

Antikonception

– Behandlingsrekommendation

Det finns många möjligheter att undvika en oönskad graviditet. Följande rekommendationer baseras på de preventivmetoder som finns tillgängliga i Sverige idag, och redogör för deras för- respektive nackdelar samt användbarhet.

Preventivmedelsrådgivning

Den enskilda individen väljer själv preventivmetod och rådgivarens roll är att med sin kunskap hjälpa till att hitta den bästa metoden.

Viss preventivmedelsrådgivning bör kunna ges av alla vårdgivare som möter en person med behov av skydd mot oönskad graviditet. Förutom av förskrivande barnmorskor och läkare, kan preventivmedelsrådgivning ges av exempelvis sjuksköterskor och kuratorer inom barn- och ungdomsvård, diabetes-sjukvård, neurologisk vård, venereologi och andra områden där kvinnor och män i fruktsam ålder möter sjukvården.

Barnmorskor kan självständigt handlägga all preventivmedelsrådgivning och förskrivning till friska kvinnor. Kvinnor som önskar sterilisering och de med komplicerande medicinska tillstånd hänvisas till gyne-

kolog som också är handledare och samarbetspartner för barnmorskan.

Rådgivningen måste vara individualiserad och anpassad till olika livssituationer, vilket kräver goda kunskaper hos rådgivaren och en lyhördhet för individernas önskemål. Kvinnor har varierande kunskap och förståelse för metodernas tillförlitlighet och risker. Behovet av skydd mot sexuellt överförda infektioner (STI) måste också vägas in i rådgivningen. Rådgivaren bör, förutom medicinsk kunskap om olika metoder, också besitta kompetens i samtalsmetodik, sexologi och sexuell hälsa.

Olika preventivmetoders effektivitet

Den totala graviditetsrisken vid ett oskyddat samlag beräknas till cirka 6–7 %. Risken varierar dock under menstruationscykeln och är högst vid ägglossningen, då den beräknas vara i genomsnitt 20 %, med betydligt högre risk för yngre kvinnor. Tabell I sammanfattar olika metoders effektivitet vid "typisk" användning. Risken för användarfel har stor betydelse och bör lyftas fram vid rådgivningen. Kostnaderna för preventivmedel varierar, och i den mån kostnaden är av betydelse bör detta vägas in vid valet.

Tabell I. Som mått på preventivmetodernas effektivitet används ofta Pearl Index (PI), som anger hur många graviditeter som inträffar per 100 kvinnoår. PI kan relateras till metodfel och användarfel, det senare är beroende av brukaren. Effektiviteten är också mycket beroende av kvinnans ålder. Det finns ingen systematisk genomgång av p-medelseffektivitet och för varje metod finns ett varierande antal studier med olika design och kvalitet. Med data från studier, kännedom om verkningsmekanism och klinisk erfarenhet som bas har därför PI skattats för olika metoder. Detta ungefärliga PI kan förväntas vid 'typisk användning' under första året och kan utgöra en vägledning i rådgivningen.

Metod	Ungefärligt PI
Kombinerade hormonella metoder	0,5–1,5
Oralt mellandosgestagen	0,5–1,5
Oralt lågdosgestagen	2–6
Högdosgestagen för injektion	0,1–0,5
Subkutana implantat	0,1–1,0
Kopparspiral (kopparyta >250 mm ²)	0,7–1,0
Hormonspiral	0,2–0,6
Kondom	3–14
Pessar	6–20
Naturlig familjeplanering	2–20
Laktationsamenorré	0,8–1,2
Sterilisering (kvinna/man)	0,1–0,5

Vad bör rådgivningsbesöket innehålla?

Ett rådgivningsbesök för preventivmedel bör omfatta en noggrann anamnes med för preventivmedelsvalet viktiga faktorer, t.ex. sjukdomar och eventuell mediciner, hereditet, sexualanamnes, tidigare graviditeter samt tidigare erfarenheter av preventivmedel. Den medicinska utredningen anpassas till vald metod och bör vid hormonella metoder omfatta kontroll av blodtryck och vikt. Gynekologisk undersökning behöver inte alltid utföras utom inför spiralinsättning och utprovning av pessar. Ett besök för preventivmedelsrådgivning, speciellt förstagångsbesök på ungdomsmottagning, är ett utmärkt tillfälle att ta upp även andra "livsstilsfrågor", t.ex. tobaksbruk (rökning/snus), alkohol och droger, kost och motion samt frågor som rör våld, sexuella övergrepp och kränkning.

Kombinerad hormonell antikonception

Nu finns kombinerad hormonell antikonception som kombinerade p-piller, plåster eller vaginal ring. De innehåller alla det syntetiska östrogenet etinylöstradiol, medan gestagenkomponenten varierar. Se Faktaruta 1. De olika gestagenerna har likartade, men inte identiska effekter och bieffekter. I monofasiska kombinationspreparat är gestagenmängden densamma i varje tablett. I faskombinerade preparat ökar gestagenmängden gradvis i två (II-fas) eller tre (III-fas) steg under tablettperioden. Även östrogendosen varierar under tablettperioden i vissa produkter.

Kombinerade p-piller ges periodiskt under 21–22 dagar följt av ett uppehåll under sex eller sju dagar. Plåsteranvändning sker med ett plåster per vecka i tre veckor och därefter en plåsterfri vecka. Den vaginala ringen används i tre veckor, följt av en veckas uppehåll innan ny ring sätts in. Kombinerade metoder ges cykliskt för att erbjuda kvinnan ett regelbundet blödningsmönster.

Verkningsmekanismer

Den huvudsakliga verkningsmekanismen vid kombinerad hormonell antikonception är hämning av ägglossningen genom påverkan på insöndringen från hypotalamus-hypofys av GnRH, LH och FSH. Därutöver påverkas livmoderslemhinnan och livmoderhalsens sekret. Effektiviteten med kombinerad hormonell antikonception är mycket hög vid korrekt användning.

Glömd tablett, plåster eller ring

Den kontraktiva effekten vid p-pilleranvändning förutsätter regelbundet tablettintag. Risken för ägglossning vid enstaka glömd tablett är minimal. Om det har gått mer än 36 timmar sedan föregående tablettintag rekommenderas åtgärder enligt produktresumé/FASS-text. Risken är störst om tabletten glömts i början eller i slutet av en behandlingsperiod, dvs. om det tablettfria uppehållet förlängs till mer än sju dagar. I så fall rekommenderas kompletterande skydd i form av en barriärmetod under den närmaste veckan. Om ett oskyddat samlag skett under uppehållet, kan akut-p-piller användas.

Plåstret är avsett att användas en vecka, men den kontraktiva effekten kvarstår ytterligare två dagar, om plåstret sitter kvar. Den plåsterfria perioden får inte överstiga sju dagar.

En vaginal ring är avsedd att användas kontinuerligt i tre veckor, men hormonmängden räcker ytterligare en vecka. Den ringfria perioden får inte överstiga en vecka. Den kontraktiva effekten kvarstår även om ringen tas ut under maximalt tre timmar per dygn.

Vid längre uppehåll än rekommenderat med plåster eller vaginal ring bör kompletterande skydd användas under en vecka och akut-p-piller ges vid behov.

Faktaruta 1. Hormonella metoder

Ingående östrogen och gestagener i hormonell antikonception	
Östrogenkomponent	
Etinylöstradiol	Samma östrogen ingår i alla kombinerade hormonella metoder. (Högdoserade p-piller $\geq 50 \mu\text{g}$; lågdoserade $< 50 \mu\text{g}$ etinylöstradiol)
Gestagener finns som:	
Noretisteron	Kombinerade pp, oralt lågdosgestagen
Levonorgestrel	Kombinerade pp, implantat, hormonspiral, akutpreventivmedel
Lynestrenol	Kombinerade pp, oralt lågdosgestagen
Desogestrel	Kombinerade pp, oralt mellandosggestagen
Etonogestrel	Kombinerad vaginal ring, implantat
Norgestimat	Kombinerade pp
Norelgestromin	Kombinerad transdermal metod
Drospirenol	Kombinerade pp
Medroxyprogesteronacetat	Depå-injektion

Biverkningar

Blödningar och amenorré

Spotting – stänklödningar – förekommer inte sällan inledningsvis vid behandling med kombinerad hormonell antikonception. Olaga blödning kan också vara tecken på genital infektion, dysplasi, eller cervixcancer, som bör uteslutas. Risken för spotting är högre vid oregelbundet tablettintag och i början av en behandlingsperiod. Initiala stänklödningar försvinner ofta efter två till tre cykler, i annat fall rekommenderas preparatbyte. Det finns vissa belägg för att intravaginal behandling ger bättre blödningskontroll än orala monofasiska kombinerade preparat som innehåller levonorgestrel (Evidensgrad C). Om bortfallsblödning uteblir under två på varandra följande cykler bör graviditet uteslutas. Är graviditetstestet negativt behöver ingen åtgärd vidtagas, och kvinnan kan fortsätta behandlingen. Vid blödningsstörningar kan ett blödningsschema för att objektivt kartlägga blödningsmönstret vara till god hjälp i informationsarbetet.

Övriga biverkningar

Många av de biverkningar som förekommer vid hormonell antikonception är dosberoende, av lindrig natur och ofta övergående. Biverkningsmönstret är likartat vid användning av p-piller, plåster och vaginal ring. Vaginala symtom, t.ex. ökad flytning, förekommer oftare vid ringanvändning. Vid plåsteranvändning kan lokal hudirritation förekomma och bröstspänningar är vanligare än vid jämförbart kombinerat p-piller. Humörförändringar med nedstämdhet och irritabilitet, nedsatt libido, huvudvärk, illamående, ökad pigmentering och flytningar kan förekomma. Blödningsrubbningar och effekter på humöret är de vanligaste orsakerna till avbrott i användningen. Vid kvarstående besvär efter två till tre månaders behandling kan preparatbyte eller val av annan preventivmetod övervägas.

Gestagens androgenicitet

Flera av de gestagener, som finns antingen som delkomponent i en kombinerad metod eller som en egen gestagenmetod, har en svag antiöstrogen – eller androgen – aktivitet. Denna effekt kan hos känsliga individer ge upphov till vissa biverkningar, t.ex. akne. I kombinerade metoder uppvägs ofta den svaga androgena effekten av östroget. Dessutom reduceras med alla kombinerade metoder den endogena produktionen av testosteron med cirka 50 % som en följd av ovulationshämningen. Av de tillgängliga gestagenerna har i experimentella studier levonorgestrel och noretisteron visats ha den starkaste bindningen till androgenreceptorn medan det finns få kontrollerade jämförande studier, som undersökt biverkningsmönstret med dessa och andra gestagener i kombinerade metoder.

Nytta-riskbedömning

Hälsoeffekter

Förutom en mycket hög effektivitet ger kombinerade p-piller ett flertal positiva hälsoeffekter. Epidemiologiska studier visar samstämmigt att risken för ovarial- och endometrie-cancer minskar till hälften efter flerårig behandling med äldre, högdoserade kombinerade p-piller. Denna skyddseffekt kvarstår under 10–15 år eller längre efter avslutad behandling (Evidensgrad B). Studier av kvinnor som använt kombinerade p-piller har visat att de bevarar fertiliteten bättre jämfört med kvinnor som ej använt p-piller. Förekomsten av funktionella ovarialcystor minskar hos kvinnor som använder högdoserade kombinerade p-piller (Evidensgrad C). Förekomst av järnbristanemi minskar genom minskad blödningsmängd vid bortfallsblödningen. Dysmenorré försvinner eller lindras påtagligt (Evidensgrad C).

När det gäller lågdoserade kombinationspreparat, dvs. de som i huvudsak användes idag, liksom plåster och vaginal ring, saknas studier avseende hälsoeffekter, men då verkningsmekanismen är densamma, är effekterna troligen likartade.

Cancerrisk och hormonella preventivmetoder

Bröstcancer

Ett stort antal epidemiologiska studier på huvudsakligen äldre högdoserade p-piller ligger till grund för bedömningen av sambandet mellan kombinerade p-piller och bröstcancer hos kvinnor i premenopausal ålder. Data från såväl enskilda studier som från en samfäll re-analys av 54 studier (90 % av alla tillgängliga studier) omfattande cirka 53 000 kvinnor med bröstcancer och 100 000 friska kontroller, har påvisat en liten ökning av risken för bröstcancer under tiden som en kvinna tar p-piller och under den närmaste tiden därefter. Se Faktaruta 2 (Evidensgrad B).

Överlag uppskattas den *relativa* risken vara cirka 20 % högre hos kvinnor under *pågående* behandling jämfört med kvinnor som inte använder kombinerade p-piller. Betydelsen av detta varierar med kvinnans ålder eftersom grundrisken för insjuknande i bröstcancer varierar i olika åldersgrupper. Den uppskattade *absoluta* riskökningen är liten när p-pillerbehandling sker vid ung ålder, då grundrisken för bröstcancer är mycket liten, och stiger med ökande ålder. Riskökningens storlek tycks vara något högre hos kvinnor som börjar sin behandling före 20 års ålder jämfört med dem som börjar senare. Den förhöjda risken tycks minska och försvinna inom en tioårsperiod efter det att p-pillerbehandlingen avslutats. Riskökningen i samband med p-pillerbehandling är mindre för mer utbredda tumörer jämfört med tumörer som är lokaliserade till bröstet.

Faktaruta 2

- **Relativa risker (RR) och 95 % konfidensintervall från den samfälliga analysen:**
- * Pågående behandling med p-piller jämfört med ingen behandling: RR=1,24 (1,15–1,33).
 - ≤ 4 år efter avslutad behandling: RR=1,16 (1,08–1,23).
 - 5–9 år efter avslutad behandling: RR=1,07 (1,02–1,13).
 - ≥ 10 år efter avslutad behandling: RR=1,01 (0,96–1,05).
- * Behandlingens längd, dos eller typ av p-piller: Liten betydelse för riskökningens storlek.
- * Risk vid start av p-pillerbehandling i ung ålder:
 - före 20 års ålder RR=1,22 (1,17–1,26),
 - vid 20–24 års ålder RR=1,04 (1,02–1,06),
 - vid 25–29 års ålder RR=1,06 (1,03–1,08)
- * Riskökningen för bröstcancer hos kvinnor med p-piller gäller främst mindre avancerade tumörer; RR för tumör som spritts utanför bröstet jämfört med lokaliserad tumör var 0,88 (0,81–0,95).
- **Betydelsen av egna riskfaktorer, framför allt bröstcancer i släkten:**
Kunskapsläget är oklart för kvinnor med stark ärftlighet för bröstcancer (mor, syster eller hos kvinna med påvisad ”bröstcancer”).
Hos kvinnor med andra riskfaktorer för bröstcancer förefaller inte risken ökas ytterligare vid p-piller användning.
- **Uppskattad absolut risk (antal extra fall av bröstcancer) bland 10 000 kvinnor som tar kombinerade p-piller under fem år och följs upp under tio år efter avslutad behandling:**
Vid p-pilleranvändning mellan 16 och 19 års ålder förväntas vid 30 års ålder 0,5 extra fall.
Vid p-pilleranvändning mellan 20 och 24 års ålder förväntas vid 35 års ålder 1,5 extra fall.
Vid p-pilleranvändning mellan 25 och 29 års ålder förväntas vid 40 års ålder 4,7 extra fall.

Studierna ger inte belägg för att antalet extra fall av bröstcancer, som beror på p-piller skulle vara högre hos kvinnor som har riskfaktorer för bröstcancer, såsom förekomst av bröstcancer hos släkting, att inte ha fött barn eller att ha fött första barnet vid hög ålder. Uppgifter om den sammantagna risken för kvinnor som har en stark ärftlighet för bröstcancer, dvs. hos mor eller syster, eller som är bärare av ”bröstcancer-gen”, är sparsamma och medger inte någon säker slutsats - se förtydligande på sidan 20. På grund av den högre grundrisken hos dessa kvinnor bör dock hormonella antikonceptionsmedel användas återhållsamt. Det finns inga säkra belägg för att risken för bröstcancer efter postmenopausal substitutionsbehandling påverkas av tidigare p-pilleranvändning.

Cervixneoplasi

En mångfald epidemiologiska studier har försökt klarlägga sambandet mellan kombinerade p-piller och risken för cervixneoplasi, dvs. invasiv och *in situ*-cancer, (intraepitelial neoplasi; CIN III). En svårighet har varit att uppskatta om (och i vilken grad) verkan av humant papilloma virus (HPV), som orsakar cervixneoplasi, påverkas av hormonerna i p-piller.

En samfällad analys av data från 28 epidemiologiska studier, som i huvudsak gäller äldre högdoserade kombinerade p-piller, visade att risken för cervixneoplasi (såväl *in situ* och som invasiv skivepitel- och adenocancer) ökar med ökande tid av p-pilleranvändning, med en dubbling av risken efter mer än tio års behandling. Risksambandet tycks kvarstå även efter att hänsyn tagits till faktorer som speglar sexuell aktivitet, förekomst av cytologprov samt i vissa studier

även till påvisad HPV-infektion. Detta tyder på att kombinerade p-piller kan underlätta att infektion med HPV på sikt leder till utveckling av cervixneoplasi (Evidensgrad C). En sådan riskhöjande effekt stöds av experimentella fynd som visar att p-pillerhormoner kan öka HPV:s förmåga att stimulera delningen av cervixepitelets celler.

Innebörden av denna riskökning på lång sikt är oklar då det inte är känt om och hur länge riskökningen kvarstår efter det att behandlingen avslutats.

Data om effekten av exponering för plåster och vaginalringar avseende risk för cervixneoplasi är sparsamma och medger ej slutsatser.

Andra effekter

Blodtrycksförhöjning

Hos de flesta kvinnor som behandlas med kombinerad hormonell antikonception sker ingen förändring av blodtrycket men hos ett fåtal kan en blodtrycksförhöjning uppträda. Vid blodtryck över 140/90 (upprepade mätningar) bör kombinerad hormonell antikonception sättas ut och blodtrycket följas upp. Blodtryckskontroller ingår i uppföljningen av kvinnor som använder kombinerad hormonell antikonception.

Venös tromboembolism

Risken för venös tromboembolism (VTE) ökar vid användning av alla typer av kombinerad hormonell antikonception och är störst under det första året för förstagångsanvändare. Risken för VTE ökar med ökande östrogendos men sammanhänger även med typen av gestagen. Risken för VTE har uppskattats till två till fyra fall per 10 000 användarår. Mot-

svarande risk bland icke-användare är 0,5–1,0 per 10 000 kvinnoår och bland gravida sex per 10 000 graviditeter. Den allvarligaste komplikationen vid VTE är lungemboli. Risken att dö i VTE under p-pilleranvändning uppskattas till 8–14 fall per miljon användare och år. Risken för VTE är högre med p-pillar innehållande desogestrel jämfört med p-pillar som innehåller levonorgestrel (Evidensgrad C). För kombinerad hormonell antikonception med gestagenerna noretisteron, lynestrenol, norgestimol, norelgestromin, etonogestrel och drospirenon finns ännu inte tillräckligt med data för att beräkna trombosrisk i jämförelse med preparat som innehåller levonorgestrel eller desogestrel. Studier för att närmare belysa denna risk pågår.

Även om VTE kan inträffa utan känd förekomst av riskfaktorer, kan risken för VTE påverkas av såväl ärftliga som förvärvade riskfaktorer, vars betydelse kan variera (se Faktaruta 4). En bedömning av den sammantagna risken bör därför göras inför förskrivning av kombinerad hormonell antikonception. Vid förekomst av riskfaktorer för VTE bör andra metoder övervägas.

Vid förstagångsförskrivning väljs i första hand ett monofasiskt lågdoserat p-pillar med levonorgestrel. Vid förskrivningen informeras kvinnan om att kombinerad hormonell antikonception bör sättas ut före planerad operation (se nedan). Vid långa flygresor rekommenderas regelbundna rörelser av benen och riklig dryck. Eftersom riskbilden för trombos förändras under en kvinnas liv, är det viktigt att vid varje förskrivningstillfälle efterhöra om situationen förändrats och nya riskfaktorer tillkommit. Rutinmässig screening för trombofili innan förskrivning av kombinerad hormonell antikonception rekommenderas inte.

Ischemisk hjärt-kärlsjukdom

Hjärt-kärlsjukdom (hjärtinfarkt, stroke) är mycket ovanligt hos kvinnor i fertil ålder, men risken ökar två till fem gånger vid användning av kombinerade p-pillar (Evidensgrad C). Riskökningen är starkt korrelerad till ålder > 35 år, rökning, förekomst av hyperlipidemi, diabetes mellitus med vaskulära komplikationer och hypertoni. För stroke och perifer arteriell trombos har ingen skillnad i risk visats för olika typer av kombinerade p-pillar. För risken att insjukna i hjärtinfarkt är resultaten av olika studier motsägelsefulla, men ingen säker skillnad har påvisats mellan olika preparat.

Hur väljer man kombinerad hormonell antikonception?

För kontraindikationer för kombinerad hormonell antikonception hänvisas till aktuell produktresumé/FASS-text. Som förstahandsval vid nyförskrivning bör ett monofasiskt lågdoserat p-pillar med levonorgestrel väljas (Rekommendationsgrad B). Vid fortsatt förskrivning bör hänsyn tas till upplevda biverkningar. Det finns sällan skäl att rekommendera högdoserade kombinerade p-pillar.

Miljöeffekter

Betydande mängder hormonellt aktiva substanser kvarstår efter avslutad användning av kombinerad hormonell antikonception i form av vaginalring eller plåster. För att undvika skadlig inverkan av kvarvarande hormonellt aktiva innehållsämnen på vattensystemet är det viktigt att beakta särskilda föreskrifter vid kassering av dessa preparat. Använda vaginalringar eller plåster får inte spolras ned i toaletten eller placeras i vattenavloppssystem utan skall återlämnas till apoteket för destruktions. Om kommunen bränner hushållsavfall går det även bra att kasta ringar och plåster i hushållssoporna.

Gestagenmetoder

Högdosgestagen

Medroxiprogesteronacetat (Depo-Provera) ges som intramuskulär injektion, 150 mg var tredje månad, och räknas som ett högdoserat medel. Effektiviteten är mycket hög.

Mellandosgestagener

Desogestrel i dosen 75 µg för oralt bruk (Cerezette) är ett mellandoserat preparat, dvs. den aktiva gestagendosen är högre än i klassiska s.k. minipiller, men lägre än vad som vanligen ingår i kombinerade preparat. Subkutana implantat med levonorgestrel (Jadelle två stavar för fem års användning) och med etonogestrel (den biologiskt aktiva metaboliten av desogestrel; Implanon en stav för tre års användning) är andra mellandoserade preparat.

Effektiviteten är mycket hög för implantat, eftersom metoden inte innebär risk för användarfel. Även oralt mellandosgestagen ger mycket god effektivitet.

Lågdosgestagen

Till de lågdoserade gestagenmetoderna räknas minipiller, som innehåller noretisteron (Mini-Pe) eller lynestrenol (Exlutena). Ett minipiller levonorgestrel (Follistrel) avregistreras 2005. Till lågdoserade gestagenmetoder hör också hormonspiralen (Levonova), som behandlas i avsnittet koppar- och hormonspiral.

Minipiller är mindre effektiva än högre doserat oralt gestagen och effektiviteten beror i än högre grad av compliance. Den låga dosen i minipiller innebär att effektiviteten möjligen kan vara något sämre hos kvinnor med högt BMI.

Verkningsmekanismer

Gemensamt för alla gestagener är att de påverkar insöndringen från hypotalamus-hypofys av GnRH, LH och FSH, vilket leder till hämning av ovariets aktivitet. Graden av hämning är dosberoende. Därutöver påverkas livmoderslemlinnans tillväxt och livmoderhalsens sekret blir tjockt och svår genomträngligt för spermier.

Depo-Provera hämmar ovariefunktionen kraftigt, vilket leder till anovulation och östrogennivåer, som kan ligga på postmenopausala nivåer.

Jadelle och Implanon hämmar inte ovarialfunktionen

i lika hög grad som Depo-Provera, vilket leder till att den endogena östrogenproduktionen är större med dessa metoder än med Depo-Provera.

Cerazette rapporteras hämma ovulationen helt hos cirka 97 % av användarna men hämmar inte östrogenproduktionen i lika hög grad som Depo-Provera.

Effekten av minipiller medieras främst genom dess inverkan på cervixsekretet och endometriet. Hos vissa kvinnor ses emellertid också olika grad av påverkan på ovarialfunktionen. Östrogenproduktionen påverkas endast i liten utsträckning.

Glömd tablett

Glömskemarginalen för minipiller är ytterst liten (högst tre timmar rekommenderas) och minipiller kräver därför regelbundet tablettintag för bibehållen effektivitet.

Doskillnaden gör att glömskemarginalen är längre för mellandoserade Cerazette. En studie har visat att den är tolv timmar, dvs. samma som för kombinerade p-piller.

Biverkningar

Blödningsmönstret

Gemensamt för alla gestagenmetoder är att blödningsmönstret påverkas. Med Depo-Provera förekommer initialt oregelbundna blödningar. Med ökad behandlingstid minskar detta problem och omkring hälften av kvinnorna utvecklar amenorré efter cirka ett års användning.

Oregelbundna blödningar och/eller amenorré kan förväntas hos merparten av kvinnor som använder mellandoserade gestagenmetoder. Även minipiller påverkar blödningsmönstret hos cirka en tredjedel av kvinnorna. Vid amenorré hos användare av orala metoder, såsom Cerazette och minipiller, bör graviditet uteslutas, eftersom effektiviteten är beroende av compliance. Om graviditet uteslutits kan behandlingen fortsätta.

Noggrann information och rådgivning angående blödningsmönstret är avgörande för acceptansen av dessa metoder. Blödningschema kan vara till god hjälp vid information och rådgivning.

Effekter på benmassan

Undersökningar av bentätheten hos unga kvinnor (< 19 år) som använt Depo-Provera har visat negativa effekter på benmassan, vilket kan leda till att dessa kvinnor inte uppnår förväntad peak bone mass. Därför bör Depo-Provera endast i undantagsfall, dvs när alla andra metoder är olämpliga, förskrivas till unga kvinnor.

Även hos kvinnor äldre än 19 år som använt Depo-Provera under en längre tid (> 2år) har man kunnat se en förlust av benmassa jämfört med hos icke-användare. Hos dessa kvinnor har man dock sett en snar återgång till normal benmassa efter avslutad Depo-Proveraanvändning. Fördelarna bör noga vägas mot risken för förlust av benmassa, och Depo-Provera bör

endast användas för lång tids antikonception (> 2 år) när andra metoder är olämpliga. I nytta-riskvärderingen bör ingå en bedömning av förekomsten av riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkohol/tobaksbruk, anorexia nervosa samt långtidsanvändning av andra läkemedel som kan minska benmassan såsom antiepileptika och glukokortikoider).

Eftersom östrogenproduktionen bibehålls på en högre nivå med övriga gestagenpreparat är risken för benförlust med dessa preparat marginell.

Andra biverkningar

Gestagenmetoder kan ge vissa androgena biverkningar, t.ex. akne (se sid 17). Detta har speciellt beskrivits vid användning av metoder med levonorgestrel. Andra biverkningar som beskrivits med gestagener är viktökning, huvudvärk och humörförändringar.

Ovarialcystor och ektopisk graviditet

Vid användning av framför allt lågdoserade gestagenmetoder, som inte helt hämmar ovarialfunktionen, ökar risken för att benigna ovarialcystor bildas. Dessa kan upptäckas vid rutinundersökning eller hos kvinna som söker för smärtor. Det är viktigt att känna till att det rör sig om funktionella cystor (kvarstående follikel- eller corpus luteumcystor) som oftast försvinner inom ett par månader. En uppföljning bör göras efter sex till åtta veckor.

Vid användning av lågdoserade gestagenmetoder (minipiller) har rapporterats en liten ökad risk för ektopisk graviditet. Storleksordningen på denna risk har dock inte kunnat fastställas.

Venös tromboembolism och ischemisk hjärt-kärlsjukdom
Gestagenmetoder tycks inte öka vare sig risken för VTE eller risken för kardiovaskulär sjukdom men kunskapsläget är osäkert eftersom det inte funnits underlag att göra konklusiva epidemiologiska studier.

Cancerrisk

I endast ett fåtal studier har sambandet mellan gestagenmetoder och bröstcancer undersökts, och någon säker riskökning har inte kunnat påvisas. Kunskapsläget är emellertid osäkert. Inga data talar heller för att gestagenmetoder påverkar risken för endometrie-, cervix- eller ovarialcancer. Vid stark ärftlighet för bröstcancer gäller samma försiktighet som för kombinerade hormonella metoder.

Koppar- och hormonspiral

För att få bästa effektivitet vid kopparspiral användning bör kopparspiral med kopparyta > 250 mm² samt med god dokumentation avseende effektivitet och användningstid väljas.

Verkningsmekanism

Kopparspiralens huvudsakliga verkningsmekanism är att fertilisering förhindras, framför allt genom kopparjonernas effekt på spermier, som blir funktionsodugliga. Med hormonspiral påverkas livmoderslemhinnan som blir tunn och inaktiv och sekretet i

livmoderhalsen, som blir segt och svårgenomträngligt för spermier, vilket gör att fertilisering förhindras.

Kopparspiral med kopparyta > 250 mm² och hormonspiral ger ett mycket högt graviditetsskydd under hela användningstiden. När hormon- eller kopparspiral avlägsnats återkommer möjligheten att bli gravid snabbt.

Risk för genital infektion

Pågående spiralanvändning ökar i sig inte risken för genital infektion (STI, PID, salpingit) men en spiral ger inget skydd mot uppåtstigande infektion vid STI. Risken för salpingit under pågående spiralanvändning är således kopplad till sexuellt riskbeteende. Spiral kan därför rekommenderas till kvinnor som lever i en stabil monogam relation, oavsett om kvinnan varit gravid eller inte. Hos de allra yngsta är spiral dock inte ett förstahandsalternativ men kan övervägas efter individuell riskbedömning.

Inför insättning bör infektion uteslutas och vid misstanke om infektion skall spiral inte sättas in. Profylaktisk antibiotikabehandling rekommenderas inte inför insättning i normalfallet.

Kontraindikationer

Kontraindikationer för spiral är pågående genital infektion, graviditet samt uterusanomalier och stora myom, som deformerar kaviteten. För kvinnor med svår dysmenorré och/eller riklig mens är kopparspiral oftast inte förstahandsalternativ pga. att metoden kan medföra att dessa problem ökar ytterligare.

Tidigare genomgången ektopisk graviditet är inte kontraindikation för användning av kopparspiral med stor kopparyta eller för hormonspiral.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid användning av kopparspiral är rikliga menstruationsblödningar och ökad dysmenorré. Om mellanblödningar förekommer hos en kvinna som tidigare haft regelbundna blödningar bör infektion eller partiell utstötning uteslutas. Vid kvarstående blödningsproblem bör spiralen avlägsnas.

Blödningsmönstret med hormonspiral innebär ofta mycket småblödningar initialt (tre till sex månader) och därefter sparsamma menstruationer eller amenorré. Om rikliga blödningar inträffar hos en kvinna med hormonspiral bör utstötning misstänkas. Blödningsstörningar som uppkommer efter längre tids användning av hormonspiral bör utredas och andra orsaker än hormoneffekten på endometriet bör uteslutas.

Eftersom den låga hormonutsöndringen kan ge viss påverkan på ovarialfunktionen, förekommer funktionella ovarialcystor något oftare hos kvinnor med hormonspiral än hos obehandlade.

Perforation vid spiralinsättning är sällsynt men risken för perforation bör speciellt beaktas vid insättning under laktationsamenorré.

Insättning och uppföljning

En kopparspiral kan sättas in när som helst i menscykeln om graviditet kan uteslutas. En hormonspiral bör sättas in strax efter avslutad mens. Pågående infektion bör uteslutas genom noggrann anamnes och eventuell provtagning i enlighet med lokala rutiner. Ett återbesök bör rekommenderas sex till tolv veckor efter insättning och därefter vid problem eller vid önskemål om uttag.

Utstötning av spiral förekommer i en frekvens av cirka 5 % och är vanligast första året.

Vad gör man om trådarna inte syns?

Om spiralsrådarna inte syns, bör man förvissa sig om att spiralen inte är utstött. Både kopparspiral och hormonspiral kan visualiseras med vaginalt ultraljud. Om det fortfarande är oklart om spiralen är kvar, kan röntgenundersökning övervägas.

Vad gör man vid spiralgraviditet?

Vid påvisad graviditet med spiral bör extrauterin graviditet uteslutas, särskilt vid graviditet med hormonspiral. Vid inträffad graviditet skall spiralen snarast avlägsnas. En kvarvarande kopparspiral leder till kraftigt ökad risk för sent missfall och prematur förlösning men ökar inte risken för fostermissbildning. Det finns endast ett fåtal fullföljda graviditeter beskrivna med kvarvarande hormonspiral.

Positiva hälsoeffekter av spiralanvändning

Hormonspiral ger en minskning av blödningsmängden och minskad risk för anemi och kan därigenom vara ett alternativ till hysterektomi hos vissa kvinnor. En systematisk genomgång har visat att användning av kopparspiral tycks minska risken för endometrie-cancer.

Barriärmetoder

Kondom

Kondom är fortfarande den enda reversibla preventivmetoden för män. En av kondomens stora fördelar är dess tillgänglighet. Kondom ger ett gott skydd mot graviditet vid korrekt och konsekvent användning. Kondom ger också ett bra skydd mot sexuellt överförbara infektioner (STI) och bör alltid användas vid tillfälliga sexuella kontakter.

Kondomen kan minska ollonets känslighet, vilket kan vara en fördel vid prematur ejakulation, men män med erektionsstörningar kan ha svårigheter att använda metoden. För gummiallergiker finns latexfria kondomer.

Pessar

Pessar är en gummikupa som sätts in i slidan så att den täcker portio och större delen av vaginas framvägg. Olika storlekar finns och pessar fordrar individuell inprovning hos barnmorska eller läkare. Största möjliga storlek som inte ger obehag skall användas. Pessarinprovningen bör göras omsorgsfullt och informationen vara detaljerad. Kvinnan bör ges möjlighet att träna på att själv ta ut och sätta in sitt pes-

sar vid rådgivningstillfället. Pessaret kan sättas in när som helst före samlaget. Det skall lämnas på plats minst sex timmar efteråt, dock högst 24 timmar sammanlagt. Pessar ger ett gott skydd mot graviditet vid korrekt och konsekvent användning. Latexfria pessars finns att få.

Pessar bör användas tillsammans med spermiedödande medel. Det bör påpekas att det tillgängliga spermiedödande medlet, nonoxynol-9, inte visat sig kunna skydda mot STI. Risken för överföring av hiv tycks ökad, vilket kan förklaras av den vävnadsirriterande effekten på vaginalepitelet.

Naturliga metoder

Naturlig familjeplanering innebär att samlag undviks under de dagar som kvinnan är fertil, dvs. fem dagar före och till och med dagen efter ägglossningen. Metoden förutsätter att tidpunkten för ägglossning kan fastställas. Ägglossning inträffar oftast 14 ± 2 dagar före nästa mens, och efter att ägglossningen skett stiger basaltemperaturen $0,5^\circ$ C. Vid regelbunden menscykel på 28 dagar skall oskyddat samlag undvikas från dag tio till och med dag 16.

Metoden för att fastställa ägglossning kan förbättras genom t.ex. regelbunden temperaturmätning och/eller med Billingsmetoden, vilken innebär att kvinnan lär sig att undersöka sitt eget cervixsekret och känna igen de naturliga variationerna. Billingsmetoden kan tillämpas även vid oregelbundna menstruationer.

Det finns också en ”p-dator”, där kvinnan kan fastställa sin fertila period med hjälp av teststickor, vars resultat lagras i datorn och hon kan sedan påminnas om sina fertila dagar. Metoden kräver att menstruationerna är regelbundna.

Laktationsamenorrhé under de första sex månaderna efter en förlossning vid full amning innebär mycket låg graviditetsrisk (0,8–1,2 %) och kan därför rekommenderas som enda preventivmetod till de kvinnor, som uppfyller förutsättningarna (se Faktaruta 3).

Faktaruta 3

Laktationsamenorrhémetoden (LAM)

Förutsättningar för skydd mot graviditet:

- Full amning=ingen ersättning ges till barnet.
- Kvinnan har amenorrhé.
- Ej längre period än sex månader efter förlossningen.

Avbrutet samlag innebär att samlaget avslutas före mannens ejakulation och tillförlitligheten beror på hur väl mannen kan kontrollera sin ejakulation. Det har angetts att speciellt unga män kan ha viss sädesavgång före ejakulation.

Postkoital antikonception

Akut-p-piller

Intag av 1,5 mg levonorgestrel är en effektiv metod för att förhindra oönskad graviditet efter ett oskyddat samlag. Hela dosen bör tas samtidigt. Metoden utövar sin effekt genom att hämma eller förskjuta ägglossningen och påverkar inte endometriet och därmed inte en eventuell implantation.

Akut-p-piller skall tas så snart som möjligt efter det oskyddade samlaget. Effekten minskar efter 24 timmar, men ett visst skydd kvarstår ända upp till 72 timmar. Risken för graviditet – trots akut-p-piller – är 0,4 % om dosen tas inom 24 timmar, 1,2 % om dosen tas under det andra dygnet och omkring 2,7 % under det tredje dygnet. Detta kan också uttryckas som att effektiviteten är 95 % inom 24 timmar, 85 % inom 25–48 timmar och omkring 60 % efter 49–72 timmar (Evidensgrad A).

Kopparspiral som akutmetod

Kopparspiral är den mesta effektiva akutpreventivmetoden och verkningsmekanismen är hämning av fertilisering och eventuell implantation. Insättning kan ske upp till 120 timmar (fem dygn) efter det oskyddade samlaget. Kontraindikationerna är desamma som vid reguljär spiralanvändning.

Råd

- Akut-p-piller (eller – i lämpliga fall – kopparspiral) bör rekommenderas alla som söker efter oskyddat samlag för att förhindra en oönskad graviditet, oavsett när i menscykeln samlaget inträffat.
- Akut-p-piller kan rekommenderas vid glömda p-piller. Kvinnan bör fortsätta med sin normala p-pillerkarta direkt.
- Akut-p-piller ersätter ej reguljära preventivmetoder och är dessutom mindre effektiva.
- Samtidig preventivmedelsrådgivning bör ges.
- Användning av akut-p-piller kan upprepas i samma menscykel, men graviditetsskyddet blir väsentligt försämrat eftersom metoden kan förskjuta ägglossningen. Risken för blödningsrubbing ökar också.
- Akut-p-piller kan ej avbryta eller skada en redan etablerad graviditet och kan därmed ej likställas med abort.
- Akut-p-piller ökar inte risken för ektopisk graviditet.

Uppföljning inom cirka tre veckor för att utesluta graviditet och för fortsatt preventivmedelsrådgivning rekommenderas.

Antikonception till kvinnor i olika faser av den reproduktiva tiden

Unga kvinnor

För sexuellt aktiva unga kvinnor är kravet på effektivitet hos preventivmetoden stort, eftersom fertiliteten är hög. Metoder som används under denna period skall dessutom vara snabbt reversibla och enkla att

använda. Risken för STI är också stor i denna grupp, vilket bör beaktas vid rådgivning och vid uppföljning. Man bör därför vara generös med att erbjuda provtagning för t.ex. klamydia.

Vid rådgivning till unga individer bör man ta hänsyn till att de kan ha begränsad kunskap om sjukdomshereditet, uppfatta risker annorlunda än vuxna och leva med oregelbunden dygnsrytm. Då en del unga kvinnor även kan ha låg tolerans för läkemedelseffekter bör rådgivningen innehålla information om möjliga initiala obehag vid användning av hormonella metoder, samt att sådana effekter vanligtvis avtar efter de första månaderna.

Liksom hos vuxna kan förhållningssättet till sexualitet och preventivmedelsanvändning påverkas av kultur och subkultur. Det kan därför vara bra att ge förstagångsanvändaren ett återbesök redan efter några månader.

Vid nyförskrivning av kombinerade p-piller är en monofasisk metod innehållande levonorgestrel förstahandsrekommendation för att minimera risken för VTE (Rekommendationsgrad B). Ett alternativ är mellandoserade gestagentabletter (Rekommendationsgrad D).

Kvinnor med hög risk för konception och kvinnor med glesa menstruationer kan påbörja tablettintag utan att invänta menstruation. Effekt kan då inte förväntas förrän efter minst en veckas behandling, varför kompletterande skydd rekommenderas. Kvinnan bör också informeras om att mellanblödningar kan uppträda.

Implantat kan vara ett bra andrahandsalternativ till kvinnor med oregelbundna tider eller andra svårigheter med följsamheten (Rekommendationsgrad D). P-plåster och p-ring är också alternativ för denna grupp kvinnor (Rekommendationsgrad D). Kostnadsaspekten och den okända risken för VTE-relaterad till kombinationsmetoder med nyare gestagener skall dock beaktas.

Blödningsrubbningar förekommer ofta vid användning av gestagena metoder, vilket kan vara svårt att tolerera för förstagångsanvändare. Efter mycket omsorgsfull rådgivning och uppföljning kan många dock acceptera dessa.

Minipiller är i denna högfertila åldersgrupp mindre effektiva pga. den låga hormondosen. De kräver noggrant och regelbundet intag, men kan förskrivas till kvinnor som klarar detta.

Däremot rekommenderas inte Depo-Provera till kvinnor < 19 år pga. risken för påverkan på benmassan, som i denna grupp kanske inte nått sitt maximum (peak bone mass). Om Depo-Provera ändå förskrivas, bör behandlingstiden inte överskrida två år.

Koppar- eller hormonspiral rekommenderas inte som förstahandsmetod till mycket unga kvinnor, men kan, efter individuell bedömning, vara ett alternativ till en ung kvinna i fast parrelation.

På grund av risken för STI rekommenderas oftast kondom som en komplettering till annan preventivmetod, speciellt i början av en relation. Frågan om hur effektiv kondom ensam är som preventivmetod är svår att besvara hos unga par, eftersom sådana studier saknas.

Andra familjeplaneringmetoder såsom Billingsmetoden kräver stor noggrannhet, kroppskänedom och regelbunden menstruationscykel och kan därför vara svåra att använda. Avbrutet samlag kräver också god kroppskänedom och god kontrollförmåga hos mannen, och har sannolikt begränsad effektivitet hos unga.

Ammande kvinnor

Om kvinnan *ammar fullt*, dvs. inget tillägg ges till barnet, hon har *amenorrhé* och det har gått *kortare tid än sex månader efter förlossningen* är risken för graviditet mycket låg, cirka 0,8–1,2 %. Under denna period torde således amningen kunna utgöra tillräckligt skydd för många kvinnor (Evidensgrad B). Omkring sex månader efter förlossningen, och i många fall naturligtvis även tidigare, kan det finnas behov av preventivmedel. Eftersom fertiliteten är nedsatt under amning kan man ofta nöja sig med att rekommendera andra metoder än hormonella, t.ex. barriärmetoder.

Idag avråder man från kombinerade hormonella metoder under amning, eftersom östrogen i vissa studier visat sig minska mjölkproduktionen men entydiga resultat saknas. Önskar kvinnan hormonell antikonception under amningsperioden kan man rekommendera lågdos- eller mellandosgestagen från sex till åtta veckor efter barnets födelse. Då anses barnets förmåga att metabolisera steroider ha mognat. Alla steroider passerar över till bröstmjölken, men den mängd gestagen som passerar är liten.

Koppar- eller hormonspiral kan också sättas in under amningsperioden, den senare dock tidigast sex till åtta veckor efter partus. Perforationsrisken är ökad vid insättning av spiral under den tid kvinnan har laktationsamenorrhé, eftersom uterus då är liten och tunnväggig pga. östrogenbrist.

Kvinnor under den senare delen av den reproduktiva perioden

Majoriteten av kvinnor med regelbundna menstruationer har ovulatoriska cykler oavsett ålder. Därför rekommenderas preventivmedelsanvändning tills ett år förflutit efter den sista menstruationen hos en kvinna i femtioårsåldern. Fruktsamheten minskar dock kraftigt från 40–45 års ålder, och i denna åldersgrupp kan därför oftast barriärmetoder eller minipiller vara goda alternativ.

Moderna kopparspiraler är långverkande. Därför kan man avstå från byte hos kvinnor över 40 år som fått den *insatt i 40-årsåldern* eller senare och ta ut den senast ett år efter menopaus. Eftersom problem med rikliga och långdragna menstruationer blir allt vanligare med stigande ålder har hormonspiralen visat sig ha speciella fördelar för kvinnor efter 35–40 årsåldern. Den ger en påtagligt minskad blödnings-

mängd men kan ge mellanblödningar under de första månaderna. Vid hormonbristsymtom i klimakteriet, kan hormonspiralen användas som gestagentillägg vid östrogensubstitution.

Depo-Provera kan övervägas men bör, speciellt hos kvinnor över 45 år eller vid användning > 2 år, föregås av en bedömning av förekomsten av riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkohol/tobaksbruk, anorexia nervosa, långtidsanvändning av andra läkemedel som kan minska benmassan såsom anti-epileptika och glukokortikoider).

Hos kvinnor över 40 år bör nyttan av kombinerade hormonella metoder vägas mot risken för den åldersrelaterade ökade risken för kardiovaskulära komplikationer och bröstcancer.

Antikonception vid speciella tillstånd

Genomgången ektopisk graviditet

Till kvinnor som genomgått ett utomkvedshavande-skap väljs företrädesvis en ovulationshämmande metod, t.ex. kombinerade hormonella metoder, Depo-Provera eller mellandoserad gestagenmetod.

Hormonspiral ger ett mycket säkert skydd även mot ektopisk graviditet och kan också användas liksom kopparspiral med stor kopparyta. Vid påvisad graviditet hos användare av koppar- eller hormonspiral bör emellertid risken för ektopisk graviditet beaktas, eftersom en stor andel av de få graviditeter som inträffar är ektopiska, speciellt vid användning av hormonspiral.

Infektioner

Sexuellt överförda infektioner (STI)

Hos kvinnor med pågående genital infektion skall spiral ej sättas. Spiral bör ej rekommenderas till kvinnor som har hög risk för bakteriell STI. Tidigare genomgången salpingit är dock inget hinder för denna preventivmetod. Spiral behöver inte tas ut vid en påvisad *nedre* genital infektion, inklusive klamydiainfektion (Evidensgrad B).

Vid tetracyklinbehandling under en kortare period mot t.ex. klamydia finns ingen ökad risk för läkemedelsinteraktion med orala hormonella preventivmetoder (Evidensgrad B).

Hiv

Kvinnor med hiv-infektion och deras partner bör få noggrann preventivmedelsinformation. Kondom ger ett skydd mot hiv-smitta, om den används konsekvent vid varje samlag och under hela samlaget. Då den preventiva effekten inte bedöms fullständig bör kvinnan även rekommenderas en högeffektiv preventivmetod. Alla metoder kan användas. Inga data talar för att hormonell antikonception påverkar förloppet av en hiv-infektion. Däremot interagerar vissa antivirala läkemedelskombinationer med hormonella antikonceptionsmedel (se FASS). Antiretrovirala medel kan vara teratogena, vilket bör beaktas vid graviditetsplanering.

Obesitas

Hög- eller mellandoserade gestagena metoder, spiral eller barriärmetoder rekommenderas i första hand till kvinnor med fetma (BMI > 30). Om Depo-Provera valts till kvinna med uttalad fetma (BMI \geq 35) bör man försäkra sig om att injektionen sker intramuskulärt.

På grund av den påtagligt ökade risken för VTE vid fetma och vid uttalad fetma bör kombinerade hormonella metoder endast förskrivas då andra metoder visat sig vara olämpliga, dvs. efter en noggrann individuell risk/nytta värdering (Rekommendationsgrad B). Även risken för ischemisk hjärt-kärlsjukdom är ökad vid fetma.

Vid fetma föreligger en nedsatt effektivitet av hormonell antikonception, speciellt lågdosgestagener. I praktiken leder emellertid den lägre effektiviteten inte till fler oönskade graviditeter jämfört med alternativa metoder, exempelvis barriärmetoder.

Kirurgisk sterilisering medför, liksom andra kirurgiska ingrepp, en större komplikationsrisk hos kvinnor med fetma än hos normalviktiga.

Venös tromboembolism

Efter genomgången djup ventrombos (VTE), liksom vid hereditet för VTE eller tillstånd med ökad risk för VTE, avrådes från användning av kombinerade hormonella metoder. Barriärmetoder, gestagenmetoder och koppar- eller hormonspiral kan användas.

Ischemisk hjärt-kärlsjukdom

Vid känd eller misstänkt ischemisk hjärt-kärlsjukdom (TIA, stroke, angina pectoris, hjärtinfarkt) avrådes från användning av kombinerade hormonella metoder. Vid känd hyperlipidemi, hypertoni, stark ärftlig belastning för ischemisk hjärt-kärlsjukdom (första-gradsläktingar som har insjuknat före 50 års ålder) samt rökning hos kvinnor > 35 års ålder avråds från kombinerade hormonella metoder. Sterilisering, barriärmetoder, gestagenmetoder, koppar- eller hormonspiral kan användas. Kopparspiral lämpar sig dock inte för patienter som behandlas med antikoagulantia pga. risk för mycket riklig mens.

Ett samband mellan måttlig blodtrycksstegring och användning av kombinerade p-piller har konstaterats. Blodtrycket bör därför kontrolleras årligen vid användning av kombinerade hormonella metoder (Rekommendationsgrad D).

Diabetes mellitus

Alla moderna högeffektiva preventivmetoder kan användas vid okomplicerad diabetes hos unga kvinnor (< 35 år), som saknar andra riskfaktorer. Hos diabetespatienter som röker, har andra riskfaktorer eller vaskulära komplikationer eller är äldre än 35 år bör kombinerande hormonella metoder ej användas. Låg- eller mellandosgestagener, hormon- eller kopparspiral kan övervägas liksom sterilisering. Hormonella metoder är inte kontraindicerade vid anamnes på graviditetsdiabetes.

Maligna och premaligna tillstånd i reproduktionsorganen

Vid förstadier till cervixcancer (dysplasi, atypi) kan alla preventivmetoder användas.

Vid påvisad bröstcancer bör hormonell preventivmetod ej användas (inkluderar hormonspiral). Sterilisering, barriärmetod eller kopparspiral rekommenderas. Kvinnor som har riskfaktorer för bröstcancer anses inte ytterligare öka sin risk för bröstcancer genom att använda kombinerade hormonella preventivmedel. Till kvinnor som har en stark hereditet för bröstcancer (förstegradssläkting, dvs. mor eller syster med bröstcancer eller med påvisad 'bröstcancer-gen') bör dock kombinerade hormonella preventivmedel endast förskrivas i undantagsfall - se förtydligande på sidan 20.

Leversjukdomar

Hormonella preventivmetoder bör ej användas av kvinnor med aktiv leversjukdom eller levercirros. Sterilisering, barriärmetod eller kopparspiral rekommenderas. Hos en kvinna med genomgången leversjukdom och normaliserade levervärden, kan alla preventivmetoder användas, men leverfunktionen bör följas initialt om hormonell metod väljes. Hormonella metoder är ej kontraindicerade vid gallsten, tidigare genomgången gallstenssjukdom eller vid anamnes på graviditetshepatos.

Migrän

Vid okomplicerad migrän utan aura kan alla preventivmetoder användas, men alternativ till kombinerad hormonell metod bör övervägas efter 35 års ålder. På grund av något högre risk för stroke bör kvinnor med migrän av fokal typ (med aura eller andra neurologiska symtom) avrådas från kombinerad hormonell metod. Likaså bör kvinnor med migrän som förvärras eller debuterar under sådan behandling rekommenderas annan preventivmetod. Samtidig användning av ergotaminpreparat och p-piller bör undvikas.

Epilepsi

Vissa antiepileptika, t.ex. karbamazepin, fenytoin och fenobarbital, kan genom enzyminduktion påskynda metabolismen och försämra effekten av hormonella metoder. Hormonspiral kan dock användas pga. dess huvudsakliga lokala effekt. Det finns inget vetenskapligt underlag för användning av t.ex. dubbel dos av p-piller. Till kvinna som önskar en hormonell metod, men riskerar otillräcklig effekt pga. enzyminduktion, kan Depo-Provera, som är högdoserat, övervägas, men effekten på benmassan bör beaktas.

Det antiepileptiska läkemedlet lamotrigin tycks inte försämra effekten av hormonella metoder, medan lamotrigins antiepileptiska effekt kan försämrans samtidigt hormonell antikonception.

Akne

Alla kombinerade hormonella metoder förbättrar i allmänhet akne genom att östrogen inducerar bild-

ning av SHBG som binder testosteron och gestagen. Flera av de gestagener, som finns i kombinerade metoder eller som gestagenmetoder har en svag egen androgen aktivitet (se sidan 12). I experimentella studier har levonorgestrel och noretisteron visats ha den starkaste bindningen till androgenreceptorn. Hos kvinnor med akne bör kombinationspreparat med ett gestagen med mindre androgena egenskaper väljas i första hand (Rekommendationsgrad B). Samtidig aknebehandling med tetracyklin påverkar inte metodens effektivitet negativt.

Gestagenmetoder, speciellt de med levonorgestrel, bör undvikas till kvinnor med akne.

Porfyri

Hormonell antikonception är kontraindicerad vid akut intermittent porfyri. Vid andra porfyriformer bör Porfyricentrum vid Karolinska Universitetssjukhuset kontaktas för rådgivning.

Kirurgi

På grund av den ökade trombosrisken bör kombinerade hormonella metoder utsättas och alternativ preventivmetod övervägas fyra veckor före elektiva kirurgiska ingrepp. Vid akut kirurgi, vid större trauma, vid svåra sjukdomar som medför immobilisering och vid frakturer på nedre extremiteter bör kombinerad hormonell antikonception sättas ut och trombosprofylax ges. Vid gipsning av nedre extremitet av annan orsak än fraktur bör trombosprofylax övervägas.

Läkemedelsinteraktioner

Andra läkemedels effekter på hormonella metoder

Interaktioner som medför minskade plasmakoncentrationer av steroider kan innebära ökad risk för blödningssubbningar och graviditet. Enzyminducerande läkemedel kan minska effektiviteten för alla hormonella antikonceptionsmetoder med systemisk effekt (inklusive implantat, plåster och vaginalring), men sannolikt inte för hormonspiralen. Risken för minskad effektivitet torde vara störst vid användning av mellan- och lågdoserade gestagenmetoder och vid behandling med enzyminducerande läkemedel bör därför dessa metoder undvikas.

Vid samtidig behandling med potenta enzyminducerare, såsom rifampicin (tuberkulosmedel), vissa hivläkemedel, antiepileptika såsom karbamazepin, fenytoin och fenobarbital, och kombinerade hormonella metoder rekommenderas tillägg av barriärmetod eller byte till annan icke-hormonell metod. Även naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) och som används för egenvårdsbehandling av lätt nedstämdhet och oro orsakar enzyminduktion. Kvinnor som vill använda hormonella metoder bör avrådas från att använda johannesörtprodukter. Eftersom induktion avtar långsamt efter utsättande av det inducerande läkemedlet bör tilläggsmetod användas under samtidig behandling samt upp till två

till tre veckor efter avslutad behandling. Få data tyder på att användning av bredspektrumantibiotika leder till minskade plasmakoncentrationer eller nedsatt effektivitet, men sådan behandling bör möjligen föranleda extra information om betydelsen av regelbundet tablettintag. Svår diarré samt behandling med medicinsk kol kan försämra absorptionen av steroider, varför kompletterande skydd då bör användas. Den kontraktiva effektiviteten för metoder som inte innebär peroral hormontillförsel (Depo-

Provera, implantat, etc.) påverkas sannolikt inte av diarré eller medicinsk kol.

Hormonella metoders effekt på andra läkemedel
Steroider kan även påverka metabolismen för andra läkemedel via hämning eller induktion. Samtidig behandling med p-piller och epilepsiläkemedlet lamotrigin resulterar i minskade plasmakoncentrationer av lamotrigin och möjligen ökat dosbehov för bibehållen antikonvulsiv effekt. Då p-pillret utsätts ökar lamotrigins koncentration, vilket kan resultera i biverkningar om inte dosen minskas.

Faktaruta 4

Riskfaktorer för djup ventrombos att ta hänsyn till vid användning/förskrivning av kombinerad hormonell antikonception
<p>Ålder > 35 år Obesitas Rökning Tidigare djup ventrombos Djup ventrombos hos föräldrar, syskon Förekomst av koagulations- eller fibrinolytisk rubbning såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Antitrombin-brist</i> • <i>Protein C-brist</i> • <i>Protein S-brist</i> • <i>Faktor V Leiden mutation</i> • <i>APC-resistens utan F V Leiden</i> • <i>Protrombinmutation</i> • <i>Dysfibrinogenemi</i> • <i>Höga nivåer av Faktor VIII</i> • <i>Hyperhomocysteinemi</i> <p>Hjärtsvikt, hjärtsjukdom Cerebrovaskulär sjukdom SLE Lupusantikoagulans Antifosfolipidsyndrom Inflammatorisk tarmsjukdom Myeloproliferativa tillstånd Malignitet Polycytemia vera Kirurgi Immobilisering</p>

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Deltagarnas jävsdeklarationer kan erhållas från Läkemedelsverket.

Barnmorska, med dr Gunilla Aneblom Institutionen för Kvinnors och barns hälsa Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala	Overlege Dr.med. Sofie Hexeberg Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 0950 Oslo Norge
Samordningsbarnmorska Gunilla Banke Barnmorskemottagningen, Rikens Ständers Södra Kaserngatan 12 291 53 Kristianstad	Docent Roger Karlsson Enh för allmänmedicin Inst för Folkhälsa och Klin med Umeå universitet 901 85 Umeå
Professor Björn Beermann Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Professor Britt-Marie Landgren Kvinnokliniken Karolinska univ sjukhuset Huddinge 141 86 Stockholm
Apotekare Carin Bergquist Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Bitr öl, med dr Lena Marions Kvinnokliniken Karolinska univ sjukhuset, Solna 171 76 Stockholm
Assistent Kristina Bergström Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Professor Ian Milsom Kvinnokliniken Sahlgrenska univ sjukhuset 416 85 Göteborg
Projektsamordnare Christina Brandt Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Professor Viveca Odland Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Docent Katarina Bremme Kvinnokliniken Karolinska univ sjukhuset, Solna 171 76 Stockholm	Professor Ingemar Persson Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Med Dr, Överläkare Jan Brynhildsen Kvinnokliniken Universitetssjukhuset Linköping 581 85 Linköping	Bitr öl Marianne van Rooijen Kvinnokliniken Karolinska univ sjukhuset, Solna 171 76 Stockholm
Mödrahälsovårdsöverläkare Joy Ellis MHV-enheten Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra 416 85 Göteborg	Univ lektor Eva Samuelsson Hälsocentralen Genvägen 5 835 31 Krokomb
Professor Kristina Gemzell-Danielsson Kvinnokliniken Karolinska univ sjukhuset, Solna 171 76 Stockholm	Docent Inger Sundström-Poromaa Kvinnokliniken Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala
Dr Karin Hedenmalm Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Specialistläkare Ingrid Trolin Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Överläkare med dr Lotti Helström Kvinnokliniken Karolinska sjukhuset, Solna 171 76 Stockholm	Barnmorska, docent Tanja Tydén Institutionen för Kvinnors och barns hälsa Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala

Behov av förtydligande

Bakgrund

I behandlingsrekommendationen - Antikonception, utgiven i december 2005, finns rekommendationer vad gäller val av antikonceptionsmetod till kvinnor med ärftlighet för bröstcancer, både avseende kvinnor med familjeanamnes på bröstcancer och avseende kända bärare av s.k. bröstcancer. Arbetsgruppen för familjeplanering (FARG) inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) har påtalat för Läkemedelsverket att dessa rekommendationer uppfattats som alltför breda och otydliga och därigenom skapat stor osäkerhet bland förskrivare. FARG anför följande:

På sidan 10, första stycket, sägs att ”Uppgifter om den sammantagna risken för kvinnor som har en *stark ärftlighet* för bröstcancer, dvs hos mor eller syster, eller som är bärare av ”bröstcancer” är sparsamma och medger inte någon säker slutsats. På grund av den högre grundrisken hos dessa kvinnor bör dock hormonella antikonceptionsmedel användas återhållsamt”.

På sidan 17 sägs: ” Till kvinnor som har en *stark hereditet* för bröstcancer (förstegradsläkting, dvs mor eller syster med bröstcancer eller med påvisad bröstcancer) bör dock hormonella preventivmedel endast förskrivas i undantagsfall”.

FARG menar att denna rekommendation inte tar hänsyn till åldern vid insjuknande i bröstcancer hos förstegradsläkting, varför den med tanke på bröstcancers höga incidens postmenopausalt kan gälla för en stor andel kvinnor. Vidare anför FARG att liknande aktuella rekommendationer från American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG), USA (1), Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care (FFPRHC), UK (2) och WHO (3) har betydligt mindre kategoriska rekommendationer.

ACOG rekommenderar kombinerade hormonella metoder till kvinnor, som är bärare av bröstcancer, på basis av en nyttoeffekt vad gäller risk för ovarialcancer (1). Den brittiska rekommendationen konkluderar att familjeanamnes på bröstcancer inte påverkar den riskökning, som kombinerade hormonella metoder innebär. Man anför vidare att kvinnor, som är bärare av bröstcancer, inte tycks få någon påtagligt ökad risk av att använda kombinerade hormonella metoder (2). WHO skriver att familjeanamnes inte ökar risken för bröstcancer hos användare av kombinerade hormonella metoder. Kvinnor, som är bärare av bröstcancer, har möjligen en liten riskökning om de använder kombinerade hormonella metoder jämfört med icke-användare (3).

Läkemedelsverkets övervägande

Det finns totalt sett begränsat stöd för både en restriktiv och en mindre restriktiv hållning i frågan eftersom relativt få studier har gjorts omfattande ett begränsat

antal individer (4,5,6,7). Tillgängliga data tyder inte på att kvinnor med familjeanamnes på bröstcancer eller kvinnor som är bärare av bröstcancer har en påtagligt högre *relativ* risk för bröstcancer i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception jämfört med kvinnor utan ärftliga faktorer. Emellertid innebär den högre basrisken vid olika grader av ärftlighet för bröstcancer att den *absoluta* risken att insjukna i bröstcancer alltid är högre för dessa kvinnor i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception. Det bör påpekas att data i stort sett saknas vad gäller gestagenmetoder, varför rekommendationer gällande kombinerade metoder också bör gälla för gestagenmetoder.

Läkemedelsverket anser det *inte* vara befogat med generell återhållsamhet med hormonell antikonception till kvinnor som har förstegradsläkting med bröstcancer. Till kvinnor som kan betraktas ha *stark ärftlighet* för bröstcancer bör dock icke-hormonell preventivmetod rekommenderas i första hand. Läkemedelsverket vill förtydliga att med *stark ärftlighet* för bröstcancer menas att kvinnan har:

1. Mor/syster som är bärare av känd genmutation som kan medföra en ökad risk för bröstcancer.
2. Mor som insjuknat i premenopausal bröstcancer (före 45 års ålder)
3. En syster/flera systrar som insjuknat i premenopausal bröstcancer (före 45 års ålder).

Referenser

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. ACOG Practice Bulletin 73: 2006.
2. Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. First prescription of combined oral contraception. 2006. (<http://www.ffprhc.org.uk>)
3. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd edition, 2004 (<http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/>)
4. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2002 Dec 4;94(23):1773-9.
5. Milne RL, Knight JA, John EM, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Feb;14(2):350-6.
6. Jernström H, Loman N, Johannsson OT, et al. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. Eur J Cancer. 2005 Oct;41(15):2312-20.
7. Silvera SAN Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. Cancer causes control 2005; 16: 1059-63

Uppsala 2006-10-09
För Läkemedelsverket
Professor Ingemar Persson
Professor Viveca Odling