

Hormonelle kontraceptionsmidler

I den reproduktionsbiologiske virkelighed, som de fleste par i den industrialiserede verden befinder sig i, er der et stort behov for effektive og ikke-sundhedsskadelige svangerskabsforebyggende metoder. Tages alle reproduktive begivenheder under ét, har en dansk kvinde i gennemsnit brug for kontraception i 33 år. De mest effektive kontraceptionsformer er den hormonelle kontraception, der inkluderer kombinerede præparater med både østrogen og gestagen som:

- p-piller
- p-ring (vaginalring)
- p-plaster

og rene gestagenpræparater som:

- minipiller
- gestagenstav
- gestagenspiral
- injektionsdepot

Virkningsmekanisme

Indholdet af gestagen i p-piller, p-ring, p-plaster, moderne minipiller, gestagenstav, gestagenspiral og gestageninjektionspræparat er højt nok til at forhindre follikeludvikling og dermed ægløsning. Derudover virker gestagenet ved at:

- gøre slimmen i livmoderhalskanalen uigennemtrængelig for sædceller og
- gøre slimhinden i livmoderen uimodtagelig for et befrugtet æg.

De traditionelle minipiller indeholder ikke tilstrækkeligt gestagen til at hindre ægløsning og har derfor kun de to sidstnævnte virkninger.

Ethinylestradiol i både p-piller, p-ring og p-plaster virker ved at stabilisere slimhinden i livmoderen og opretholde en regelmæssig cyklus. Teoretisk har præparater, der blokerer ægløsningen, et Pearls Index (PI) på 0-1. Ved brugerinvolvement (fx daglig tabletindtagelse) falder PI til 1-2. For traditionelle minipiller er PI 3-4.

Efter ophør med p-præparater har 80 % normal ægløsning efter 3 måneder og 95-98 % efter et år. For gestagenerne, se under de enkelte præparater.

Interaktioner

Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og muligvis oxkarbazepin), rifampicin samt lægemidler indeholdende perikum øger metabolismen af hormonale kontraceptiva. Patienter i langtidsbehandling med disse præparater bør således som hovedregel ikke anvende hormonal kontraception. Ønskes p-piller alligevel, kan et højdosispræparat eventuelt anvendes.

P-piller

Præparaterne kan opdeles i monofasepræparater, hvor hormonindholdet er det samme i alle tabletter, og i flerfasepræparater, hvor hormonindholdet varierer i et forsøg på at efterligne en naturlig cyklus. Denne administrationsform giver færre bivirkninger hos nogle kvinder, men ikke færre blødningsuregelmæssigheder eller mindre pletblødning. Præparaterne opdeles også efter typen af gesta-

September 2005

Hormonelle kontraceptionsmidler
side 1

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

gen i henholdsvis 1., 2., 3. og 4. generationspræparater. 1., 2. og 3. generationsgestagerne er udviklet fra 19-nortestosteron, og 4. generationsgestagenet fra spironolakton (Tabel 1).

1. generationspræparater anvendes ikke mere. 2. og 3. generationspillerne veksler i hormonindhold fra 50 til 20 mikrogram ethinylestradiol. 4. generationsgestagenet drospirenon er mindre androgener end de tidligere gestager og giver derfor mindre akne, kvalme, hovedpine og færre humørsvingninger. Stoffet virker let vanddrivende, hvilket kan medvirke til den mindre tendens til brystspænding og oppustethed.

De mest anvendte p-piller i dag er monofasetabletter indeholdende 20 eller 30 mikrogram ethinylestradiol. Mens der findes en del epidemiologiske data på 2. og 3. generationspillerne, foreligger der endnu ikke data for 4. generationspillen.

P-ring, p-plaster

Mindst hver fjerde kvinde glemmer sin p-pille en gang om måneden, og $\frac{1}{3}$ af alle aborter skyldes glemte p-piller. Derfor er der udviklet p-præparater, som ikke skal huskes hver dag, fx p-ring og p-plaster.

P-ring er en 4 mm tyk, 54 mm i diameter blød ring, der anbringes sammenklappet i vagina. Ringen er et kombinationspræparat af ethinylestradiol og etonogestrel (den aktive metabolit af 3. generationsgestagenet desogestrel), der afgiver 15 mikrogram ethinylestradiol og 120 mikrogram etonogestrel i døgnet. Plasmakoncentrationerne af hormon er identiske med en lavdosis p-pille. Ringen skal ligge i 21 dage, efterfulgt af en pause på 7 dage, hvorefter en ny ring lægges op. Også med dette præparat er der mulighed for »long-cycle«, således

at en ny ring oplægges uden pause. Ringen må højst være ude af vagina 3 timer per 24 timer (evt. i forbindelse med samleje). Ringen har følgende fordele:

- Skal ikke huskes dagligt
- Er uafhængig af opkastning og diaré
- Giver meget konstant plasmaniveau af hormon.

P-plasteret indeholder ethinylestradiol og norelgestromin (den aktive metabolit af 2. generationsgestagenet norgestimat), der afgiver 20 mikrogram ethinylestradiol og 150 mikrogram norelgestromin i døgnet. Plasmakoncentrationerne af hormon er identiske med en lavdosis p-pille. Plasteret har samme fordele som p-ringen. Det indeholder hormon til en uge og skal derfor skiftes ugentligt i 3 uger, efterfulgt af en uges pause. Også her kan man uden problemer springe en eller flere pauser over og fortsætte med et nyt plaster efter 3 ugers brug.

Valg af p-præparat

Kontraindikationer, risici, bivirkninger og helbredsmæssige fordele er ens for p-piller, p-ring og p-plaster. Et par procent får lokale hudgener af plastret. Nogle kvinder bryder sig ikke om p-ringen på grund af dens placering og bryder sig ikke om at lægge den op eller tage den ud. Føler kvinden ubehag ved tamponbrug, er hun typisk ikke kandidat til p-ringen. P-ringen giver ingen lokale gener udover dette. Se tabel 2 for valg af hormonal kontraseption afhængig af brugertype.

Helbredsmæssige fordele ved anvendelse af p-piller, p-ring og p-plaster

P-præparater mindsker forekomsten af menstruationsproblemer i form af præmenstruelt syndrom og stærke, uregelmæssige eller smertefulde blødninger. Ved endometriose ses færre smerter, og ved akne, hyperandrogenisme eller hirsutisme afhjælpes symptomerne. Forekomsten af godartede mammalidelser, underlivsbetæn-

delse og måske af godartede ovariecyster er mindre hos p-pillebrugere. Risikoen for ovariecancer nedsættes selv efter kortvarigt p-pillebrug (3-6 måneder), og efter 5 år er risikoen reduceret 50 %. Virkningen holder sig op til 20 år efter endt brug. Tilsvarende er risikoen for corpus cancer efter 3 års forbrug halveret, og effekten holder sig op til 15 år efter ophør.

Alvorlige bivirkninger ved p-piller, p-ring og p-plaster

Blodpropper

Den største helbredsmæssige risiko ved anvendelse af p-præparater er udvikling af tromboemboliske komplikationer. Risikoen for venøs tromboemboli tredobles ved brug af p-piller til 3-4 per 10.000 p-pillebrugere per år. Risikoen for arteriel tromboemboli fordobles til 2 tilfælde per 10.000 p-pillebrugere per år. Sådanne blodpropper ses næsten udelukkende hos kvinder, der i forvejen har disponerende faktorer som for eksempel diabetes, forhøjet blodtryk, alder og rygning. Epidemiologiske data tyder på, at 3. generations p-piller er forbundet med en lidt højere risiko for venøs tromboemboli end 2. generationspræparaterne, men til gengæld en lidt lavere risiko for arteriel tromboemboli. Risikoen for tromboemboli er dosisafhængig og er blevet væsentligt reduceret, efter at indholdet af ethinylestradiol er sat ned til 20 eller 30 mikrogram. Kvinder, som er arveligt disponerede for venøs eller arteriel tromboemboli, bør screenes med koagulationsudredning og lipidprofil. Ved genetisk påvist øget risiko for enten venøs eller arteriel tromboemboli bør der i stedet anvendes et rent gestagenpræparat, mens kvinder med diabetes, rygning, alder > 35 år eller forhøjet blodtryk kan bruge et 3. generationspræparat. Øvrige raske kvinder tilbydes 2. eller 4. generationspræparaterne.

Brystkræft

Brug af p-piller påvirker ikke risikoen for udvikling af brystkræft, medmindre der er genetisk dispo-

Tabel 1. Inddeling af gestager i kontraceptionsmidler.

1. generation	Norethisteron
2. generation	Norgestrel Levonorgestrel Norgestimat
3. generation	Desogestrel Gestoden
4. generation	Drospirenon

Tabel 2. Valg af hormonal kontraception afhængig af brugertype – Lav- og højdosis refererer til ethinylestradioldosis.					
Rask	Øget risiko for arteriel trombose	Øget risiko for venøs trombose	Dårlig compliance	Androgene bivirkninger	Dårlig blødningskontrol
Lavdosis 2. eller 4. generationspille Cilest Malonetta Microgyn Yasmin	Lavdosis 3. generationspille Desorelle Gestonette Gynera Harmonet Lindynette Marvelon Meloden Mercilon Minulet Novynette	Lavdosis 2. generationspille Cilest Malonetta Microgyn	P-plaster Evra P-ring NuvaRing Gestagen – injektionsvæske Depo-Provera – implantat Implanon – spiral Levonova	Lavdosis 3. eller 4. generationspille Desorelle Gestonette Gynera Harmonet Lindynette Marvelon Meloden Mercilon Minulet Novynette Yasmin	P-ring NuvaRing Højdosis Neogynon Flerfase Gracial Milvane Tri-minulet Triminetta Trinordiol Trinovum Triquilar

sition. I så fald er der en let øget risiko ved p-pillebrug.

Livmoderhalskræft

Undersøgelserne er ikke entydige, men risikoen er formentlig let øget, idet forekomsten af de alvorligere typer af celle- og vævsforandringer (carcinoma in situ) øges efter p-pillebrug i 5 år eller mere.

Forhøjet blodtryk

Hos enkelte udløser anvendelse af p-piller forhøjet blodtryk. Derfor bør blodtrykket kontrolleres hos alle >25 år, før de starter p-piller, og hos alle, når de har anvendt p-piller i 3 måneder. Velbehandlet forhøjelse af blodtrykket er ingen kontraindikation for brug af p-piller.

Insulinresistens

P-piller øger insulinresistensen i perifere væv, formentlig ved at nedsætte antallet af insulinreceptorer. For raske kvinder er det uden betydning, idet insulinproduktionen øges tilsvarende. P-pillebrugere bør (som alle andre) være opmærksom på deres livsstil.

Ikke-alvorlige bivirkninger

Pletblødninger, kvalme, hovedpine, humørsvingninger, hudproblemer og brystspænding er typiske gener under p-pilleindtagelse. Op mod 50 % får pletblødninger de første 3 måneder, hvorefter de ofte forsvinder, i modsat fald kan skiftes til et præparat med større mængde ethinylestradiol. De øvrige gener skyldes ofte gestagenkomponenten, og skift til et 3. eller 4. generationspræparat kan derfor forsøges. Hvis

generne specielt optræder i forbindelse med tabletpause eller blødning, kan man tage tabletterne uden pause i flere efter hinanden følgende cykli og enten holde pause med faste intervaller på 2-3 måneder eller først holde pause, hvis der optræder pletblødning. Pausen anbefales da til 4 dage. Mange tager efterhånden tabletterne i denne »long-cycle« rytme. Der er imidlertid ingen epidemiologiske data på »long-cycle« brug af p-piller. P-plaster og p-ring kan også bruges til »long-cycle« behandling. Det er vigtigt, at der fortsat indsamles data om konsekvenserne af denne måde at anvende hormonal kontraception på.

Forsigtighedsregler ved brug af p-piller, p-ring og p-plaster

Lever

Hormonerne i p-piller metaboliseres i leveren. Kvinder med aktiv leversygdom skal derfor ikke anvende p-piller.

Overvægt

Svær overvægt hos kvinder over 35 år øger risikoen for venøs tromboemboli, og anden kontraception end p-piller må derfor overvejes. I øvrigt er overvægt ingen kontraindikation. Nye undersøgelser antyder, at der lidt hyppigere ses svigt af den kontrceptive effekt af p-præparater hos kvinder med et BMI > 27 og specielt ved BMI > 32. P-piller giver ikke i sig selv vægtøgning, men gestagen kan påvirke appetitten, og kvinden skal derfor være opmærksom på sit kalorieindtag ved start af p-piller. Ved tykt subkutant fedtlag kan der være proble-

mer med optagelse af hormon fra p-plastret.

Migræne

Migræne med aura øger i sig selv risikoen for blodprop i hjernen, og kvinder med denne lidelse bør ikke anvende p-piller. Udløses sådan migræne efter start af p-piller, bør disse seponeres.

Absolutte kontraindikationer mod p-piller, p-ring og p-plaster

- Tidligere eller påvist disposition til tromboembolisk sygdom
- Migræne med aura
- Aktiv leverlidelse
- Disposition til brystkræft
- Uafklaret vaginalblødning

Svigt af den kontrceptive effekt af p-piller, p-ring og p-plaster

- Glemte p-piller
- Opkastninger, diaré
- Interaktion med andre lægemidler
- Højt BMI

Præparater med rent gestagen

Ved tidligere tromboembolisk sygdom, forhøjet blodtryk, sukkersyge, overvægt, rygning eller alder over 35 år kan gestagenpræparater anvendes.

Minipiller

Den traditionelle minipille indeholder 35 mikrogram norethisteron eller 30 mikrogram levonorgestrel. Denne dosis forhindrer ikke ægløsning, men påvirker kun livmoderhalslimen og livmoderslimhinden. For at virke sikkert kontraktivt skal præparatet indtages på samme tid – inden for et interval af 3 timer. Den moderne minipille

Adressemærkaten er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8C, 1263 København K. (Benyt venligst ændringsmeddelelsen i Ugeskrift for Læger).

derimod indeholder 75 mikrogram af 3. generationsgestagenet desogestrel. I denne dosis forhindres ægløsning, så den kontrceptive sikkerhed af præparatet er som for p-piller. 3 - 4 uger efter ophør med minipiller får de fleste kvinder ægløsning.

Depotpræparater med gestagen

Også med gestagenpræparater er der et betydeligt problem med »glemte piller«. Derfor er der også udviklet gestagenpræparater, som ikke kræver indtagelse af en daglig pille.

Gestagenstaven er en 4 cm lang, 2 mm i diameter plastikstav indeholdende 68 mg etonogestrel. Der afgives 60 mikrogram etonogestrel i døgnet det første år og 30 mikrogram i døgnet 2. og 3. år. Staven injiceres ved hjælp af en speciel nål på indsiden af den ikke-dominerende arm efter anlæggelse af lokal analgesi. Staven har sikker kontraktiv effekt i 3 år, hvorefter den skal skiftes. Er staven lagt korrekt lige under huden ca. 6 cm fra albuebøjningen i furen mellem biceps- og tricepsmusklen, fjernes den let. Plastikstaven vandrer ikke, men kan være anlagt forkert og kan derfor være vanskelig at fjerne. 3-4 uger efter fjernelse af en gestagenstav får de fleste kvinder ægløsning.

Gestagenspiralen er en T-spiral, hvor der på det lange ben i T'et er anbragt en hormoncylinder indeholdende 52 mg levonorgestrel, som afgives med 20 mikrogram i døgnet. Spiralen virker 5 år.

Injektionspræparat med gestagen. Der gives 150 mg medroxyprogesteronacetat (3 ml) intramuskulært hver 3. måned. Sikkerheden er høj, men efter ophør med behandlingen går der 6-9 måneder, før ægløsning finder sted.

Gestagen som nødprævention

Hormonal nødprævention består af 1.500 mikrogram levonorgestrel, som indtages senest 72 timer efter et ubeskyttet samleje. Hele dosis indtages på en gang så kort tid efter samlejet som muligt. Det virker ved at udskyde eller forhindre ægløsning og påvirker livmoderslimhinden, så et befrugtet æg ikke kan sætte sig fast. Den samlede kontrceptive effekt er 85 %, højst ved indtagelse de første fire timer efter samlejet. Behandlingen er stort set bivirkningsfri, men bør følges op af klamydiapodning, graviditetstest og kontraktiv rådgivning. Tabletterne fås i håndkøb.

Bivirkninger og ulemper ved rene gestagenpræparater

Blødningsuregelmæssigheder, plet-blødning og ophør af blødning er de hyppigste årsager til, at gestagenpræparaterne opgives. Samlet er blødningsmængden under gestagenbehandling mindre end uden gestagen. Fraværet af cyklus og uforudsigeligheden af blødningen gør imidlertid præparaterne meget lidt efterspurgt. En ud af fem holder op med at bløde, hvilket sjældent ses som en fordel. Teoretisk er hormonal kontraktion med gestagen at foretrække

Dine patienter kan læse om
hormonelle
kontraktionsmidler på
www.medicinmedfornuft.dk

frem for kombinerede præparater, idet de alvorlige bivirkninger ikke eksisterer. I praksis foretrækker kvinder i Danmark dog kombinerede præparater, hovedsagelig på grund af gestagenpræparaternes bivirkninger som:

- Uforudsigelige blødninger
- Kvalme
- Hovedpine
- Humørsvingninger
- Vægtøgning

Priser

Den billigste form for hormonal kontraktion er gestagenspiralen, forudsat den ligger de godkendte 5 år, dyrest er p-ringen (Tabel 3).

Konklusion

Hormonelle kontraktionsmidler anvendes til raske kvinder som forebyggelse mod uønsket graviditet, ikke som sygdomsbehandling. Derfor må der stilles store krav til præparaternes fravær af helbredsrisici. De eksisterende hormonelle midler er i høj grad effektive og sikre, men yderligere udvikling bør stile mod at fjerne enhver sundhedsskadelig bivirkning. Valg af præparat bestemmes i et samarbejde mellem rådgiveren og brugeren.

Charlotte Wilken-Jensen
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling
RAS, Roskilde

Referencer: Se www.irf.dk

Tabel 3. Priser for hormonal kontraktion.

Gestagenspiral (5 års brug)	21 kr.
Lavdosis minipille ¹	30 kr.
Gestagenstav (3 års brug)	35 kr.
3. generations p-pille	36 kr.
2. generations p-pille	40 kr.
Moderne minipille ²	52 kr.
4. generations p-pille	75 kr.
P-plaster	90 kr.
P-ring	96 kr.

1. Ingen hæmning af ægløsning.
2. Hæmmer ægløsning.
Priser per måned for billigste præparat per 25. august 2005.