestagenpræparater kan være klinisk betydende lavere risiko for tromboembolisk sygdom, ved anvendelse af præparater med levonorgestrel (gestagenspiraler) frem for medroxyprogesteron-injektion. Det er endnu ikke godt belyst, hvorvidt der kan være øget tromboserisiko ved brug af drospirenon tablet.

### **Kræft (brystkræft)**

En nylig meta-analyse af otte observationelle studier fandt, at brug af gestagenspiral med 52 mg levonorgestrel øger risikoen for brystkræft med OR på 1,2 (95% CI 1,1-1,3). Risikoførelsen var lavest for kvinder i alderen <50 år med OR 1,1 (95% CI 1,02-1,22) og højest for kvinder ≥50 år, OR = 1,5 (95% CI 1,34-1,72) (50). Et stort dansk registerstudie fandt herunder, at der var en 21% øget risiko for udvikling af brystkræft blandt kvinder, der anvendte gestagenspiral (RR 1,2, 95% konfidensinterval 1,1-1,3) (21). Dette svarer til 16 yderligere tilfælde af brystkræft pr. 100.000 person-år. Risikoen for brystkræft steg proportionalt med varigheden af anvendelsen af hormonal kontraception, herunder gestagenspiral. Ved 1-5 års anvendelse var risikoen 18% øget (RR 1,2; 95% CI 1,1-1,3) svarende til yderligere 9 tilfælde af brystkræft pr. 100.000 person-år. Ved 5-10 års anvendelse var risikoen 24% øget (RR 1,2; 95% CI 1,2-1,3) svarende til yderligere 14 tilfælde af brystkræft pr. 100.000 person-år. Ved over 10 års anvendelse var risikoen 38% øget (RR 1,4; 95% CI 1,3-1,5) svarende til yderligere 19 tilfælde af brystkræft pr. 100.000 person-år.

Der var i dette studie ingen associationer mellem hverken oral norethisteron, oral desogestrel, gestagenimplantat eller medroxyprogesteron injektion og udvikling af brystkræft.

To nylige systematiske reviews undersøgte hvorvidt hormonspiral er beskyttende mod æggestokkræft. Det ene review inkluderede resultater fra to observationelle studier i meta-analyse, og fandt på baggrund af disse en reduceret risiko for æggestokkræft ved anvendelse af gestagenspiral, OR 0,6; 95% CI 0,5-0,7 (51). Det andet systematiske review fandt, på baggrund af de to samme studier samt yderligere ét inkluderet studie, ingen samlet signifikant reduceret risiko(52). Anvendelse af gestagenspiraler i forbindelse med klimakterie og menopause er i nogle randomiserede kliniske studier påvist at beskytte imod endometriehyperplasi (53).

En analyse af observationelle data samt et systematisk review fandt, at flere studier pegede på at anvendelse af injektion medroxyprogesteronacetat medførte en reduktion i risikoen for æggestokkræft, OR 0,7; 95% CI 0,5-0,9, om end ikke alle studier fandt en risikoreduktion (54).

Specialistgruppen vurderer at der for gestagenspiraler er en let øget risiko for brystkræft, men at der generelt er begrænset evidens for en eventuelt øget risiko for kræftsygdomme ved brug af gestagenpræparater. Der er muligvis en reduceret risiko for æggestokkræft ved anvendelse af gestagenspiral eller medroxyprogesteronacetat, men evidensen er meget begrænset.

### **Øvrige bivirkninger (og ophør med behandlingen)**

#### **Akne**

For gestagen-baseret kontraception er akne en kendt bivirkning. I et Cochrane-review fandt man ikke forskel på forekomst af akne mellem gestagen tabletbehandling og gestagenspiral (55). Vi fandt ikke studier, der direkte belyste eventuelle forskelle mellem præparater og administrationsveje.

### Vægtøgning

Et Cochrane-review af randomiserede kliniske studier fandt ingen betydende forskelle i vægtstigning mellem gestagentabletter, gestagenimplantat og medroxyprogesteron-injektion, men med lav evidensgrad. Flere af kontraceptionstyperne, særligt medroxyprogesteron-injektion, var associeret med vægtstigninger (56).

### Humørsvingninger

For gestagen-baseret kontraception er humørsvingninger en kendt bivirkning. Et dansk registerstudie fandt at kvinder, der brugte gestagenpræparater, havde højere risiko for at modtage antidepressiv behandling (27). For gestagentabletter var risikoen 30% forhøjet (RR 1,3; 95% CI 1,3-1,4), for gestagen-implantat 110% forhøjet (RR 2,1; 95% CI 2,0-2,2); for gestagenspiral 40% forhøjet (RR 1,4; 95% CI 1,3-1,4); og for medroxyprogesteron-injektion 170% forhøjet (RR 2,7; 95% CI 2,5-2,9), alle vs. kvinder der ikke anvendte hormonel kontraception. Risikoestimerne var højere for unge kvinder mellem 15-19 år (27). Resultaterne var justerede for alder, uddannelsesniveau og forekomst af visse gynækologiske sygdomme, men ikke for eksempelvis rygestatus, body mass index eller paritet. En vis grad af *confounding by indication* er dog mulig, idet gestagenimplantat og medroxyprogesteron-acetat kan være blevet anvendt mere hyppigt blandt fx kvinder med psykisk sygdom. Såfremt de observerede associationer er kausale, og ved en incidens for førstegangsbrug af antidepressive lægemidler på 17 tilfælde pr. 1000 person-år blandt kvinder, der ikke anvender hormonel kontraception, svarer det til yderligere fem tilfælde pr. 1000 person-år ved anvendelse af gestagentabletter eller -spiral, hhv. yderligere 19 tilfælde pr. 1000 person-år for gestagenimplantat og yderligere 29 tilfælde pr. 1000 person-år for medroxyprogesteron-injektion.

Specialistgruppen vurderer at gestagenpræparater har humørsvingninger som mulig bivirkning, og at der kan være en øget risiko for depression eller behov for antidepressiv behandling blandt brugere af gestagenpræparater. Den mulige øgede risiko ved gestagentabletter eller -spiraler er i størrelsesordenen ét tilfælde pr. 200 person-år. Risikoen kan være særligt øget for gestagenimplantat og medroxyprogesteron-injektion, men evidensen er usikker, og konfounding kan ikke udelukkes. Der er meget begrænset evidens for dette outcome.

### Brystspændinger

I et Cochrane-review fandt man ikke forskel på forekomst af brystspænding mellem gestagen tabletbehandling og gestagenspiral (55). Vi fandt i øvrigt ikke studier, der direkte belyste forekomsten af brystspændinger ved medroxyprogesteron-injektion eller gestagenimplantat i forhold til andre gestagenpræparater.

### Hovedpine

Hovedpine er en hyppig klage blandt brugere af gestagenimplantat, med en prævalens på 3-69% i studier. Det er dog under fem procent af brugerne, der ophører med gestagenimplantat grundet hovedpine (57). I et Cochrane-review fandt man ikke forskel på forekomst af hovedpine mellem gestagen tabletbehandling og gestagenspiral (55).

Vi fandt ikke studier, der i øvrigt belyste eventuelle forskelle mellem præparater og administrationsveje.

### Forhøjet blodtryk

Gestagen-baseret kontraception er umiddelbart ikke forbundet med blodtryksstigning som kendt mulig bivirkning. I et Cochrane-review af randomiserede kliniske studier fandt man ikke forskel på forekomst af hypertension mellem gestagen tabletbehandling og gestagenspiral (55). Vi fandt ikke studier, der i øvrigt belyste eventuelle forskelle mellem præparater og administrationsveje.

### Underlivssmerter, udflåd

Ved anlæggelse af gestagenspiral kan der forekomme smerter, blødning, og i sjældne tilfælde perforation af uterus (1,4 tilfælde per 1000 anlæggelser) (58). Risikoen for underlivsbetændelse er ca. 0,5 %. Efter anlæggelse af gestagenspiral er der en vis risiko for udstødelse. Udstødelseraten er størst i det første år og den kumulative rate over 5 år for Mirena er 4,5% (58). I et Cochrane-review af randomiserede kliniske studier fandt man ikke forskel på forekomst af vaginitis mellem gestagen tabletbehandling og gestagenspiral (55). Vi kunne ikke finde studier, der i øvrigt belyste eventuelle forskelle mellem præparater og administrationsveje.

Specialistgruppen vurderer, delvist ud fra kliniske erfaringer, at der er en øget forekomst af lokale gener i underlivet ved anvendelse af gestagenspiral, i forhold til de andre gestagenpræparater.

### Blødningsforstyrrelser og dysmenoré

Alle gestagenpræparater kan give et indledningsvist uregelmæssigt blødningsmønster. Gestagenspiraler, -implantater og medroxyprogesteron injektion er dog også forbundet med efterfølgende stærkt reduceret blødningsmængde eller amenoré (58) og reduceret forekomst af dysmenoré.

Tabletter med gestagen giver ofte blødningsforstyrrelser, der er muligvis forskel mellem de enkelte typer af tabletter. En evidensgennemgang fra det svenske Läkemedelsverket konkluderede dog i 2019, at der ikke var evidens for at drospirenon tabletter gav et mere forudsigteligt blødningsmønster end desogestrel tabletter (49). Siden da er der dog kommet to industri-finansierede enkeltstudier, som i mindre populationer har påvist en lidt lavere forekomst af blødningsforstyrrelser og frafald pga. blødningsforstyrrelser ved brug af drospirenon frem for desogestrel (49,59,60).

Omfanget af menstruationsblødning kan måles med forskellige metoder. Guldstandarder er en teknik, hvor man måler indholdet af blod i brugt hygiejnebind eller lignende, hvilket

kan kvantificere blødningen<sup>2</sup>. Desuden anvendes hyppigt "pictorial blood assessment chart" (PBAC) (61). Det er et skema med piktogrammer, der viser forskellige blødningsmængder ved brug af hygiejnebind og tamponer, som giver forskellige pointsatser. Skemaet, som udfyldes af kvinderne i forbindelse med menstruationen, giver en semikvantitativ angivelse af blødningskontrol, når pointene lægges sammen. For kvinder med "normale" menstruationer kan PBAC være omkring 60, mens de ved kraftig menstruationsblødning kan være 185 point eller derover.

Et Cochrane-review fandt, at ved brug af gestagenspiral med 52 mg levonorgestrel vs. tablet norethisteron *eller* medroxyprogesteronacetat, givet 21 dage om måneden, fik 55 kvinder ud af 60 reduceret blødningsmængden til under 80 mL ved anvendelse af gestagenspiral. Ved brug af gestagentablet fik kun 41 kvinder ud af 60 en tilsvarende reduktion i blødningsmængde (OR for gestagenspiral vs. tabletbehandling 0,2, 95% CI 0,1 til 0,6). Ved sammenligning af PBAC score efter 6 måneders behandling havde kvinder behandlet med gestagentablet gennemsnitlig en PBAC score, der var 21,4 point højere (konfidensinterval 14,2 til 28,6) sammenlignet med gestagenspiral (55). Ved brug af gestagenspiral vs. placebo eller ingen behandling var PBAC 99,5 point lavere i gruppen, der fik gestagenspiral, efter 6 måneders behandling (konfidensinterval -115,8 til -83,3), én RCT (55).

I meta-analyse af data fandt man at 18,2% af brugerne af en gestagenspiral opnåede én eller flere perioder på 90 dage med amenoré i løbet af det første behandlingsår (62) samt at frekvensen af amenoré blandt brugerne steg i løbet af anvendelsesperioden (63). Head-to-head sammenligning af de tre gestagenspiraler påviste færre dage med vaginal blødning ved brug af spiral med 52 mg levonorgestrel, og højere forekomst af amenoré, i forhold til anvendelse af de to andre doseringer af gestagenspiraler (40). Andelen af kvinder med amenoré i begyndelsen hhv. i slutningen af en tre-årig studieperiode kan ses i Tabel 5.

Tabel 5. Andel af kvinder med amenoré efter seks måneder til tre års behandling med gestagenspiral, adapteret fra Gemzell-Danielsson, 2012 (40)

	Procentdel med amenoré efter seks måneders behandling	Procentdel med amenoré efter tre års behandling
Gestagenspiral 52 mg/5 år (Mirena®)	5,9%	23,6%
Gestagenspiral 19,5 mg/ 5 år (Kyleena®)	6,1%	18,9%
Gestagenspiral 13,5 mg/ 3 år (Jaydess®)	2,7%	12,7%*

\*Signifikant lavere procentsats end for gestagenspiral 52 mg efter tre års behandling.

Et studie, der sammenlignede gestagenspiral med 13,5 mg levonorgestrel, (6 µg/24 timer, Jaydess®) og gestagenimplantat, fandt færre blødningsforstyrrelser blandt brugere af spiral (64) og større patienttilfredshed.

<sup>2</sup> <https://link.springer.com/article/10.1186/s12905-020-0887-y/figures/2>

Gestagenimplantat var overordnet forbundet med en relativt høj frekvens af blødningsforstyrrelser i et review. Øget blødningstendens/menoragi sås blandt 32,4% af kvinder der brugte gestagenimplantat, mens oligomenoré sås blandt 3% af brugerne, og langvarig blødning/metroragi sås blandt 23,3% af brugerne (65).

Specialistgruppen vurderer at gestagenpræparater ofte giver et uregelmæssigt blødningsmønster, men at gestagenspiral er forbundet med lavere blødningsmængde, og ofte amenoré, hvilket skønnes favorabelt ift. de andre gestagenpræparater.

### Ophør med behandling

Anvendelse af gestagenspiral med 13,5 mg levonorgestrel (6 µg/24 timer, Jaydess®) var associeret med højere brugertilfredshed og mindre tendens til ophør med behandlingen end gestagen implantat (ophør med behandling: 19,6% vs 26,8%) (64). En meta-analyse påviste at sandsynligheden for at forsætte med behandlingen efter ét år var højere for gestagenspiral end for gestagenimplantat, OR 1,6; 95% CI 1,4-1,8 (65).

Head-to-head sammenligninger af de forskellige varianter af gestagenspiraler har ikke påvist signifikante forskelle i tendens til ophør med behandlingen (66).

### 5.4.3. Kontraindikationer

- Kønshormonafhængige maligne tilstande som fx brystkræft, æggestokkræft eller livmoderslimhindekræft
- Graviditet eller mistanke om graviditet.
- Aktiv venøs trombose.
- Aktuell eller tidligere alvorlig leversygdom, hvis levertal ikke siden er normaliserede.
- Udiagnosticeret blødning fra skeden

Særligt for gestagenspiraler:

- Oplægninger efter fødsel bør udsættes indtil livmoderen er tilbage til normal tilstand, dog ikke tidligere end 6 uger efter fødslen. I specialistregi (fx obstetrisk familieambulatorium) kan man dog, efter individuel afvejning af risici og fordele, vælge at sætte spiral op umiddelbart efter fødslen
- Aktuell eller recidiverende underlivsinfektion (inkl. infektioner i livmoderhals eller skeden)
- Gestagen-afhængige tumorer (bl.a. brystkræft)
- Infektion efter abort inden for de seneste 3 måneder
- Cervikal dysplasi (unormal cellevækst på livmoderhalsen)
- Opsætning af spiral er en specialistopgave, såfremt der er muskelknuder i livmoderen eller anden anatomisk variation, der kan vanskeliggøre korrekt placering
- Polypper i livmoderen
- Livmoderbetændelse efter fødsel

Særligt for medroxyprogesteron-injektion gælder:

- Kontraindiceret ved osteoporose

#### Øvrige forsigtighedsregler

Hvis en eller flere af følgende tilstande eksisterer eller opstår for første gang, bør gestagenpræparater anvendes med forsigtighed efter konsultation hos specialist:

- Migræne, fokal migræne med asymmetriske synsforstyrrelser eller andre symptomer der indikerer transitorisk cerebral iskæmi
- Usædvanlig kraftig hovedpine
- Gulsot (icterus)
- Væsentlig blodtryksstigning
- Svær arteriel sygdom såsom slagtilfælde eller myokardieinfarkt
- Akut venøs tromboemboli

Særligt for medroxyprogesteron-injektion gælder:

- Brug af medroxyprogesteron -injektion sænker serum-østrogen-værdier og er over tid forbundet med en signifikant reduceret knoglemineraltæthed (BMD) (67).
- Knogletabet øges med stigende behandlingstid og er ikke med sikkerhed fuldstændigt reversibelt efter seponering. Om dette har nogen betydning i praksis er uvist.
- Bør ikke anvendes til teenagere og kvinder med udtalte livsstils- og/eller medicinske risikofaktorer for osteoporose.
- Ved hver injektion, og særligt ved behandling i mere end 2 år bør der foretages en omhyggelig revurdering af fordele og ulemper ved behandlingen.

Særligt for gestagenspiraler gælder:

- Forsigtighed hos kvinder med medfødt hjertesygdom eller hjerteklapfejl med risiko for endocarditis
- Seponering bør overvejes ved mistanke om perforation af livmoderen

#### 5.4.4. Interaktioner

Ritonavir, nevirapin, bosentan samt potente CYP3A4-inducerende lægemidler som fx phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin og naturlægemidler indeholdende perikon kan øge metaboliseringshastigheden af hormonale kontrceptiva. Dette kan medføre gennembrudsblødning eller nedsat kontraceptionel virkning.

Se i øvrigt produktresumeeer.

#### 5.4.5. Relevante patientpræferencer

Tabletter med 350 µgram norethisteron indtages dagligt med maksimalt 27 timer mellem indtagelsen af to tabletter. Desogestrel 75 µgram tabletter indtages dagligt med maksimalt 36 timer mellem indtagelsen af to tabletter. Drospirenon 4 mg tabletter indtages dagligt, de første 24 dage tages en hvid tablet (med drospirenon) og de efterfølgende 4 dage tages en grøn tablet (uden drospirenon). Der skal ikke holdes pause. Ved glemte tabletter indta-



ges den glemte tablet hurtigst muligt. Den kontraceptive sikkerhed er nedsat såfremt norethisteron tabletter glemmes i mere end 3 timer, hvor der for tabletter med desogestrel ikke er nedsat kontraceptiv sikkerhed såfremt den glemte tablet indtages mindre end 12 timer senere.

Et gestagenimplantat indsættes af en erfaren sundhedsperson, der er oplært i proceduren. Implantatet placeres subdermalt på indersiden af overarmen med en speciel én-gangs applikator, efter anvisning på indlægssedlen. Implantatet er efter placering godkendt til brug i 3 år.

En gestagenspiral oplægges af en erfaren sundhedsperson, der er oplært i proceduren. Gestagenspiraler oplægges som led i en gynækologisk undersøgelse i livmoderen, efter anvisning på indlægssedlen. Spiralen med 52 mg levonorgestrel (15 µg/24 timer), kan anvendes i henholdsvis 6 år (Levosert® og Mirena®). Spiralen med 19,5 mg (9 µg/24 timer, Kyleena®) kan anvendes i 5 år, mens spiralen med 13,5 mg levonorgestrel (6 µg/24 timer, Jaydess®) kun kan anvendes i 3 år efter oplæggelse. Der kan være lettere og mindre smertefuld oplægning af de to spiraltyper med mindst hormon (Kyleena® og Jaydess®) (40) særligt blandt kvinder, der ikke har født.

Medroxyprogesteron-acetat skal gives som dyb intramuskulær injektion af en erfaren sundhedsperson, der er oplært i proceduren. Injektionerne gives hver 12. – 13. uge, fortrinsvis i gluteal- eller deltoideamuskulaturen.

### 5.5. Sammenfatning og rekommandationer

Evidensgrundlaget for både virkning og bivirkninger er relativt sparsomt for gestagenpræparater. Gestagenspiral og gestagenimplantat er dog mere effektive kontraceptionsmidler end gestagentabletter og medroxyprogesteron-injektion. Den kontraceptive effekt af de forskellige typer gestagenspiral vurderes ud fra evidensen som ligeværdig. Et randomiseret klinisk studie fandt også god kontraceptiv effekt ved perfekt brug af desogestrel tablet, med et Pearl Index på 0,14%. Tabletter med drospirenon er nye på markedet, og har en acceptabel kontraceptiv effekt med et gennemsnitligt Pearl Index på 0,73, men er ikke sikkert kontraceptivt ligeværdige med desogestrel tabletter. Der er endnu meget begrænset viden om bivirkningsprofilen for drospirenon tabletter, særligt ift. sjældne, alvorlige bivirkninger såsom trombose og kræft. Gestagenspiraler er forbundet med lavere samlet blødningsmængde end gestagentabletter (norethisteronacetat) og gestagenimplantat, med mest omfattende evidens for blødningskontrol for spiralen på 52 mg (15 µg/24 timer, Levosert® og Mirena®).

Der er nogen evidens for, at brugere af gestagenspiraler er mindre tilbøjelige til at ophøre med behandlingen og mere tilfredse med behandlingen i forhold til brugere af gestagenimplantat. Specialistgruppen vurderer desuden at gestagenspiral kan være forbundet med lavere risiko for tromboembolisk sygdom i forhold til de øvrige gestagenpræparater.

Brug af medroxyprogesteron-injektioner er muligvis forbundet med en øget risiko for alvorlige bivirkninger i form af tromboembolisk sygdom blandt kvinder med risikofaktorer, reversibelt fald i knogledensitet, og vægtøgning.

Specialistgruppen vurderer at der er en mulig sammenhæng mellem brug af gestagenspiral med 52 mg levonorgestrel (Mirena® og Levosert®) og øget risiko for brystkræft, men



evidensen er begrænset. Der er ikke evidens hverken for eller imod øget forekomst af brystkræft eller anden kræftsygdom ved anvendelse af andre gestagenpræparater.

Der er muligvis en øget risiko for depression ved anvendelse af gestagenpræparater. Ved psykisk sårbarhed, særligt blandt unge kvinder under 19 år, bør man følge op på patientens psykiske tilstand efter opstart af hormonal kontraception.

Specialistgruppen vurderer, at gestagenspiral og desogestrel som tablet kan rekommanderes som førstevalg. Gestagenspiraler er såkaldte langtidsvirkende reversible præventionsmidler, som er forbundet med høj kontraceptiv sikkerhed, høj kompliance og lav forekomst af alvorlige bivirkninger såsom tromboembolisk sygdom. I klinisk praksis kan der være situationer, hvor optimal brug af desogestrel tabletter er det bedste alternativ, herunder hvis varigheden af den kontraceptive behandling skal være kort, hvis kvinden ikke ønsker gestagenspiral eller -implantat, eller hvis disse er kontraindicerede. Patientpræferencer, evt. behov for blødningskontrol og hvorvidt kvinden har født, kan herudover inddrages i overvejelserne ved valg af behandling.

Præparaterne etonogestrel implantat (p-stav), drospirenon og norethisteron som tablet, samt medroxyprogesteron-acetat som depotinjektion rekommanderes til brug i særlige tilfælde.

<b>Gestagenpræparater, vurderede lægemidler</b>		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Levonorgestrel <sup>2*</sup> intrauterint indlæg	Samlet dosis 52 mg, skiftes hvert 6. år (Levosert <sup>®</sup> eller Mirena <sup>®</sup> ). Afgiver i gennemsnit 15 µgram/24 timer	Er særligt egnet ved samtidige blødningsforstyrrelser, og ønske om kontraception i seks år.
Levonorgestrel <sup>2*</sup> intrauterint indlæg	Samlet dosis 19,5 mg, skiftes hvert 5. år. Afgiver i gennemsnit 9 µgram/24 timer	Er egnet til kvinder med ønske om kontraception i fem år. Indeholder en samlet mindre hormondosis end spiral med 52 mg levonorgestrel. Kan være lettere at lægge op hos kvinder, der ikke har født end spiral med 52 mg levonorgestrel.
Levonorgestrel <sup>2*</sup> intrauterint indlæg	Samlet dosis 13,5 mg, skiftes hvert 3. år. Afgiver i gennemsnit 6 µgram/24 timer	Er egnet til kvinder med ønske om kontraception i tre år. Indeholder en samlet mindre hormondosis end de to andre spiraler. Kan være lettere at lægge op hos kvinder, der ikke har født.
Desogestrel <sup>3*</sup>	Tablet 75 µgram dagligt	Er egnet til kortvarende behov for kontraception, eller ved kontraindikation mod

		gestagenspiral eller patientpræferencer for tabletbehandling.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Etonogestrel <sup>3*</sup>	Subkutat implantat indeholdende 68 mg etonogestrel, skiftes hvert 3. år. Afgiver 75 – 25 µgram / 24 timer	Kan anvendes ved kontraindikation mod gestagenspiral, og samtidigt behov for langtidsvirkende reversibel kontraception. Giver uregelmæssigt blødningsmønster og mulig lavere patienttilfredshed end gestagenspiral.
Norethisteron <small>ikke klassificeret*</small>	350 µgram dagligt	Kan anvendes hvis der er særlige patientpræferencer for tabletter, og desogestrel ikke kan anvendes, eller ikke tåles. Skal tages meget præcist, maksimalt 27 timer mellem indtagelsen af to tabletter.
Drospirenon <sup>4*</sup>	4 mg dagligt	Kan anvendes hvis der er særlige patientpræferencer for tabletter, og desogestrel ikke kan anvendes, eller ikke tåles. Begrænset viden om bivirkningsprofil da præparatet er nyt på markedet.
Medroxyprogesteronacetat <small>ikke klassificeret*</small>	Intramuskulær injektion 150 mg hver 3. måned	Kan anvendes ved kontraindikation mod gestagenspiral og -implantat, og samtidigt behov for langtidsvirkende reversibel kontraception. Risikoen for tromboembolisk sygdom er større end for rekommanderede præparater. Kan medføre nedsat knoglemassetæthed.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

## 6. Postcoital kontrception

### 6.1. Fokuseret spørgsmål

Når behandling med gestagenpræparater er indiceret til kvinder med behov for postcoital kontrception indenfor 72 timer efter ubeskyttet samleje, hvilke er da rekommanderet?

### 6.2. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Levonorgestrel	tablet	1,5 mg
Ulipristalacetat	tablet	30 mg

### 6.3. Virkningsmekanisme

Både ulipristalacetat og levonorgestrel virker ved at hæmme ovulationen via undertrykkelse af luteiniserende hormon (LH), også selvom lægemidlet administreres umiddelbart før ægløsning (når LH er begyndt at stige).

### 6.4. Evidensgennemgang

Der blev fremsøgt et Cochrane-review fra 2019, som adækvat besvarede det fokuserede spørgsmål:

- Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L, Interventions for emergency contraception (Review). Cochrane Database Sys Rev 2019

#### 6.4.1. Effekt

##### Kontraceptiv effekt

Et Cochrane-review (68) af to randomiserede kliniske forsøg fandt, at anvendelse af ulipristalacetat som postcoital kontrception gav 41% lavere risiko for uønskede graviditeter vs. levonorgestrel, (RR 0,6; 95% CI 0,4-0,99). Ud fra en forekomst på 2,2% uønskede graviditeter i levonorgestrel-gruppen, svarer det til at 111 kvinder skal behandles med ulipristalacetat for at forhindre yderligere én uønsket graviditet. Ulipristalacetat er effektiv i et længere tidsrum end levonorgestrel, op til 120 timer efter ubeskyttet samleje.

#### 6.4.2. Bivirkninger

Der er begrænset evidens på området, men de eksisterende studier tyder på, at alvorlige bivirkninger er sjældne ved brug af postcoital kontrception (69).

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har trukket godkendelsen af ulipristalacetat til behandling af muskelknuder i livmoderen (tablet 5 mg dagligt) tilbage pr. 12/3 2020<sup>(51)</sup>. Der frarådes brug af ulipristalacetat til denne indikation, mens EMA undersøger levertoksicitet som en mulig, alvorlig bivirkning. EMA har dog konkretiseret, at man ikke har en mistanke om levertoksicitet ved anvendelse af ulipristalacetat som éngangsdosis til postcoital kontrception, og at man fortsat kan anvende ulipristalacetat til indikationen postcoital kontrception (70).

#### Øvrige bivirkninger

I Cochrane-reviewet fandt man ikke forskelle på forekomst af kvalme, opkastning eller pletblødning mellem levonorgestrel og ulipristalacetat. Man så dog, at brugere af ulipristalacetat var mere tilbøjelige til at menstruere kort efter anvendelse af postcoital kontrception ift. brugere af levonorgestrel.

#### 6.4.3. Kontraindikationer

Ulipristalacetat og levonorgestrel er ikke beregnet til brug under graviditet og bør ikke tages af kvinder, der mistænkes for eller vides at være gravide. Samtidig brug af de to præparater anbefales ikke.

#### Øvrige forsigtighedsregler

For begge præparater gælder:

- Ved opkastning mindre end 3 timer efter tabletindtagelsen er metoden usikker, og der bør hurtigst muligt tages yderligere 1 tablet.
- Bør højst anvendes én gang pr. cyklus
- Ved mere end 5 (7 for ulipristalacetat) dages forsinket menstruation eller ved unormal blødning bør graviditetstest udføres.
- Bør anvendes med forsigtighed ved stærkt nedsat leverfunktion.
- Kvinden bør informeres om, at forekomst af uterin blødning ikke udelukker ektopisk graviditet.
- Kvinder, der har behov for postcoital kontrception og som har indtaget et enzyminducerende lægemiddel inden for de seneste 4 uger (se interaktioner), rådes til at bruge et ikke-hormonalt postcoital kontrceptionsmiddel (fx en kobber-spiral).

#### 6.4.4. Interaktioner

For begge præparater gælder:

Samtidig brug af griseofulvin, efavirenz, nevirapin samt langvarig brug af ritonavir frarådes grundet risiko for interaktion. Dette er også gældende for potente CYP3A4-inducerende lægemidler som fx phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin og naturlægemidler indeholdende perikon kan øge metaboliseringshastigheden af hormonale kontrceptiva. Dette kan medføre gennembrudsblødning eller nedsat kontrceptionel virkning.

Særligt for levonorgestrel gælder:

- Anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion.
- Alvorlige malabsorptionssyndromer, som f.eks. Crohn's sygdom, kan nedsætte effekten.

- Der er rapporteret om tromboemboliske hændelser efter indtagelse af levonorgestrel. Kvinder med konstaterede tromboemboliske risikofaktorer, særligt ved personlig eller familiær trombofili i anamnesen, bør derfor evalueres i forhold til risiko for ny tromboembolisk hændelse.

Særligt for ulipristalacetat gælder:

- Anvendelse hos kvinder med svær astma, der behandles med orale glukokortikoider, anbefales ikke.
- Potente CYP3A4-inhibitorer, fx itraconazol og clarithromycin, kan øge eksponeringen for ulipristalacetat.

### 6.5. Relevante patientpræferencer

Både ulipristalacetat og levonorgestrel fås i håndkøb. Ulipristalacetat indtages som tablet 30 mg hurtigst muligt og ikke senere end 120 timer (5 dage) efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af kontraceptionsmetode. Ulipristalacetat kan reducere virkningen af progesteron- og gestagenholdige lægemidler. Ved brug af ulipristalacetat og samtidig påbegyndt eller fortsat brug af hormonal prævention, bør man benytte pålidelig barriereprævention indtil næste menstruation.

Levonorgestrel indtages som tablet 1,5 mg, helst inden for 12 timer, og ikke senere end 72 timer efter samleje.

### 6.6. Sammenfatning og rekommandationer

Ulipristalacetat har muligvis en mere effektiv kontraceptiv effekt i et længere tidsrum efter samleje end levonorgestrel. Levonorgestrel er dog også effektivt. Bivirkningsprofilen adskiller sig ikke for de to lægemidler. Det Europæiske Lægemiddelagentur har rejst mistanke om levertoksicitet ved anvendelse af ulipristalacetat i anden dosering og med længere varighed til kvinder med muskelknuder i livmoderen, men de har præciseret, at denne mistanke ikke gælder ulipristalacetat som éngangsdosis i forbindelse med postcoital kontraception.

Specialistgruppen vurderer, at begge præparater kan rekommanderes som postcoital kontraception. Hvis der er gået >72 timer siden ubeskyttet samleje skal ulipristalacetat foretrækkes. Andre faktorer, så som patientpræferencer, kan dog også inddrages i overvejelserne ved valg af behandling.

Postcoital kontraception, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Ulipristalacetat	Tablet 30 mg som éngangsdosis	Høj effektivitet i op til 120 timer efter ubeskyttet samleje
Levonorgestrel	Tablet 1,5 mg som éngangsdosis	Effektivt i op til 72 timer efter ubeskyttet samleje

<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>
Ingen lægemidler i denne gruppe.
<b>Ikke rekommanderet</b>
Ingen lægemidler i denne gruppe.

## 7. Referencer

- (1) Lægemeddelstyrelsen. P-pille analyse - Med fokus på brugere og bivirkningsindberetninger om blodpropper i Danmark. 2016.
- (2) Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018 May 01;165:68-78.
- (3) Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 Microg Versus >20 Microg Estrogen Combined Oral Contraceptives for Contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 August 01;(8):CD003989. doi(8):CD003989.
- (4) Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011 May 01;83(5):397-404.
- (5) Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gulmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD004861. doi(5):CD004861.
- (6) Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 April 30;(4):CD003552. doi(4):CD003552.
- (7) Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011 October 25;343:d6423.
- (8) de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 March 03;(3):CD010813. doi(3):CD010813.
- (9) Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018 June 01;141(3):287-294.
- (10) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015 May 26;350:h2135.
- (11) Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 August 27;(8):CD011054. doi(8):CD011054.

- (12) Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015 July 01;136(1):52-60.
- (13) Li F, Zhu L, Zhang J, He H, Qin Y, Cheng Y, et al. Oral Contraceptive Use and Increased Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Neurol* 2019 September 23;10:993.
- (14) Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012 May 10;344:e2990.
- (15) Tepper NK, Dragoman MV, Gaffield ME, Curtis KM. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* 2017 February 01;95(2):130-139.
- (16) Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, Kaye JA. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010 January 01;81(1):16-21.
- (17) Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA. ORTHO EVRA and venous thromboembolism: an update. *Contraception* 2010 May 01;81(5):452-453.
- (18) Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception* 2010 May 01;81(5):408-413.
- (19) Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2013 October 01;122(4):800-808.
- (20) Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014 September 01;124(3):600-609.
- (21) Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017 December 07;377(23):2228-2239.
- (22) Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018 September 26;362:k3609.



- (23) Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015 September 01;16(9):1061-1070.
- (24) Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017 June 01;216(6):580.e1-580.e9.
- (25) Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015 September 01;16(9):1061-1070.
- (26) Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 July 11;(7):CD004425. doi(7):CD004425.
- (27) Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* 2016 November 01;73(11):1154-1162.
- (28) Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard O. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry* 2018 April 01;175(4):336-342.
- (29) Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996 August 01;94(3):483-489.
- (30) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 January 29;(1):CD003987. doi(1):CD003987.
- (31) Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 July 19;2006(3):CD002032.
- (32) Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 July 19;(3):CD003283. doi(3):CD003283.
- (33) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Levosert (29. januar 2021). 2021.
- (34) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Mirena, intrauterint indlæg. 2020.

- (35) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Kyleena, intrauterint indlæg. 2019.
- (36) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Jaydess, intrauterint indlæg. 2019.
- (37) Ti AJ, Roe AH, Whitehouse KC, Smith RA, Gaffield ME, Curtis KM. Effectiveness and safety of extending intrauterine device duration: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2020 July 01;223(1):24-35.e3.
- (38) French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001776. doi(3):CD001776.
- (39) Teal SB, Turok DK, Chen BA, Kimble T, Olariu AI, Creinin MD. Five-Year Contraceptive Efficacy and Safety of a Levonorgestrel 52-mg Intrauterine System. *Obstet Gynecol* 2019 January 01;133(1):63-70.
- (40) Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012 March 01;97(3):616-22.e1.
- (41) Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013 December 01;122(6):1205-1213.
- (42) A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998 December 01;3(4):169-178.
- (43) Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019 December 01;98(12):1549-1557.
- (44) Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 November 13;(11):CD007541. doi(11):CD007541.
- (45) Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 2005 January 01;71(1):8-13.

- (46) Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception* 2016 December 01;94(6):678-700.
- (47) Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25(10):1042-1052.
- (48) Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018 July 01;25(10):1042-1052.
- (49) Läkemedelsverket. Public Assessment Report, Scientific discussion: Slinda (drospirenone). 2019;SE/H/1809/01/DC.
- (50) Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Teixeira Dória M, Françoise Mauricette Derchain S, Rieira R, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 August 01;99(8):970-982.
- (51) Balayla J, Gil Y, Lasry A, Mitric C. Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol* 2021 August 01;41(6):848-853.
- (52) D'Alessandro G, Frigerio M, Barra F, Costantini S, Gustavino C, Ferrero S. Systematic review and meta-analysis on the impact of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in reducing risk of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2021 May 09.
- (53) Wildemeersch D. Safety and comfort of long-term continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel administration for postmenopausal hormone substitution - a review. *Gynecol Endocrinol* 2016 August 01;32(8):598-601.
- (54) Phung MT, Lee AW, Wu AH, Berchuck A, Cho KR, Cramer DW, et al. Depot-Medroxyprogesterone Acetate Use Is Associated with Decreased Risk of Ovarian Cancer: The Mounting Evidence of a Protective Role of Progestins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021 May 01;30(5):927-935.
- (55) Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 June 12;6(6):CD002126.
- (56) Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 April 13;(4):CD008815. doi(4):CD008815.

- (57) Ramdhan RC, Simonds E, Wilson C, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Complications of Subcutaneous Contraception: A Review. *Cureus* 2018 January 31;10(1):e2132.
- (58) DSOG. Parenteral hormonal kontraception – gestagenmetoder. 2015.
- (59) Regidor PA, Colli E, Palacios S. Overall and bleeding-related discontinuation rates of a new oral contraceptive containing 4 mg drospirenone only in a 24/4 regimen and comparison to 0.075 mg desogestrel. *Gynecol Endocrinol* 2021 August 17:1-7.
- (60) Palacios S, Colli E, Regidor PA. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One* 2020 June 29;15(6):e0231856.
- (61) Halimeh S, Rott H, Kappert G. PBAC score: an easy-to-use tool to predict coagulation disorders in women with idiopathic heavy menstrual bleeding. *Haemophilia* 2016 May 01;22(3):e217-20.
- (62) Sergison JE, Maldonado LY, Gao X, Hubacher D. Levonorgestrel intrauterine system associated amenorrhea: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019 May 01;220(5):440-448.e8.
- (63) Maldonado LY, Sergison JE, Gao X, Hubacher D. Menstrual bleeding and spotting with the Levonorgestrel Intrauterine System (52 mg) during the first-year after insertion: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020 May 01;222(5):451-468.e9.
- (64) Apter D, Briggs P, Tuppurainen M, Grunert J, Lukkari-Lax E, Rybowski S, et al. A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertil Steril* 2016 July 01;106(1):151-157.e5.
- (65) Moray KV, Chaurasia H, Sachin O, Joshi B. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reprod Health* 2021 January 06;18(1):4-020.
- (66) Gemzell-Danielsson K, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, 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 September 17;10(9):e0135309.
- (67) Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 April 01;93(4):1317-1323.

(68) Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev Invalid date Invalid date;1:CD001324.

(69) Jatlaoui TC, Riley H, Curtis KM. Safety data for levonorgestrel, ulipristal acetate and Yuzpe regimens for emergency contraception. Contraception 2016 February 01;93(2):93-112.

(70) European Medicines Agency. Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk. 2020.

- Bilag 1:** Fokuserede spørgsmål
- Bilag 2:** Litteratursøgning
- Bilag 3:** Relevante danske behandlingsvejledninger
- Bilag 4:** Forfattere og ændringslog
- Bilag 5:** Ordliste

## Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe. De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx "Når XXX er indiceret som farmakologisk behandling ved YYY, hvilke er da rekommanderet?". Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. Outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikerne såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål. Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientpræferencer. Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på [irf.dk](http://irf.dk).

### 7.1. Kombinationspræparater af monofase type

Når behandling med et gestagen og et østrogen i fast kombination (monofase) er indiceret til kvinder med behov for antikonception, hvilke er da rekommanderet?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	tablet	100 + 20 mikrogram
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	tablet	150 + 30 mikrogram
Norgestimat <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	tablet	250 + 35 mikrogram
Gestoden <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	75 + 20 mikrogram
Gestoden <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	75 + 30 mikrogram
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	150 + 20 mikrogram
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	150 + 30 mikrogram
Norelgestromin <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	depotplaster	150 + 20 mikrogram / 24 timer
Etonogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	vaginalindlæg	120 + 15 mikrogram / 24 timer
Drospirenon <sup>4*</sup> , ethinylestradiol	tablet	3 mg + 20 mikrogram

Drospirenon <sup>4*</sup> , ethinylestradiol	tablet	3 mg + 30 mikrogram
Cyproteronacetat <sup>ikke klassificeret*</sup> , ethinylestradiol	tablet	2 mg + 35 mikrogram
Nomegestrol <sup>ikke klassificeret*</sup> , estrodiol	tablet	2,5 mg + 1,5 mg
Dienogest <sup>ikke klassificeret*</sup> , ethinylestradiol	tablet	2 mg + 30 mikrogram

\* Generation

### Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Kontraceptiv effekt (Pearls index*)	Under behandling	1%
Venøse tromboemboliske events	Under behandling	10 tilfælde pr. 100.000 brugere
Arterielle tromboemboliske events	Under behandling	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Acne	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	
Blødningsforstyrrelser	Under behandling	
Vægtøgning	Under behandling	

\* Effektiviteten af en kontraceptiv metode kan udtrykkes ved det såkaldte Pearls Index, der angiver hvor mange kvinder ud af 100, der bliver gravide i løbet af det første års anvendelse af metoden

## 7.2. Kombinationspræparater af flerfase type

Når behandling med et gestagen og et østrogen i flerfase kombination (sekvenspræparater) er indiceret til kvinder med behov for antikonception, hvilke er da rekommanderet?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Dienogest <sup>ikke klassificeret*</sup> , estradiolvalerat	tablet	



		2 mg/3 mg dienogest , 1 mg/2 mg/3 mg estradiolvalerat
Levonorgestrel <sup>2*</sup> , ethinylestradiol	tablet	50/75/125 mikrogram + 30/40/30 mikrogram
Desogestrel <sup>3*</sup> , ethinylestradiol	tablet	25/125 mikrogram + 40/30 mikrogram

\* Generation

#### Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Kontraceptiv effekt (Pearls index)	Under behandling	1%
Venøse tromboemboliske events	Under behandling	10 tilfælde pr. 100.000 brugere
Arterielle tromboemboliske events	Under behandling	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Acne	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	

### 7.3. Gestagenpræparater

Når behandling med et gestagen er indiceret til kvinder med behov for antikonception, hvilke er da rekommanderet?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Norethisteron	tablet	350 mikrogram
Desogestrel	tablet	75 mikrogram
Etonogestrel	subkutan implantat	75 – 25 mikrogram / 24 timer
Medroxyprogesteronacetat	intramuskulær injektion	150 mg hver 3. måned

Levonorgestrel	Intrauterint indlæg	20 mg
Levonorgestrel	Intrauterint indlæg	19,5 mg
Levonorgestrel	Intrauterint indlæg	13,5 mg

**Outcome:**

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Kontraceptiv effekt (Pearls index)	Under behandling	1%
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	10 tilfælde pr. 100.000 brugere
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Acne	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	
Dysmenoré, udflåd	Under behandling	
Underlivssmerter	Under behandling	
Blødningsforstyrrelser	Under behandling	

**7.4. Postcoital kontraception**

Når behandling med et gestagenpræparat, eller en progesteron-receptor modulator, er indiceret til kvinder med behov for postcoital kontraception indenfor 72 timer efter risiko for uønsket graviditet, hvilke er da rekommanderet?

**Interventioner:**

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Levonorgestrel	tablet	1,5 mg
Ulipristalacetat	Tablet	30 mg

**Outcome:**

	<b>Tidspunkt</b>	<b>Mindste kliniske relevante forskel</b>
Antikonceptiv effekt ( <i>pregnancy rate</i> )	Under behandling (overvej anden formulering)	4%
Abdominalmerter, kvalme, opkastning	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Svimmelhed	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	

\* *pregnancy rate er antal graviditeter pr antal kvinder*

## Bilag 2: Udvælgelse af evidensgrundlaget

Der er i denne NRL taget udgangspunkt i en række relevante Cochrane reviews, og relevante guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og National Institute for Health and Care and Excellence (NICE). Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år, op til d. 13/7 2021, og suppleret med relevante enkeltstudier, til besvarelse af outcomes i de fokuserede spørgsmål.

### Cochrane reviews:

- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gulmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev* 2011
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 Microg Versus >20 Microg Estrogen Combined Oral Contraceptives for Contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013
- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014
- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM: Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015
- Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Gestagene or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015
- Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006
- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001776. doi(3):CD001776.
- Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(11):CD007541. doi(11):CD007541.
- Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD008815. doi(4):CD008815.
- Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2019

**Guidelines og litteratur-sammenfatninger fra videnskabelige samfund og sundhedsmyndigheder:****DSOG og NICE:**

- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi: Parenteral kontrception, gestagenmetoder, 2015
- NICE Accredited: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, England: Progestogen-only Pills, update April 2019

**Lægemiddelstyrelsen:**

- P-pille analyse – Med fokus på brugere og bivirkningsindberetninger om blodpropper Danmark: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udgivelser/2016/p-pille-analyse/~media/CD29697BD25C4642968D9386979472A9.ashx>

For samtlige lægemidler er foruden videnskabelige studier, inddraget produktresuméer og/eller European public assessment reports (EPARs) hvis dette var relevant.

## Bilag 3: Relevante danske behandlingsvejledninger

Guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG):

- Parenteral hormonal kontraception – gestagenmetoder (2015)
- Nødprævention (2015)
- P-piller generelt (2015)
- Hormonel kontraception og Cancer (2015)
- Hormonel kontraception og mammacancer UDKAST (2019)
- Hormonel kontraception og depression, selvmordsforsøg og selvmord UDKAST (2019)
- P-ring (2015)
- P-plaster (2015)
- Hormonel kontraception og trombose (2015) Hormonel kontraception og trombose UDKAST 2019
- Non-kontraceptive virkninger af p-piller (2013)
- Gestagenspiral som kontraception (2015)

## Bilag 4: Forfattere og ændringslog

Udarbejdet af reservelæge Louise Bjørkholt Andersen for IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Ellen Løkkegaard (udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)
- Jeppe Schroll (udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)
- Lotte Hvas (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Søren McNair (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Henrik Horwitz (udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Habilitetserklæringer kan findes på hjemmesiden: <https://www.sst.dk/da/om-os/maal-og-opgaver/habilitet/oversigt-over-habilitetsgrupper>

Ændringslog:

Dato	Version	Kommentar
07. juni 2021	Høringsversion 1.0	4 ugers offentlig høring
7. januar 2022	Publicering af endeligt notat	Tilrettet efter høringssvar
1. februar 2022	Publicering af version 1.1	Tilretning af brugsperiode for gestagensspiralen Mirena, som er godkendt til 6 års brug

## Bilag 5: Ordliste

**aOR:** Adjusted Odds Ratio, den justerede odds ratio. Se Odds ratio.

**CI:** Konfidensinterval. Et udtryk for den statistiske præcision af et estimat. For et 95% CI ligger værdien af interesse (fx størrelsen af en behandlingseffekt) med 95% sandsynlighed i det beregnede interval.

**HR:** Hazard Ratio. En hazard ratio er udfaldet af en time-to-event analyse. På ethvert tidspunkt angiver hazard ratioen sandsynligheden for, at en eksponeret person (fx en person i behandling med kontraceptivum) har udviklet endepunktet (fx tromboembolisk sygdom), sammenlignet med en ikke-eksponeret person.

**NNH: Number needed to harm.** Det antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere én person oplever en bivirkning til stoffet, sammenlignet med kontrol-gruppen.

**NICE:** National Institute for Health and Care Excellence

**NRL:** Den Nationale Rekommandationsliste

**OR:** Odds ratio. Odds ratioen angiver sandsynligheden for, at en person i den eksponerede gruppe har udfaldet, sammenlignet med sandsynligheden for, at en person i den ikke-eksponerede gruppe har samme udfald.

**RR:** Relativ Risiko. Et udtryk for, hvor mange gange større risikoen for et udfald er i én gruppe, sammenlignet med en anden gruppe. Fx risikoen for at få tromboembolisk sygdom blandt personer, der bliver behandlet med kontraceptivum, sammenlignet med personer, der ikke er i behandling.



**Sundhedsstyrelsen**  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

**Sundhed for alle** ♥ + ●