

# Antikonception

## – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

### **Preventivmedelsanvändning i Sverige**

Ingela Lindh

### **Preventivmetoders effektivitet – sterilisering samt preventivmedel efter abort, förlossning och under amning**

Louise Thunell, Helena Kopp Kallner

### **Kombinerade hormonella metoder vid olika sjukdomstillstånd**

Jan Brynhildsen

### **Kombinerad hormonell antikonception och risken för venös tromboembolism**

Ian Milsom, Helle Kieler

### **Gestagena metoder**

Lena Marions

### **Preventivmedel och cancer**

Jan Brynhildsen, Ingrid Wikström

### **Hormonella preventivmedel och effekter på libido och humör**

Inger Sundström Poromaa, Alkistis Skalkidou

### **Akutpreventivmedel**

Kristina Gemzell-Danielsson

### **Intrauterin antikonception**

Kristina Gemzell-Danielsson, Viveca Odland

### **Preventivmedel och STI; Barriär- och övriga preventivmetoder**

Tanja Tydén, Margareta Larsson

### **Läkemedelsinteraktion vid hormonell antikonception**

Carin Bergquist

### **Hormonella preventivmedels påverkan på miljön**

Kia Salin, Alicja Andersson

# Preventivmedelsanvändning i Sverige

Ingela Lindh

## Sammanfattning

För att uppnå ett hälsosamt sexualliv utan risk för oönskad graviditet och sexuellt överförbara sjukdomar i befolkningen är preventivmedelsanvändning av stor betydelse. Dagens kvinnor, som skaffar barn senare i livet, har behov av många års tillförlitliga preventivmedel som ska passa den enskilda användaren. Det är en utmaning för förskrivaren (upp till 80 % av alla preventivmedelsrecept är förskrivna av barnmorskor) att både guida kvinnan fram till ett säkert preventivmedelsval med bästa möjliga följsamhet samt att uppmärksamma en eventuell förändrad livssituation eller biverkan som kan försämra fortsatt följsamhet och användning. Psykiska biverkningar som nedstämdhet och minskad sexuell lust, viktökning och rädsla är vanliga anledningar till att man slutar med sina kombinerade p-piller.

Fördelningen av preventivmedelsanvändning är ofta relaterad till ålder och paritet. Kombinerade p-piller är den vanligast använda metoden i tonåren och vidare upp till 29 års ålder där användning av intrauterina metoder tar vid. Sedan 2010 utgörs den enskilt högsta försäljningen av hormonell antikonception av kombinerade hormonella metoder, följt av hormonspiralen som successivt har ökat i försäljning. Flest förskrivna recept för hormonell antikonception var till åldersgruppen 20–24 år.

Långverkande preventivmedel har högre följsamhet än till exempel kombinerade p-piller. De kan därför med fördel förskrivas till unga kvinnor som ofta har svårt med följsamheten vid p-pilleranvändning. Subvention för preventivmedel i landet varierar mellan våra 20 landsting. Flertalet har valt att följa SKL:s senaste förslag om subvention, men man har i vissa landsting valt att göra egna bedömningar om vad som ska ingå.

## Inledning

För att uppnå ett hälsosamt sexualliv utan risk för oönskad graviditet och sexuellt överförbara sjukdomar i befolkningen är preventivmedelsanvändning av stor betydelse. I dagens samhälle har synen på sexualitet förändrats. Det anses mer accepterat med sex utanför etablerade kärleksrelationer, vilket i sin tur bidragit till ökat antal partner, fler tillfälliga sexuella kontakter och samlag första kvällen. Synen på tillfälliga sexuella kontakter har blivit mer tillåtande i hela åldersspannet 16–44 år (1). Hos ungdomar har andelen som haft samlag ”första kvällen” ökat i åldersgruppen 16–24 år sedan år 2000. Den största ökningen har skett bland unga kvinnor. Antal sexualpartner har successivt ökat bland yngre (16–24 år) där man ser en stor ökning jämfört med tidigare befolkningsundersökningar. Andelen unga som haft tre eller fler sexualpartner under de senaste tolv månaderna har ökat i alla åldrar, med undantag av män i gruppen 20–24 år (2).

Till skillnad från antalet partner har åldern vid samlagsdebut inte förändrats under senare år, med en debutålder på drygt 16 år sedan 1960-talet (3,4). I åldern 16–17 år uppger ungefär två av tre pojkar och tre av fyra flickor att de samlagsdebuterat (2). Flickor med utländsk bakgrund debuterar senare än flickor med svensk bakgrund (5). I övriga Norden liksom i USA, Kanada, Frankrike och Storbritannien sker samlagsdebuten vid 17 års ålder (6).

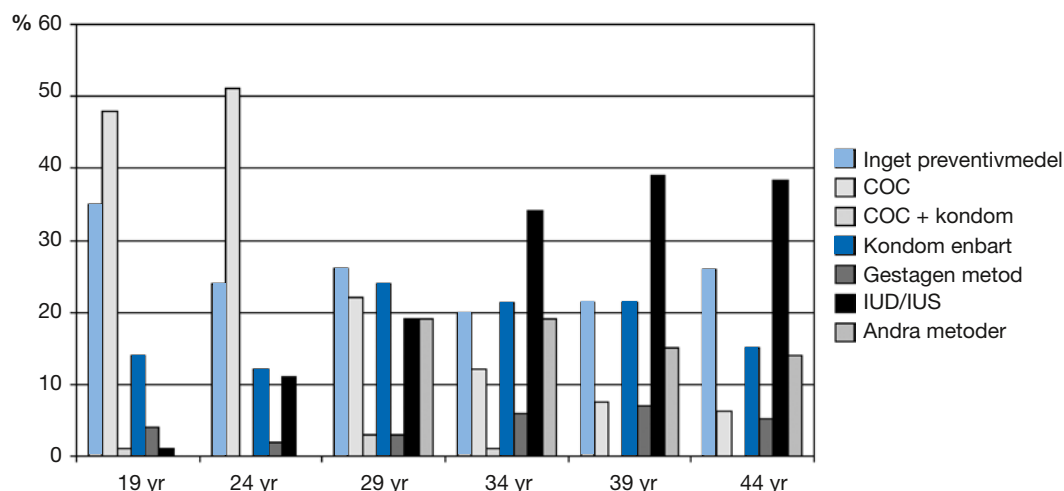
Olika nationella studier visar att 71–76 % av ungdomarna använder preventivmedel vid samlagsdebuten, och den vanligaste metoden är kondom med cirka 60–70 % användning (4,7,8). Vid det senaste samlaget använde 68–82 % ett preventivmedel (7,8).

Preventivmedelsanvändningen bland 19-åriga kvinnor födda 1962, 1972 och 1982 finns beskriven i en populationsstudie från Göteborg. Via frågeformulär svarade tre kohorter av kvinnor år 1981, 1991 och 2001 på frågor om preventivmedel och reproduktiv hälsa (9). Preventivmedelsanvändningen vid 19 års ålder ökade över tid samtidigt som antalet graviditeter minskade. Kombinerade p-piller (COC) var den vanligast använda metoden bland de tre grupperna av 19-åriga kvinnor. COC användes i huvudsak som preventivmedel men även för att minska menssmärtor och menstruationsblödningar (9). Gruppen av kvinnor födda 1962 följdes under 25 år longitudinellt avseende bland annat preventivmedelsanvändning och graviditeter (10). Vid 19 års ålder hade 74 % av kvinnorna någon gång använt preventivmedel vilket ökade till 98 % vid 44 års ålder. Vid denna ålder hade COC använts av 95 % av kvinnorna vid något tillfälle. Motsvarande siffra för kondom användning och intrauterint inlägg (IUD) var 78 respektive 48 %. COC var den vanligaste metoden upp till 29 års ålder och därefter blev IUD vanligast. Under de 25 år studien pågick varierade kondom användningen (12–24 %) och var som störst vid 29 års ålder (Figur 1). Fördelningen av preventivmedelsanvändning var starkt relaterad till ålder och paritet (10). I studien rapporterade 65–80 % av kvinnorna någon form av pågående preventivmedelsanvändning vilket överensstämmer med data från andra studier (11,12).

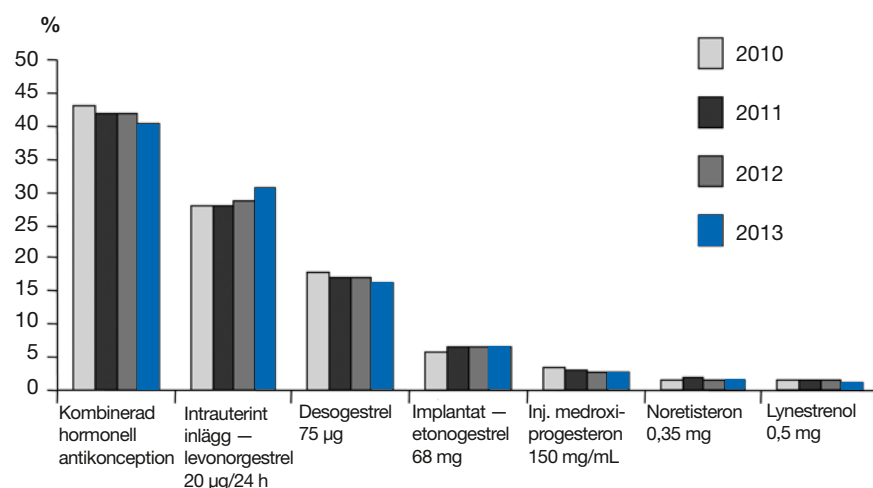
I Sverige har akut p-piller kunnat köpas utan recept på apoteken sedan 2001 och har också kostnadsfritt delats ut på ungdomsmottagningar och barnmorskemottagningar i landet. Användningen i Sverige har ökat enligt olika studier (9,13) men i lägre utsträckning än förväntat. I många länder där akut p-piller finns tillgängligt har en liknande utveckling noterats och orsaken tros vara bristande information kring hur och när det kan användas (14).

## Förskrivning av preventivmedel

Beräknad användning i Sverige av hormonell antikonception under åren 2010 till 2013 är baserad på officiell försäljningsstatistik hämtad från databasen Concise (eHälsomyndigheten). Försäljningen av alla hormonella preparat utom akut p-piller redovisas i Figur 2 och 3.

**Figur 1. Preventivmedelsanvändning hos samma kvinnor födda 1962 (n = 286) från 19 till 44 års ålder.**


COC = kombinerade p-piller; Gestagen metod = mini-piller (POP), mellandoserat p-piller med gestagen, Depo-Provera eller implantat; IUD/IUS = kopparspiral eller LNG-IUS; Andra metoder = barriärmetoder utom kondom, NFP eller avbrutet samlag. Lindh, et al. Human Reproduction 2010;25:1415–22.

**Figur 2. Beräknad användning av hormonell antikonception i Sverige 2010–2013 baserad på officiell försäljningsstatistik.**


Den enskilt största försäljningen av hormonell antikonception under dessa år utgörs av kombinerade hormonella metoder (CHC) som uppgick till cirka 42 %, följt av hormonspiralen (LNG-IUS) som successivt har ökat i försäljning och utgör 31 % av den hormonella antikonceptionen (Figur 2). Baserat på försäljningsstatistik stod preparat innehållande 0,03 mg etinylestradiol och 0,15 mg levonorgestrel för den högsta beräknade användningen (39 %) av den totala kombinerade hormonella antikonceptionen (Figur 3). Två nya preparat innehållande estradiol har tillkommit under åren 2010 och 2011 (Figur 3).

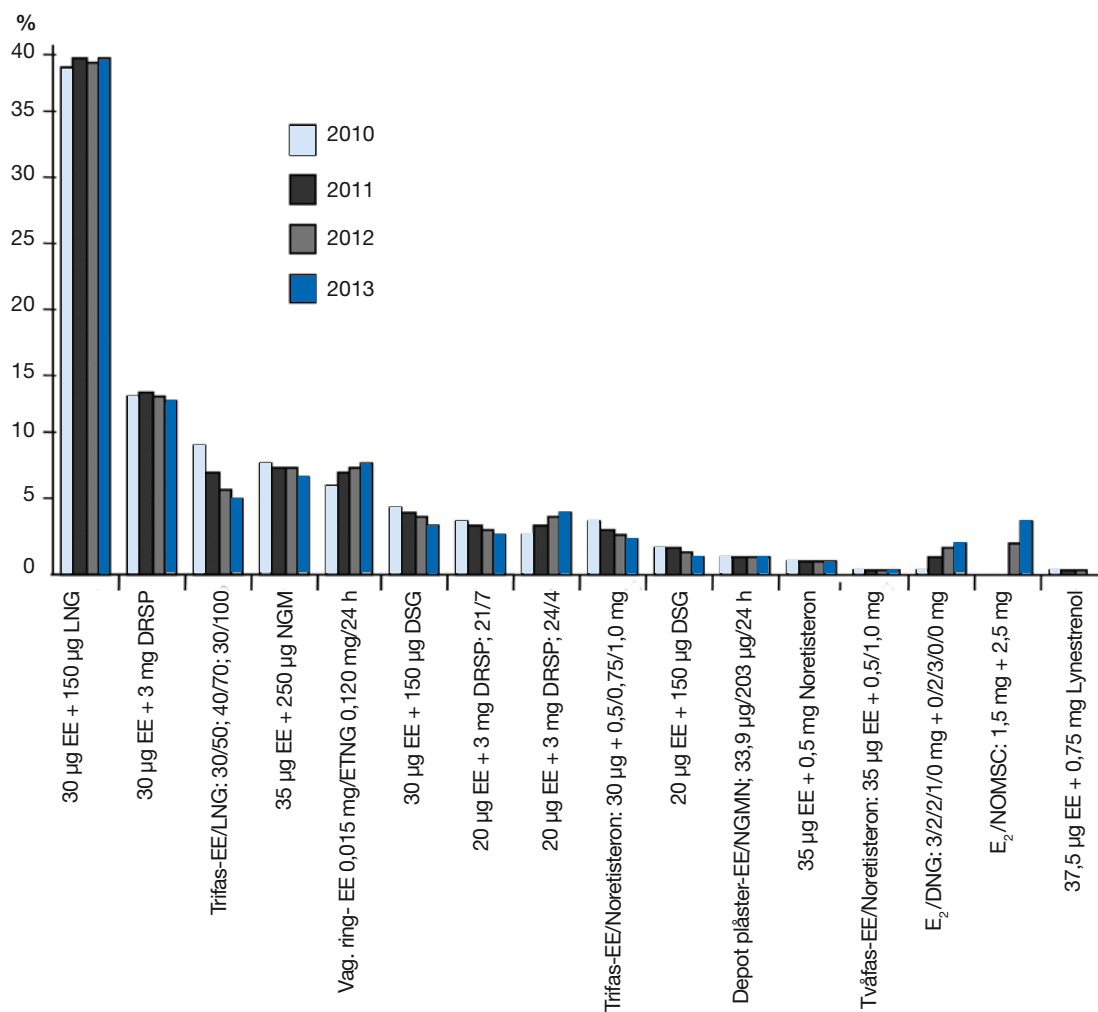
Beräknat antal sålda förpackningar receptfria akut p-piller innehållande 1,5 mg levonorgestrel har minskat något från 236 367 (2010) till 218 408 (2013). Det senaste tillskottet bland akut p-piller är ett preparat som innehåller ulipristalacetat 30 mg/tablett, vilket numera kan förskrivas av både läkare och barnmorskor. Förskrivningen av detta preparat har sjudubblats under åren 2010 till 2013.

Kopparspiralen Nova T 380 har minskat något i försäljning. Räknet på den totala, sammanslagna försäljningen av hormonella preventivmedel och Nova T 380, utgör kopparspiralen mellan 18 % (2010) och 14 % (2013). Övriga kopparspiraler kan inte redovisas då uppgifter saknas från andra tillverkare. Uppgifter från RFSU AB uppskattar årsförbrukningen av kondomer till mellan 16–18 miljoner på ett år. Siffran skattas då kondomer kan beställas via internet och delas ut gratis i vissa landsting.

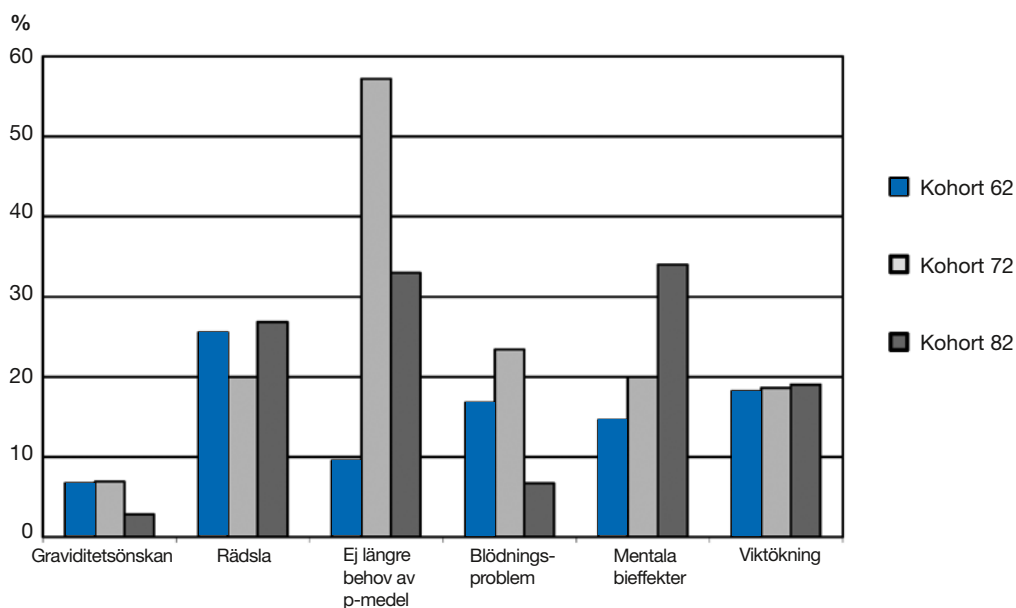
### Organisation

När abortlagen infördes år 1975 genomfördes ett långsiktigt program för att förebygga oönskade graviditeter. Preventivmedelsrådgivningen byggdes ut, barnmorskor fick utbildning i och rätt att förskriva p-piller liksom att genomföra spiralin-sättningar. Preventivmedelsrådgivningen blev kostnadsfri och en prissänkning på preventivmedel genomfördes. Subventionen togs dock bort år 1984 i och med en förändring i läkemedelslagen.

Figur 3. Beräknad användning av hormonell antikonception i Sverige 2010–2013 baserad på officiell försäljningsstatistik.



Figur 4. Orsaker till att sluta med kombinerade p-piller.



Majoriteten av all preventivmedelsrådgivning till friska kvinnor utan riskfaktorer ges idag av barnmorskor på barnmorskemottagningar, ungdomsmottagningar eller specialiserade preventivmedelsmottagningar. Sett till yrkeskategori förskrev barnmorskor 80 % och läkare (gynekologer och allmänläkare) 20 % av den hormonella antikonceptionen 2010 till och med 2012. Barnmorskans förskrivningsrätt omfattar endast indikationen födelsekontroll. Utöver Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid preventivmedelsförskrivning finns på många mottagningar i Sverige lokala instruktioner, ofta utformade av de olika mödrahälsovårdsöverläkarna, till stöd för förskrivaren. Idag är det på många ställen brist både på gynekologer kopplade till barnmorskemottagningarna och på allmänläkare med kunskaper i preventivmedelsförskrivning. Det medför minskade möjligheter för barnmorskor att få stöd och hjälp i preventivmedelsrådgivning till kvinnor som känner stor rädsla och oro för behandling med olika hormoner, ibland efter larmrapporter i pressen, vilket kan leda till att byte sker till preparat med lägre säkerhet och att följsamheten kan bli sämre.

## ”Barnmorskans förskrivningsrätt omfattar endast indikationen födelsekontroll”

### Faktorer av betydelse för preventivmedelsvalet och följsamhet

Det är viktigt att identifiera faktorer som påverkar en kvinnas val av preventivmetod och orsaker till att hon slutar med sitt preventivmedel. Det sistnämnda kan exempelvis bero på ambivalens till det använda preventivmedlet eller rädsla för hormonella biverkningar. I den ovan nämnda populationsstudien (9) genomförd bland 19-åriga kvinnor i Göteborg födda 1962, 1972 och 1982 rapporterade kvinnorna psykiska biverkningar som nedstämdhet och minskad sexuell lust, viktökning och rädsla som vanliga anledningar till att man slutar med sina kombinerade p-piller. Fördelningen över tid kan ses i Figur 4. Psykisk nedstämdhet uppges ofta av unga kvinnor vid p-pilleranvändning. En studie bland kvinnor som använde eller slutat använda COC visade att de kvinnor som hade en känd problematik med depression och oro, hade en signifikant ökad förekomst av humörsvängningar med sina COC jämfört med övriga kvinnor i studien (15). Ökad kunskap krävs runt detta.

Rädsla för viktförändring på grund av användning av kombinerade p-piller är en orsak till att kvinnor ibland inte vågar börja med p-piller eller väljer att sluta. En studie av kombinerade p-pillers eventuella påverkan på vikt visade att den enda faktor som påverkade vikten var ålder (16). Information från förskrivaren till kvinnan om preventivmedels olika positiva effekter, som minskad menssmärta (17,18) och menstruationsblödning (19), kan bidra till förbättrad följsamhet.

### Livssituation

Rådgivningen måste individualiseras för att ge så bra följsamhet och nöjdhet som möjligt. Det är för förskrivare i rådgivningssituationen viktigt att ta reda på exempelvis hur behovet av preventivmedel ser ut, vilka förväntningar som finns på ett preventivmedel och den aktuella livssituationen. Detta samtal kan även inkludera frågor om kvinnans reproduktiva livsplan (20). I flera studier har man funnit att långverkande preventivmedel, så kallade LARC (*long-acting reversible contraception*), har högre följsamhet än till exempel kombinerade p-piller vilket kan bidra till att minska antalet oönskade graviditeter (21). Långverkande preventivmedel, exempelvis olika spiraler och implantat, kan idag vara ett bra alternativ för kvinnor som på grund av sent barnafödande har behov av flera års välfungerande preventivmedelsanvändning. Det är även känt att unga kvinnor har sämre följsamhet och att användning av LARC skulle kunna minska antalet oönskade graviditeter (22). I Sverige har försäljningen av implantat bland 15–19-åringar ökat, räknat som definierad dygnsdos (DDD) per tusen individer och dag (TIND), från 66,92 DDD år 2010 till 75,69 DDD år 2012.

### Alkohol

Alkohol är ofta kopplat till ett ökat sexuellt risktagande. Studien UngKAB 09 genomförd av Göteborgs universitet visade att oskyddat vaginalt samlag är vanligare bland dem som uppger att de varit berusade eller påverkade vid sin sexuella debut. Det framkom även att det var mer sannolikt att man var berusad av alkohol när ett oskyddat samlag skedde med en ny/tillfällig partner som man inte kände sedan tidigare (23). Sexuellt risktagande under alkoholanvändning visas även i andra studier (13).

## ”Alkohol är ofta kopplat till ett ökat sexuellt risktagande”

### Kostnadens betydelse

Subvention för preventivmedel i landet varierar starkt mellan våra 20 landsting. Flertalet har valt att ge reducerad kostnad men åldersgränser och preparat varierar stort.

Vanligast är att ungdomsrabatten följer Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) lista för läkemedel som ingår i läkemedelsförmånen. Idag omfattas endast ett fåtal produkter av läkemedelsförmånen vilket i praktiken innebär att många unga får betala ett högre pris för sina preventivmedel. Information från apoteken i Stockholm pekar på stora skillnader i förskrivning avseende preventivmedel mellan olika socioekonomiska områden, vilket tenderar att göra preventivmedelsvalet till en klassfråga.

Randomiserade studier eller systematiska översikter som belyser ett samband mellan subventionering av preventivmedel och antalet aborter saknas. Många studier är på grupp-nivå vilket medför att även andra förebyggande faktorer i samhället kan ha samverkat till en förändring i abortfrekvensen. Studier från Gävle och Västra Götaland visar dock på

tydliga trendbrott och signifikant minskade abortfrekvenser i samband med införande av subventionering (24–26). Sveriges Kommuner och Landstings (SKL:s) sjukvårdsdelegationens senaste förslag är en gemensam modell för subventioner till unga kvinnor. Förslaget innebär att alla kvinnor till och med 25 års ålder kan få ett preventivmedel till det subventionerade priset av 100 kronor per år. Förutsättningen är dock att preventivmetoden omfattas av läkemedelsförmånssystemet vilket långt ifrån alla gör.

## Referenser

1. [http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-71/Documents/9\\_Sexuell.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-71/Documents/9_Sexuell.pdf)
2. Herlitz C. Hiv och aids i Sverige. Kunskaper, attityder och beteenden hos allmänheten 1987–2007. Stockholm: Socialstyrelsen 2008; Underlag från experter.
3. Edgardh K. Sexual behaviour in a low-income high school setting in Stockholm. *International journal of STD & AIDS* 2002;13:116–7.
4. Häggström-Nordin E, Hanson U, Tyden T. Sex behavior among high-school students in Sweden: Improvement in contraceptive use over time. *Journal of Adolescent Health* 2002;30:288–95.
5. Forsberg M. Ungdomar och sexualitet. En forskningsöversikt år 2005. Stockholm: Statens Folkhälsoinstitut; 2006.
6. Danielsson M, Rogala C, Sundström K. Teenage Sexual and Reproductive Behavior In Developed Countries: Country Report for Sweden. New York and Washington: The Alan Guttmacher Institute; 2001. Occasional Report No. 7.
7. Statens folkhälsoinstitut 2009 (chapter 9: reproduktion). <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-71>. Forsberg M. Ungdomar och sexualitet.
8. Häggström-Nordin E, Borneskog C, Eriksson M et al. Sexual behaviour and contraceptive use among Swedish high school students in two cities: comparisons between genders, study programmes, and over time. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:36–46
9. Lindh I, Blohm F, Andersson-Ellström A, et al. Contraceptive use and pregnancy outcome in three generations of Swedish female teenagers from the same urban population. *Contraception* 2009;80:163–9.
10. Lindh I, Andersson Ellström A, Milsom I. A longitudinal study of contraception and pregnancies in the same women followed for a quarter of a century. *Human Reproduction* 2010;25:1415–22.
11. UK eligibility criteria for contraceptive use (UKMEC 2005/2006). Faculty of family planning and reproductive health care. The Royal College of Obstetrics & Gynaecology. [www.ffprhc.org.uk/](http://www.ffprhc.org.uk/).
12. The Alan Guttmacher Institute Sexual and reproductive Health: Contraception. Facts on contraceptive use in the United States (june 2010). [http://www.guttmacher.org/pubs/fb\\_contr\\_use.html](http://www.guttmacher.org/pubs/fb_contr_use.html)
13. Larsson M, Tydén T. Increased sexual risk taking behavior among Swedish female university students: repeated cross-sectional surveys. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2006;85:966–70.
14. Moreau C, Bouyer J, Goulard H, et al. The remaining barriers to the use of emergency contraception: perception of pregnancy risk by women undergoing induced abortions. *Contraception* 2005;71:202–7.
15. Segerblad B, Borgström A, Odland V et al. Prevalence of psychiatric disorders and premenstrual dysphoric symptoms in patients with experience of adverse mood during treatment with combined oral contraceptives. *Contraception* 2009;79:50–5.
16. Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The long-term influence of combined oral contraceptives on body weight. *Human Reproduction* 2011;26:1917–24.
17. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, et al. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD002120.
18. Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhoea: a longitudinal population study. *Human Reproduction* 2013;28:1953–60.
19. 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;97:616–22 e 1-3.
20. Stern J, Larsson M, Kristiansson P, et al. Introducing reproductive life plan-based information in contraceptive counselling: an RCT. *Human Reproduction* 2013;28:2450–61.
21. Blumenthal P.D, Voedisch A, Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of long-acting reversible contraception. *Human Reproduction* 2011;17:121–37.
22. Winner B, Peipert J.F, Zhao Q, et al. Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception. *NEJM* 2012;366:1998–2007.
23. UngKAB09 (Unga, Kunskap, Attityd, Beteende år 2009 Göteborgs universitet). [https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/25017/2/gupea\\_2077\\_25017\\_2.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/25017/2/gupea_2077_25017_2.pdf)
24. Västra Götalandsregionen, Utvärdering av subventionerade avgifter för preventivmedel till tonåringar, 2000.
25. EpC, Minskar tonårsaborter vid subventionering av p-pillar? Ett försök till utvärdering av en abortförebyggande insats. Socialstyrelsen 1994.
26. Rahm, V.A. Subsidized p pills to teenagers-a 1-year trial in Gavle. *Lakartidningen*, 1991. 88(25): p. 2296–7.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Preventivmetoders effektivitet – sterilisering samt preventivmedel efter abort, förlossning och under amning

Louise Thunell, Helena Kopp Kallner

## Sammanfattning

Effektiviteten av olika preventivmetoder är till viss del beroende på användaren. Vissa metoder är mer beroende av användaren än andra. LARC (*long-acting reversible contraception*), vilket innefattar p-stav, kopparspiral och hormonspiral, minskar beroendet av användaren till ett minimum och passar kvinnor i alla åldrar. Ett kortare tablettfritt intervall under p-pillerbehandling ökar också effektiviteten.

Rådgivningen i samband med abort syftar till att förhindra ytterligare oönskade graviditeter. LARC minskar antalet upprepade aborter. Spiral kan sättas in i samband med kirurgisk abort. Vid medicinsk abort kan spiral sättas in efter en vecka, oavsett graviditetens längd. Alla hormonella metoder kan påbörjas samma dag eller senast fem dagar efter aborten, oberoende av graviditetens längd eller abortmetod.

Kvinnor som ammar fullt och är amenorroiska har 98 % skydd mot graviditet de första sex månaderna efter partus. Spiral kan sättas in vid förlossningen eller inom de närmaste dygnet efteråt, dock med ökad risk för utstötning. Spiral kan sättas in under amningsperioden men perforationsrisken är lätt ökad.

Vid användning av gestagena metoder under amningen har ingen negativ påverkan kunnat ses på amningens kvalitet, barns tillväxt, hälsa eller utveckling upp till sex års ålder. Inga studier har kunnat visa på några negativa hälsoeffekter hos barnet eller påverkan på bröstmjölken kvaliteten där modern använt kombinerad hormonell antikonception (CHC) under amningen. På grund av ökad trombosrisk ska CHC inte användas under de första sex till åtta veckorna post partum.

Randomiserade kontrollerade studier som jämför laparoskopisk och hysteroskopisk sterilisering vad gäller säkerhet och effektivitet saknas. Kvinnor med steriliseringsönskemål ska även informeras om manlig sterilisering.

## Effektivitet

Effektiviteten av olika preventivmetoder är till viss del beroende av användaren. Kondom och p-piller är till exempel mer beroende av användaren än spiral och implantat. I studier är användaren oftast motiverad, dagböcker används och deltagarna påminns om att använda sin preventivmetod. Skillnaden kan därför bli stor mellan så kallad perfekt användning, vilket är det som utvärderas i studier, och typisk användning vilket är det man ser i den kliniska vardagen.

Vid diskussion av preventivmetod ska omständigheter

som kan påverka följsamheten tas i beaktande, till exempel oregelbundna arbetstider, psykisk hälsa och frekvent resande. Det finns studier som visar att unga kvinnor har svårare att komma ihåg ett dagligt intag jämfört med äldre kvinnor (1). Vid diskussion angående perfekt jämfört med typisk metodeffektivitet kan man ta Tabell I till hjälp även om den refererar till amerikanska förhållanden (2). Det finns inga liknande tabeller för svenska förhållanden.

Studier har visat att kombinerade p-piller med ett gestagen som har lång halveringstid kan ge en längre glömskemarginal och därmed en högre effektivitet (3). Ett kortare planerat uppehåll på fyra dagar istället för sju dagar ger högre effektivitet och en bättre hämning av follikelutvecklingen och FSH-produktionen (3). Troligen skulle man uppnå en ännu högre effektivitet vid typisk användning med en regim helt utan tablettuppehåll. Det finns i nuläget inga studier som visar detta.

Vilken metod som helst är bättre än ingen alls och flera osäkra metoder kan kombineras för att uppnå högre effektivitet. Kvinnor som endast kan tänka sig relativt osäkra metoder och som har ett glest samliv bör informeras om akutpreventivmedel som tillägg. Kvinnor utan fast partner bör rekommenderas att ha en säker preventivmedelsmetod i botten och att använda kondom vid tillfälliga kontakter som skydd mot sexuellt överförbara infektioner (så kallad ”*Double Dutch*”).

## ”Ett kortare planerat uppehåll på fyra dagar istället för sju ger högre effektivitet”

### Preventivmedel efter abort

När abort är ett resultat av en oönskad graviditet finns ett stort behov av ett effektivt preventivmedel. Olika studier visar att 20–50 % av kvinnorna som gör abort inte har haft någon preventivmetod vid tidpunkten då de blev gravida. I övriga fall har man misslyckats med sin preventivmetod och skälen för detta bör penetreras. I St Louis i USA gjordes en stor prospektiv studie som visade att man genom förskrivning av LARC kunde minska antalet oönskade graviditeter och aborter, men även upprepade oönskade graviditeter och aborter (4). Retrospektiva, samt mindre prospektiva, studier stödjer detta.

Flera studier visar att kvinnan är som mest motiverad att påbörja en preventivmetod i direkt anslutning till aborten.

**P-piller, p-ring**

P-pillers effektivitet förändras inte efter en abort. För p-ringen saknas studier på användning efter abort.

## ”I samband med kirurgisk abort är det säkert att sätta in spiral”

**Implantat och p-spruta**

Det pågår studier av medicinska aborter till och med v 9 + 0 d, där insättning av implantat sker i samband med tillförsel av mifepriston. Specifika studier på implantat eller p-spruta vid medicinsk abort efter v 12 + 0 d saknas. En studie har dock inkluderat patienter med graviditetstid efter v 12 + 0 d för antingen implantatinsättning eller p-spruta omedelbart efter abort i jämförelse med kombinerat p-piller (5).

**Spiral**

I samband med kirurgisk abort (6) är det säkert att sätta in spiral och utstötning är ovanligt (< 6 %) (6,7). Ju längre gången graviditeten är desto högre är emellertid risken för utstötning (7). Det är ingen tydlig skillnad i utstötning-frekvens om spiralen sätts direkt efter aborten eller vid ett senare tillfälle. Blödningsmönster, infektionsrisk och smärta är likartade oavsett när spiralen sätts in (7).

Vid medicinsk abort kan spiral sättas in efter en vecka oavsett graviditetstid. Om spiralen sätts in efter en vecka kommer fler kvinnor för spiralinsättning än om spiralen sätts in efter tre veckor.

Det saknas studier som specifikt beskriver insättning av spiral vid eller efter abort efter vecka 12 + 0. I till exempel USA och Nederländerna sätts spiral ofta in vid kirurgisk abort i andra trimestern.

**Övriga metoder**

För att minska infektionsrisken efter en abort rekommenderas kvinnan att undvika samlag, bad och att föra upp något i slidan, till exempel en tampong, under den tid hon blöder. Det är oklart om dessa hygienråd efterlevs eller har effekt. Barriärmetoder ska återupptas när man börjar ha samlag. Rytmmetoder kan påbörjas tidigast efter första menstruationen.

**Preventivmedel efter förlossning****Laktationsamenorré (LAM)**

Kvinnor som ammar fullt (det vill säga ingen extra ersättning ges till barnet) och har amenorré har ett 98 % skydd mot graviditet de första sex månaderna efter partus (8). Fördelen med metoden är att kvinnor ammar under en längre tid.

**Spiral**

Spiral har av tradition satts in i anslutning till efterkontrollen, cirka 6–8 veckor efter förlossning. Både kopparspiral och hormonspiral kan emellertid sättas in i anslutning till förlossningen, såväl vid kejsarsnitt som vid vaginal förlossning. Utstötningensrisken är dock ökad. Det är fördelaktigt att kvinnan med säkerhet inte är gravid, och att motivationen för preventivmedelsanvändning sannolikt är hög.

Utsättningsfrekvensen efter insättning i anslutning till förlossning beror på förlossningssätt, tidpunkt för insättning och insättarens erfarenhet (9). Vid insättning av kopparspiral inom 48 timmar efter förlossningen är utstötningensrisken högre än om spiralen sätts in efter sex veckor eller senare (10). Frekvensen utstötningar varierar också med om spiralen är insatt direkt inom 10 minuter (7–15 %) eller efter 10 minuter och upp till 48 timmar efter förlossningen. I det senare fallet rapporteras upp till 37 % utstötning (9).

Inga studier har påträffats som undersökt utstötningensrisken i intervallet tre dygn till fyra veckor efter förlossningen. Vid insättning mer än sex veckor efter förlossning är utstötningensrisken cirka 5 % (9). Risken för utstötning är lägre om spiralen sätts in direkt efter kejsarsnitt än direkt efter vaginal förlossning (11). Graviditetsrisken är låg trots den ökade utstötningensrisken (10).

De som fått kopparspiral insatt inom 48 timmar efter förlossningen har inte ökad förekomst av infektion eller blödning, jämfört med dem som fått spiral efter mer än sex veckor eller inte har någon spiral alls. Perforationsrisken har beskrivits som extremt låg vid insättning inom 48 timmar och lägre än vid insättning efter sex veckor.

Utsättningsrisken för hormonspiral är inte lika väl studerad som för kopparspiral. Chen et al. visar i sin studie att utstötningensrisken för hormonspiral är högre vid insättning inom två dygn efter förlossning jämfört med efter sex veckor, 23,5 % vs. 4,4 % (12).

**Preventivmedel under amning**

Laktationsamenorré ger 98 % skydd mot graviditet under de första sex månaderna efter förlossningen. En studie visar dock att 8 % av de kvinnor som planerade att amma vid hemgång från sjukhuset aldrig började amma, och att 22 %

Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)



slutade amma inom sex veckor (13). Det är därför betydelsefullt att insättning av preventivmedel sker så snart som möjligt efter förlossningen.

## ”Sex veckor efter förlossning kan friska kvinnor som inte ammar börja med kombinerade p-piller”

### Spiral

Intrauterina preventivmedel kan användas under amning, och insättning kan ske direkt efter förlossning eller under amningsperioden. Insättning under amningsperioden är behäftat med större perforationsrisk (14). Frekvensen av rapporterade perforationer är totalt sett mycket låg, 0 till 2,2/1 000 insättningar (14). I en prospektiv studie från Turkiet fann man att insättning 0–3 månader efter förlossning ökade perforationsrisken med OR 11,7 och insättning efter 3–6 månader ökade risken med OR 13,2 (15).

### Hormonella preventivmedel

#### Gestagena metoder

I en systematisk översikt av Kapp et al. från 2010 ingick 43 artiklar. Av dessa var fem randomiserade kontrollerade studier av kvinnor som använde gestagena metoder under amningen, både inom sex veckor respektive sex veckor efter förlossning. I majoriteten av studierna sågs ingen negativ påverkan på barnets tillväxt, hälsa eller utveckling upp till sex års ålder (16). Ingen skillnad kunde ses på amningens kvalitet mellan gestagenbehandlade kvinnor och övriga (16). I en randomiserad studie undersöktes om amningen påverkades vid insättning av gestagenimplantat inom tre dagar efter förlossningen alternativt efter 4–8 veckor. Ingen skillnad kunde påvisas. I samma studie utblev signifikant färre antal kvinnor från insättning av gestagenimplantat inom tre dygn (3 %), jämfört med om insättning skedde efter 4–8 veckor (30 %) (17).

#### Kombinerad hormonell antikonception (CHC)

Teoretiskt kan östrogentillägg under amningen innebära att mjölkproduktionen minskar. Kombinerade hormonella metoder har därför inte rekommenderats till ammande kvinnor. Det vetenskapliga underlaget för dessa rekommendationer är bristfälligt. I en Cochrane-rapport från 2003 uppfyllde endast fem studier inklusionskriterierna, och författarna kunde inte dra några slutsatser beträffande kombinerade hormonella preventivmedels effekt på amning och barn (18). I en översiktsartikel från 2010, avseende kvinnor som använde CHC under amningen, fann man tre randomiserade kontrollerade studier som visade minskad duration av amning och högre frekvens av amningstillägg hos CHC-användare jämfört med hos icke-användare. En multicenterstudie från flera länder visade inte någon skillnad i dessa parametrar. Ingen av studierna visade på några negativa hälsoeffekter hos

barn där modern använt CHC (19). Författarnas konklusion är att det inte går att avgöra om moderns användning av CHC påverkar amningstiden eller barnets hälsa.

Ett flertal studier har visat en ökad risk för trombos under graviditet och puerperium (20). När det är säkert ur trombossynpunkt att börja med CHC efter förlossning diskuteras i en artikel av Jackson (21). I flertalet av de bedömda studierna i artikeln hade trombosrisken i stort sett återgått till normala värden efter sex veckor. Trombosrisken var störst de första tre veckorna efter förlossningen. Slutsatserna i artikeln följer WHO:s rekommendationer. Sex veckor efter förlossning kan friska kvinnor som inte ammar börja med CHC.

**Tabell I. Pearl Index (graviditeter per 100 kvinnoår) för olika metoder vid perfekt användning. Dessutom anges andel graviditeter (%) under första året med olika metoder vid ”typisk” användning såsom estimerats från uppgifter till National Surveillance of Family Growth i USA (modifierat från Trussell, 2011).**

Metod	Pearl Index vid perfekt användning	Andel (%) kvinnor med oplanerad graviditet under första årets användning vid ”typisk” användning
Ingen metod	85	85
Manlig sterilisering	0,10	0,15
Kvinnlig sterilisering	0,5	0,5
Hormonspiral (den större)	0,2	0,2
Kopparspiral (> 300 mm <sup>2</sup> )	0,6	0,8
Kombinerade p-piller	0,3	9
P-plåster	0,3	9
P-ring	0,3	9
P-spruta	0,2	6
P-stav	0,05	0,05
Mellanpiller (gestagen)	0,3	9
Minipiller (gestagen)	1,1	> 9
Pessar och spermie-dödande gel	6	12
Spermicider	18	40
Manlig kondom	2	18
Avbrutet samlag	4	22
Naturlig familjeplanering	3–5	24

### Sterilisering

Sterilisering bör i första hand rekommenderas till kvinnor och män som av olika skäl inte kan eller vill använda reversibla preventivmetoder. Effektiviteten vid kvinnlig sterilisering är jämförbar med användning av LARC. Graviditeter har rapporterats även efter manlig sterilisering men i ytterst låg frekvens.

Sterilisering regleras i steriliseringslagen från 1975. Enligt lagen är sterilisering tillåten för män eller kvinnor som fyllt 25 år och är bosatta i Sverige. Tillstånd från Socialstyrelsen kan ges för den som är mellan 18 och 25 år om särskilda indikationer föreligger. Ingen får steriliseras mot sin vilja. Enligt Socialstyrelsens anvisningar ska den steriliseringsökande underteckna ett speciellt formulär om att han/hon har fått information om övriga preventivmetoder och förstått innebörden av ingreppet. Det ska i informationen framgå att det är ett irreversibelt ingrepp och att ångerreaktioner förekommer. Den läkare eller barnmorska som ger informationen ska också underteckna formuläret. Signerat formulär gäller tillsvidare.

Cirka 3 700 steriliseringar rapporterades till Socialstyrelsens Patientregister under 2012, varav 40 % utgjordes av manlig sterilisering (personlig kommunikation, 22). Siffrorna är inte heltäckande då alla ingrepp inte rapporteras. Den vanligaste metoden för kvinnlig sterilisering är via laparoskopi, följt av hysteroskopisk sterilisering som utgjorde 23 % av ingreppen 2012 (personlig kommunikation, 22). Sterilisering via laparotomi förekommer, men görs framför allt i anslutning till kejsarsnitt. Möjligheterna till sterilisering samt kostnaden för ingreppet för den enskilde varierar mellan landstingen.

Ångerreaktioner förekommer och är vanligare ju yngre kvinnan eller mannen är vid tidpunkten för sterilisering (< 30 år), vid sterilisering efter förlossning eller inom första året efter förlossning (23,24).

## ”Hysteroskopisk sterilisering är en säker och effektiv metod”

### Hysteroskopisk sterilisering

Vid hysteroskopisk sterilisering förs ett fyra centimeter långt implantat in i vardera tubarostium (ägglödarens inmyning i livmoderhålan). Implantatet orsakar en inflammation och efter tre månader tubarocklusion. Preventivmedel behövs under denna tid. Vid okomplicerad insättning görs en kontroll efter tre månader med ultraljud. Vid komplicerad insättning, eller osäkert läge vid ultraljudskontrollen, görs *hysterosalpingo contrast sonography* (HyCoSy), slätröntgen eller hysterosalpingografi (HSG). Hysteroskopisk sterilisering är en säker och effektiv metod. Frekvensen lyckade insättningar är drygt 95 % (25). Den totala graviditetsrisken uppskattas till 0,15 % (26,27). Komplikationer i samband med insättning är bland annat svimning (1,9 %) och perforation av tuban (1–3 %). Utstötning sker i 0,4 % av fallen (26). Hysteroskopisk sterilisering utförs med fördel på vaken patient på mottagningen. Kostnadsanalyser har visat att hysteroskopisk sterilisering utförd på mottagning kostar mindre än laparoskopisk sterilisering (28).

### Laparoskopisk sterilisering

Laparoskopisk sterilisering är ett dagkirurgiskt ingrepp som görs i narkos. Tubarpassagen stoppas med hjälp av diatermi, clips eller ringar. Graviditetsfrekvensen är cirka 0,5 % under det första året efter sterilisering (2). Laparoskopisk sterilise-

ring är associerat med mycket låg morbiditet (1 %) och mortalitet (0,01 %) (25). Till lindriga komplikationer räknas till exempel sårinfektion, hematom och perforation av uterus med manipulator. Bland allvarigare komplikationer är tarm- och kärlskador vanligast. Anestesiorelaterade komplikationer finns också beskrivna.

### Manlig sterilisering

Manlig sterilisering är väl så effektivt, behäftat med färre komplikationer och mindre kostsamt än kvinnlig sterilisering. Vid ingreppet delas sädesledarna, vilket görs polikliniskt under lokalbedövning. Andel män som ger upphov till graviditet första året efter sterilisering är 0,10–0,15 %. De vanligaste anledningarna till graviditet är operativa misstag, oskyddat samlag före 3-månaderskontrollen eller rekanalisering. Komplikationer är bland annat hematom (2 %) och infektioner (0,2–1,5 %). Kronisk skrotal smärta och spermiegranulom är andra sällan förekommande komplikationer (29,30).

### Referenser

1. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012;366:1998–2007.
2. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397–404.
3. Dinger J, Minh TD, Buttmann N, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117:33–40.
4. Peipert JF, Madden T, Allsworth JE, et al. Preventing unintended pregnancies by providing no-cost contraception. *Obstet Gynecol* 2012;120:1291–7.
5. Cameron ST, Glasier A, Chen ZE, et al. Effect of contraception provided at termination of pregnancy and incidence of subsequent termination of pregnancy. *BJOG* 2012;119:1074–80.
6. Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, et al. Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(6):CD001777.
7. Steenland MW, Tepper NK, Curtis KM, et al. Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review. *Contraception* 2011;84:447–64.
8. Labbok MH, Hight-Laukaran V, Peterson AE, et al. Multicenter study of the Lactational Amenorrhea Method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception* 1997;55:327–36.
9. Mwalwanda CS, Black KI. Immediate post-partum initiation of intrauterine contraception and implants: a review of the safety and guidelines for use. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:331–7.
10. Kapp N, Curtis KM. Intrauterine device insertion during the postpartum period: a systematic review. *Contraception* 2009;80:327–36.
11. Lara R, Sanchez RA, Aznar R. Application of intrauterine device through the incision of the cesarean section. *Ginecol Obstet Mex* 1989;57:23–7.
12. Chen BA, Reeves MF, Hayes J, et al. Postplacental or delayed insertion of the levonorgestrel intrauterine device after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:1079–87.
13. Halderman LD, Nelson AL. Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with non-hormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1250–6;discussion 1256–8.
14. Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, et al. Intrauterine contraception: incidence and factors associated with uterine perforation—a population-based study. *Hum Reprod* 2012;27:2658–63.
15. Caliskan E, Ozturk N, Dilbaz BO, et al. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8:150–5.
16. Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 2010;82:17–37.

17. Gurtcheff SE, Turok DK, Stoddard G, et al. Lactogenesis after early postpartum use of the contraceptive implant: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:1114–21.
18. Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD003988.
19. Kapp N, Curtis KM. Combined oral contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 2010;82:10–6.
20. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366–73.
21. Jackson E. Controversies in postpartum contraception: when is it safe to start oral contraceptives after childbirth? *Thromb Res* 2011;127:Suppl3:S35–9.
22. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>
23. Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, et al. Population-based outcomes after 28,246 in-hospital vasectomies and 1,902 vasovasostomies in Western Australia. *BJU Int* 2000;86:1043–9.
24. Hillis SD, Marchbanks PA, Tylor LR, et al. Poststerilization regret: findings from the United States Collaborative Review of Sterilization. *Obstet Gynecol* 1999;93:889–95.
25. Beerthuizen R. State-of-the-art of non-hormonal methods of contraception: V. Female sterilisation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15:124–35.
26. Povedano B, Arjona JE, Velasco E, et al. Complications of hysteroscopic Essure® sterilisation: report on 4306 procedures performed in a single centre. *BJOG* 2012;119:795–9.
27. Cleary TP, Tepper NK, Cwiak C, et al. Pregnancies after hysteroscopic sterilization: a systematic review. *Contraception* 2013;87:539–48.
28. Kraemer DF, Yen PY, Nichols M. An economic comparison of female sterilization of hysteroscopic tubal occlusion with laparoscopic bilateral tubal ligation. *Contraception* 2009;80:254–60.
29. Dohle GR, Diemer T, Kopa Z, et al. European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol* 2012;61:159–63.
30. Michielsens D, Beerthuizen R. State-of-the art of non-hormonal methods of contraception: VI. Male sterilisation. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15:136–49.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Kombinerade hormonella metoder vid olika sjukdomstillstånd

Jan Brynhildsen

## Sammanfattning

- Kvinnor som använder kombinerade p-piller ökar inte mer i vikt än kvinnor utan p-piller.
- Kvinnans vikt spelar sannolikt ingen roll för p-pillers effektivitet.
- Kvinnor som har genomgått fetmakirurgi kan ha ett försämrat upptag i tarmen av perorala hormonella preventivmedel.
- Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) innebär en ökad tromboembolisk risk. Kvinnor med IBD kan ha en ökad risk för VTE vid samtidig användning av kombinerad hormonell antikonception. Ingen påverkan på grundsjukdomen har kunnat observeras.
- Kvinnor med IBD förefaller ha ett adekvat upptag av perorala preventivmedel.
- Migrän med aura innebär en ökad risk för ischemisk stroke, vilken ökar ytterligare vid samtidig användning av kombinerade p-piller.
- Kontinuerlig användning ("långcykelanvändning") av monofasiska kombinerade p-piller har en dokumenterad effekt på menstruell migrän (utan aura).
- Kombinerad hormonell antikonception förefaller inte påverka svårighetsgraden av epilepsi. Gestagener har i okontrollerade studier antytts ha en positiv effekt på epilepsi.
- Reumatoid artrit tycks inte påverkas negativt av kombinerade p-piller.
- En lätt ökad tromboembolisk risk har konstaterats bland kvinnor med reumatoid artrit.
- SLE kan innebära en ökad tromboembolisk risk. Kvinnor med SLE ska undvika användning av kombinerad hormonell antikonception.

## Hjärtinfarkt och ischemisk stroke

En liten riskökning för hjärtinfarkt och stroke har påvisats för kombinerad hormonell antikonception. Vid familjär predisposition, definierat som hjärtinfarkt hos manlig förstagsläkting före 55 års ålder eller kvinnlig dito före 65 års ålder, ses efter justering för multipla riskfaktorer en relativ risk på mellan 1,5 och 1,8 (1). Inga studier har hittats, som vid bedömning av riskernas storlek speciellt tar hänsyn till ärftlighet i kombination med användning av kombinerad hormonell antikonception och andra riskfaktorer. Det beror sannolikt på att tillstånden är ovanliga i dessa åldrar och att riskbilden är multifaktoriell.

För en användare av kombinerad hormonell antikonception innebär ett flertal riskfaktorer, exempelvis ålder, rökning, ärftlighet och reumatoid artrit, små riskökningar för hjärtinfarkt och stroke. Dessa riskfaktorer innebär var för sig

inte kontraindikationer för användning av kombinerade hormonella metoder, men vid förekomst av två eller flera riskfaktorer ökar risken påtagligt (2), varför detta då kan behöva beaktas.

## ”Oro för viktuppgång en vanlig anledning att sluta med preventivmedel”

### Obesitas

Oro för viktuppgång är en vanlig anledning till att kvinnor slutar med sina preventivmedel. I systematiska översikter har dock inget samband mellan olika kombinerade preventivmedelsmetoder och viktuppgång kunnat påvisas (3).

Studier av korrelationen mellan behandling med p-spruta med DMPA (depot medroxiprogesteronacetat) och viktuppgång visar delvis motstridiga resultat. Ett svagt samband finns för en viktuppgång på mindre än 2 kg/år bland DMPA-användare (4). Det saknas säkra data för om användning av hormonella preventivmedel hos feta kvinnor ökar risken för hjärtinfarkt och/eller stroke.

### Hormonella preventivmedels effektivitet vid obesitas

Äldre retrospektiva studier ingav en viss misstanke om att effektiviteten eventuellt kunde vara minskad hos kvinnor med fetma. Nyare prospektiva studier har inte kunnat påvisa ökad ovulations- och graviditetsförekomst hos kvinnor med fetma och samtidig p-pilleranvändning (5). Således kan man anta att effektiviteten av kombinerade p-piller sannolikt är fullgod även hos kvinnor med fetma.

### Hormonella preventivmedel och fetmakirurgi (gastric by pass)

Närmare 10 000 fetmaoperationer gjordes i Sverige under 2011. Av de opererade var 75 % kvinnor med en medianålder på 41 år och den genomsnittliga viktminskningen var 41 kg under det första året efter operationen. Opererade kvinnor rekommenderas att inte bli gravida 12–18 månader efter operation. Få studier finns om preventivmedel till fetmaopererade kvinnor. Äldre studier av liknande, men mer omfattande operationsmetoder, indikerar en risk för ett försämrat läkemedelsupptag vid peroral tillförsel (6).

## Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Förekomsten av VTE hos IBD-patienter (ulcerös kolit och morbus Crohn) varierar mellan 1 och 7,7 %. Jämfört med en frisk population är risken cirka tre gånger så stor (7). Förekomsten av VTE är ökad vid sjukdomsskov och hög sjukdomsaktivitet, men cirka 30 % av fallen uppkommer under lågaktiv sjukdomsfas. Det finns inga studier avseende VTE-risk hos kvinnor med IBD och samtidig användning av kombinerad hormonell antikonception.

Det finns ingen påvisad ökad risk för sjukdomsaktivitet vid samtidig p-pilleranvändning (8). Upptaget av läkemedel verkar vara adekvat även hos dessa patienter (8). Få studier finns.

## ”Det finns få studier om preventivmedel till fetmaopererade kvinnor”

### Migrän

Kriterier för migrändiagnos har tagits fram av International Headache Society (IHS) och kan ses i Tabell I (9). Vanliga indelningar är migrän med eller utan aura, och menstruell migrän.

**Tabell I. Sammanfattning av huvuddragen i definitioner av migrän med och utan aura. Modifierat från IHS (9).**

Migrän UTAN aura	Migrän MED aura
Återkommande huvudvärk (4–72 timmar) med pulserande karaktär, ofta ensidig	Återkommande fokala neurologiska symtom med duration 5–20 minuter
Ljus- och ljudkänslighet	Fokala symtom kan bestå av bortfall/påverkan på syn, känsel eller tal
Försämring vid fysisk aktivitet	Följs av huvudvärk (som vid migrän utan aura)

Det är viktigt i en rådgivningssituation att försöka fastslå om det verkligen är migrän kvinnan lider av eller om det är annan huvudvärk, då detta kan få konsekvenser för handläggningen.

Migrän drabbar framför allt kvinnor och främst under den fertila delen av livet (cirka 20 %) (10). P-piller kan inducera migrän, förvärra, förbättra eller ändra karaktären på migränattackerna, eller inte påverka migrän alls. Cirka 18–50 % av alla kvinnor med migrän som använder p-piller rapporterar en försämring. Förbättring har rapporterats av 3–35 % och ingen påverkan av 39–65 % (11).

Nyligen har en studie bekräftat en ökad risk för stroke bland användare av kombinerade p-piller (12). Risken för att drabbas av stroke för en användare av kombinerade p-piller med migrän, har i olika studier rapporterats vara 2 till 14 gånger högre än för en icke-användare med migrän (13).

En metaanalys baserad på nio studier fastslog en relativ riskökning på 3,6 för ischemisk stroke för kvinnor med migrän med aura jämfört med personer utan migrän. Om kvinnan med migrän dessutom använde kombinerad hormonell antikonception, ökade den relativa risken till 7,0 (1,5–32,7) (13). Risken ökade ytterligare vid flera riskfaktorer, som rökning och hög ålder.

Till kvinnor med migrän med aura/fokala symtom bör kombinerade hormonella preventivmedel anses som kontraindicerade. Migrän utan aura har däremot ingen säker koppling till ökad risk för stroke, och kombinerade hormonella preventivmedel kan rekommenderas (13).

Menstruell migrän definieras som migränattacker som uppkommer från två dagar före till tre dagar efter blödningsstart. Menstruell migrän är definitionsmässigt utan aura (9) och innebär i sig inget hinder för användning av hormonell antikonception.

Bland p-pilleranvändare med kvarstående migränbesvär uppträder migränattackerna oftast under den tablettfria veckan. Genom att tillföra östrogen under den perimenstruella perioden – enklast genom att inte göra något tablettupphåll – kan man minska frekvensen och svårighetsgraden av migränattacker högst avsevärt (14).

Även gestagena metoder kan minska förekomsten av migränattacker och minska symtomens svårighetsgrad.

### Epilepsi

Epilepsi är ett vanligt tillstånd, även bland unga fertila kvinnor. Livstidsprevalensen i västvärlden är cirka 5,8/1 000, och 4,9/1 000 har beräknats ha aktiv epilepsi.

Progesteron har inhiberande effekter på CNS. Små studier utan kontroller har visat positiva resultat av gestagenterapi på förekomsten av epileptiska kramper, men inga kontrollerade studier har genomförts. För kombinerade hormonella preventivmedelsmetoder kan det antas att östrogenets excitatoriska effekter och gestagenernas dämpande verkan sannolikt till viss del tar ut varandra (15).

Ett stort antal anti-epileptiska läkemedel finns och en ständig utveckling pågår. Interaktioner mellan anti-epileptika och hormonell antikonception är välkända. Anti-epileptika har också andra användningsområden inom till exempel psykiatri och smärtbehandling. Se behandlingsrekommendationen samt separat bakgrundsdocument om Läkemedelsinteraktioner.

### Reumatisk sjukdom (SLE och RA)

För flertalet reumatiska sjukdomar saknas studier av hur hormonell antikonception kan påverka. Vissa reumatiska, autoimmuna sjukdomar kan innebära en ökad tromboembolisk risk. Ingen studie har kunnat påvisa någon negativ effekt på sjukdomsförloppet av reumatoid artrit (RA) vid användning av kombinerade hormonella metoder. Vissa studieresultat indikerar möjliga positiva effekter men inga slutsatser kan dras (16).

Studier har indikerat en ökad VTE-risk bland patienter med RA, men konklusionerna har varit försiktiga då data varit baserade på få fall eller på hospitaliserade patienter. En nyligen publicerad svensk studie (17) pekar likaså på en viss ökning av trombosrisk; RR 1,6 (1,1–2,5).

Många kvinnor med systemiska lupus erythematosus (SLE) har antifosfolipidantikroppar och de har en ökad risk för VTE (18). Användning av kombinerade hormonella metoder vid SLE kan innebära en ökad tromboembolisk risk och försämring av sjukdomen. Inga negativa effekter på grundsjukdomen har kunnat visas för gestagena metoder.

## ”Alla moderna preventivmetoder kan användas vid okomplicerad diabetes hos unga kvinnor”

### Diabetes mellitus

Hormonella preventivmedel har mycket begränsad inverkan på kolhydratmetabolismen hos kvinnor som inte har diabetes (19). Alla moderna högeffektiva preventivmetoder kan användas vid okomplicerad diabetes hos unga kvinnor (< 35 år), som saknar andra riskfaktorer.

Diabetes mellitus är associerat med en ökad risk för arteriell hjärt-kärlsjukdom. Diabetespatienter som röker, har andra riskfaktorer eller vaskulära komplikationer eller är äldre än 35 år bör inte använda kombinerande hormonella metoder (20,21). Gestagena metoder och icke-hormonella metoder kan användas.

### Referenser

- Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2007;96:1-7.
- Boer JM, Feskens EJ, Verschuren WM, et al. The joint impact of family history of myocardial infarction and other risk factors on 12-year coronary heart disease mortality. *Epidemiology* 1999;10:767-70.
- Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD008452.
- Bonny AE, Harkness LS, Cromer BA. Depot medroxyprogesterone acetate: implications for weight status and bone mineral density in the adolescent female. *Adolesc Med Clin* 2005;16:569-84.
- Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, et al. Ovarian suppression in normal-weight and obese women during oral contraceptive use: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:275-83.
- Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, et al. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception*. 2010;82:86-94.
- Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-86.
- Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, et al. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception* 2010;82:72-85.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9-160.
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57.
- Sacco S, Ricci S, Degan D, et al. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain* 2012;13:177-89.
- Lidegaard Ö, Lökkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.
- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2006;21:573-8.
- Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008;17:151-9.
- Farr SL, Folger SG, Paulen ME, et al. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception* 2010;82:64-71.
- Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA* 2012;308:1350-6.
- Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;114:341-53.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD006133. doi: 10.1002/14651858.CD006133.pub4.
- Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;3:CD003990. doi: 10.1002/14651858.CD003990.pub4.
- Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:67-76.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Kombinerad hormonell antikonception och risken för venös tromboembolism

Ian Milsom, Helle Kieler

## Sammanfattning

Venös tromboembolism (VTE) är den vanligaste allvarliga komplikationen vid användning av kombinerad hormonell antikonception. Nyare data talar för att VTE är vanligare hos kvinnor som inte använder kombinerad hormonell antikonception än man tidigare har beräknat. Incidensen beräknas vara 2 per 10 000 kvinnor och år. Det finns ett mycket stort antal studier som har analyserat den relativa risken för VTE i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception och risker på mellan 2 och 10 har rapporterats. Det finns också ett flertal studier som har visat på skillnader i risk för VTE beroende på gestageninnehållet, med störst risk för preparat med nyare gestagener. Risken för VTE är störst för nya användare under det första året och allra störst under de första tre månaderna. Efter ett uppehåll återkommer den förhöjda risken vid nystart. Det finns inget som talar för en ökad risk för VTE i samband med användning av de rena gestagenpreparaten, möjligen med undantag för depotinjektionspreparat.

Det finns både ärftliga och förvärvade riskfaktorer för VTE som kan förstärka varandra på olika sätt, och som är viktiga att ta hänsyn till vid förskrivning av kombinerad hormonell antikonception. I klinisk praxis rekommenderas inte screening för biokemiska förändringar, till exempel blodprov för koagulationsrubbingar, då det inte har visats vara effektivt. För att identifiera kvinnor med ärftlig benägenhet för venös blodpropp, rekommenderas istället att inhämta information om tidigare blodproppsförekomst hos förälder eller syskon.

## Inledning

Kombinerade p-piller introducerades under 1960-talet. Redan efter några år observerades och rapporterades om en ökad förekomst av venös tromboembolism (VTE) hos kvinnor som använde p-piller. Hormoninnehållet i de första p-pillren var avsevärt mycket högre än i dagens p-piller och studier har visat att det är större risk att insjukna med VTE vid intag av p-piller med hög östrogendos. Med anledning av bland annat dessa fynd minskades östrogeninnehållet i kombinerade p-piller med en reducerad riskökning för VTE som följd.

Venös tromboembolism är den vanligaste allvarliga komplikationen i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception. En stor del av arbetet i samband med preventivmedelsrådgivning är inriktad på att identifiera riskfaktorer för VTE. Det finns många orsaker till VTE där både ärftliga och förvärvade riskfaktorer kan förstärka varandra på olika sätt (1). Mer än hälften av dem som får trombos har flera riskfaktorer. En översikt över kända riskfaktorer för VTE visas i Tabell I.

Även om det är ovanligt med VTE i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception, är användning av dessa preparat den vanligaste enskilda riskfaktorn för VTE bland kvinnor i åldern 15 till 44 år (2). Incidensen av VTE hos kvinnor som inte använder p-piller har under många år angivits vara 1 per 10 000 kvinnor och år. Senare data talar för att incidensen av VTE hos kvinnor som inte använder kombinerad hormonell antikonception kan vara något högre och har nu beräknats till 2 per 10 000 kvinnor och år (3–5).

## ”Mer än hälften av dem som får trombos har flera riskfaktorer”

Förklaringen till den högre incidensen i de senare studierna beror sannolikt mest på bättre diagnostik av främst djup ventrombos. Incidensen av VTE i samband med kombinerad hormonell antikonception (Tabell II) har i de senaste kohortstudierna rapporterats till mellan 5 och 12 per 10 000 kvinnor och år (5–8). När risk för VTE i samband med användning av kombinerad hormonell antikonception har beräknats i jämförelse med icke-användning, har riskestimat mellan 2 och 10 rapporterats (5–8). Det finns endast ett fåtal studier som har undersökt sambandet mellan rena gestagenpreparat och risk för VTE och de har gett något olika resultat (9–10). Resultaten från de senaste studierna visar ingen generell ökad risk för VTE med gestagenpreparat, dock med undantag för depotinjektionspreparat, där studier som specifikt har analyserat dessa redovisar mer än fördubblade riskestimat (9–10).

I Sverige används olika typer av kombinerad hormonell antikonception av drygt 300 000 kvinnor (se bakgrundsdokument ”Preventivmedelsanvändning i Sverige”), vilket innebär att cirka 180–280 kvinnor per år som använder dessa preparat diagnosticeras med VTE. Risken för VTE i samband med kombinerad hormonell antikonception tycks vara högst bland förstagångsanvändare (13). Mellan 1990 och 1999 rapporterades 28 dödsfall i Sverige på grund av VTE i samband med p-pilleranvändning, vilket motsvarar 7,5 dödsfall i VTE per en miljon användare och år (14).

## Risker vid olika typer av kombinerade p-piller

För att försöka minska risken för VTE har östrogendosen i kombinerade p-piller successivt sänkts, från cirka 150 mikrogram etinylestradiol i de tidigaste preparaten till 20–30 mikrogram i de preparat som finns idag. Parallellt med östrogenreduktionen har nya gestagener introducerats. I de första kombinerade p-pillren ingick noretisteron eller lynestrenol (”första generationen”) och på 1970-talet kom le-

vonorgestrel, norgestrel och norgestrion ("andra generationen"). För att minska de androgena sidoeffekterna introducerades i början av 1980-talet desogestrel och gestoden ("tredje generationen"). Flera gestagener med låg androgen effekt, såsom cyproteronacetat, drospironon, dienogest och klormadinon har tillkommit.

I mitten av 1990-talet publicerades flera studier som indikerade att det kunde finnas olikstora riskökningar för VTE med olika lågdoserade p-piller beroende på gestageninnehåll. Flera epidemiologiska studier (Figur 1a och 1b) visade på en nästan dubblerad risk för VTE hos användare av lågdoserade p-piller med desogestrel eller gestoden, i jämfö-

relse med användare av monofasiska p-piller innehållande levonorgestrel (15–18). Även senare studier (6–8) har indikerat en ökad risk för VTE med p-piller som innehåller drospironon, medan andra studier inte har kunnat visa detta (3,19) (Figur 2). Det har också rapporterats ökade risker för VTE i samband med användning av p-plåster och p-ring när dessa har jämförts med p-piller innehållande levonorgestrel (20). P-piller som innehåller estradiol i stället för etinylestradiol har nyligen introducerats och hur dessa påverkar risken för VTE är därför ännu okänt.

**Tabell I. Exempel på svaga, måttliga och starka riskfaktorer för VTE som bör beaktas vid förskrivning av kombinerad hormonell antikonception. Samtidig förekomst av flera riskfaktorer innebär högre risk för VTE.**

Förvärvade riskfaktorer	Ärftliga och övriga riskfaktorer
<b>Sjukdomar</b>	
Tidigare VTE***	Antitrombin brist***
Hereditet för VTE**	Faktor V Leiden mutation***
Antifosfolipidsyndrom/SLE***	APC-resistens utan faktor V Leiden***
Pågående malign sjukdom***	Höga nivåer av faktor VIII***
Hjärtsvikt***	Protein C brist***
Fetma**	Protein S brist**
Nyligen genomgången hjärtinfarkt**	Protrombin 20210A mutation***
HIV**1	Svår hyperhomocysteinemi***
Kronisk inflammatorisk sjukdom*	
Kronisk obstruktiv lungsjukdom*	
Kronisk leversjukdom*	
Tidigare stroke*	
<b>Läkemedel</b>	
Antipsykotika*	
<b>Övrigt</b>	
Hög ålder (mer än dubbelt så hög risk hos kvinnor > 45 jämfört med kvinnor 20–44)**	
Rökning*	
Immobilisering***	
Flygresa > 8 tim**	

\*Svag riskfaktor (relativ risk < 2); \*\*Måttlig riskfaktor (relativ risk 2–4); \*\*\*Stark riskfaktor (relativ risk > 4).

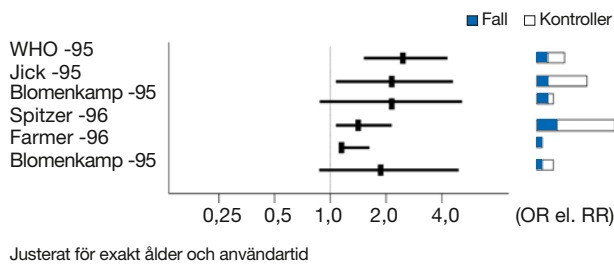
<sup>1</sup> Se referens 32.

**Tabell II. Incidens av VTE (3–8,11–12).**

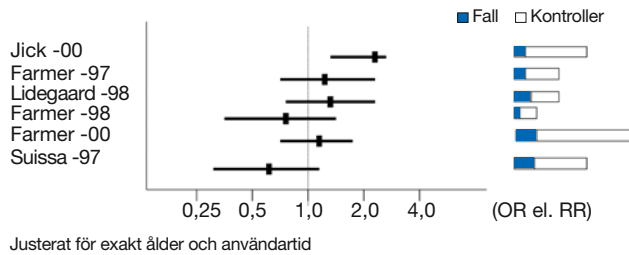
Population	Tidigare citerad incidens (per 10 000 och år)	Reviderad incidens enligt nyare studier (per 10 000 och år)
Kvinnor som inte är gravida och inte använder kombinerad hormonell antikonception	0,5–1	2
Kvinnor som använder kombinerad hormonell antikonception	2–4	5–12
Gravida kvinnor	6	10–30
Kvinnor i puerperiet (≤ 12 veckor efter förlossning)	–	50–100



**Figur 1a. Den relativa risken (RR) eller odds ratio (OR) för venös tromboembolism för 3:e jämfört med 2:a generationens p-piller.**



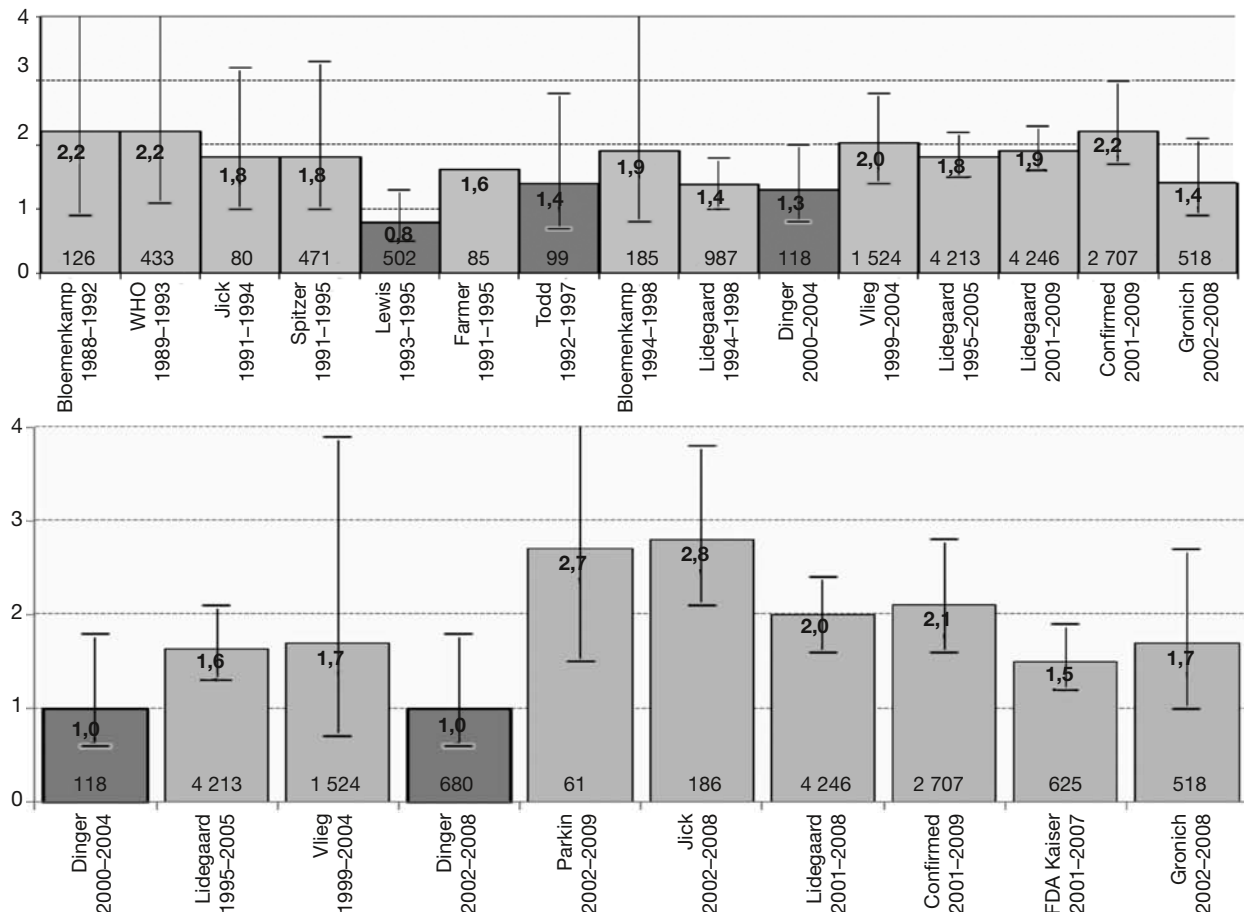
**Figur 1b. Den relativa risken (RR) eller odds ratio (OR) för venös tromboembolism för 3:e jämfört med 2:a generationens p-piller.**



### Sambandet mellan risk för VTE och typ av gestagen

De senaste två decennierna har p-piller med gestagener som har en mindre androgen profil introducerats. De första studierna (15–18) som visade att risken att insjukna i VTE beror på vilken typ av gestagen som ingår, trots samma östrogendos, publicerades i slutet av 1990-talet. Den samlade erfarenheten från ett stort antal observationella studier är att det är den totala östrogeneffekten som är avgörande för ett kombinerat p-pillers trombogenicitet. Gestagener har visats ha olika antiöstrogeneffekt och den totala östrogeniciteten i ett kombinerat preparat påverkas således av vilken typ av gestagen som ingår. Kombinerade p-piller med gestagener som tillhör den tredje generationen och preparat innehållande drospirenon har visats ha en högre östrogenicitet än p-piller som innehåller noretisteron och levonorgestrel (21). Kombinerade p-piller med gestagener som har låg antiöstrogen effekt bör därför i teorin, och som det har redovisats i de flesta studierna, innebära en högre risk för VTE än andra p-piller (5–8).

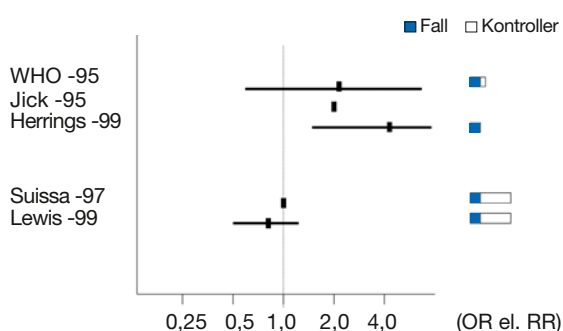
**Figur 2. Den relativa risken för venös tromboembolism (VTE) hos kvinnor som använder p-piller med desogestrel/gestoden (övre bilden) eller drospirenon (nedre bilden), jämfört med kvinnor som använder ett monofasiskt p-piller som innehåller levonorgestrel (95 % konfidensintervall) (7).**



## Förstagångsanvändare

Risken för att få VTE är högst hos nya användare (Figur 3) under det första året och allra högst under de första tre månaderna (13). Venös tromboembolism är en multifaktoriell sjukdom, där flera faktorer oftast samverkar för att utlösa blodproppen (1). En del av förklaringen till den förhöjda risken hos förstagångsanvändare är att det bland dessa kan finnas kvinnor som redan har en ökad risk för VTE. När dessa kvinnor börjar med p-piller kan en trombos därför utvecklas snabbt. Ärftliga rubbningar i koagulationssystemet, som bärarskap av faktor V Leiden och protrombinmutationen, är vanligare hos de som får trombos i början av p-pilleranvändning (13).

**Figur 3. Den relativa risken (RR) eller odds ratio (OR) för venös tromboembolism för 3:e jämfört med 2:a generationens p-piller (förstagångsanvändare).**



Justerat för exakt ålder och användartid

## Risikfaktorer

Det finns både ärftliga och förvärvade riskfaktorer för VTE som kan förstärka varandra på olika sätt, och som är viktiga att ta hänsyn till vid förskrivning av kombinerad hormonell antikonception. En förteckning över kända riskfaktorer finns i Tabell I.

### Ärftliga riskfaktorer

Förekomsten av VTE i släkten är trefaldigt ökad hos kvinnor som fått trombos jämfört med hos kvinnor som inte fått trombos (22). Ärftliga koagulationsrubbningar (se Tabell I), så kallade trombofilier, förekommer i ökad utsträckning vid positiv familjeanamnes. Det finns geografiska skillnader när det gäller förekomsten av trombofilier, där bärarskap av faktor V Leiden-mutationen är vanligare i norra Europa än i Afrika och Asien. Den vanligaste trombofilin i Sverige är faktor V Leiden-mutationen som förekommer hos 7–11 % och ger så kallad APC-resistens. I en svensk studie förekom APC-resistens hos 30 % av de p-pilleranvändare som fått trombos (23). Endast ett fåtal studier har analyserat risken för VTE i samband med användning av p-piller bland kvinnor med trombofil (24). Det är inte klarlagt hur hög risken för VTE är hos kvinnor med faktor V Leiden-mutationen som använder kombinerade p-piller. Relativa risker på mellan 6 och 129 i jämförelse med icke-användare och icke-bärare har rapporterats. I en metaanalys beräknades risken vara

17 gånger högre (24). En stark ärftlig riskfaktor för VTE är om en förälder eller ett syskon har fått VTE före 60 års ålder. Enligt gällande rekommendationer ska kombinerade hormonella preventivmedelsmetoder inte förskrivas till kvinnor som har en förstagradssläkting med trombos. Detta gäller även om en utredning inte har kunnat påvisa någon trombofil hos kvinnan.

## ”Risken för VTE högst hos nya användare under första året”

### Förvärvade riskfaktorer

#### Ålder och tidigare VTE

Ålder är en viktig riskfaktor för venös trombos. Även om effekten av andra riskfaktorer förefaller vara oberoende av ålder, måste skillnaderna i absoluta risker mellan unga och de som är något äldre beaktas vid förskrivning av hormonell antikonception (25–26). Risken för recidiv är högst första året efter avslutad antikoagulationsbehandling och efter fem år har mellan 20 och 25 % fått ett recidiv (27). På grund av den höga förekomsten av recidiv bör kombinerad hormonell antikonception inte förskrivas till kvinnor med tidigare blodpropp.

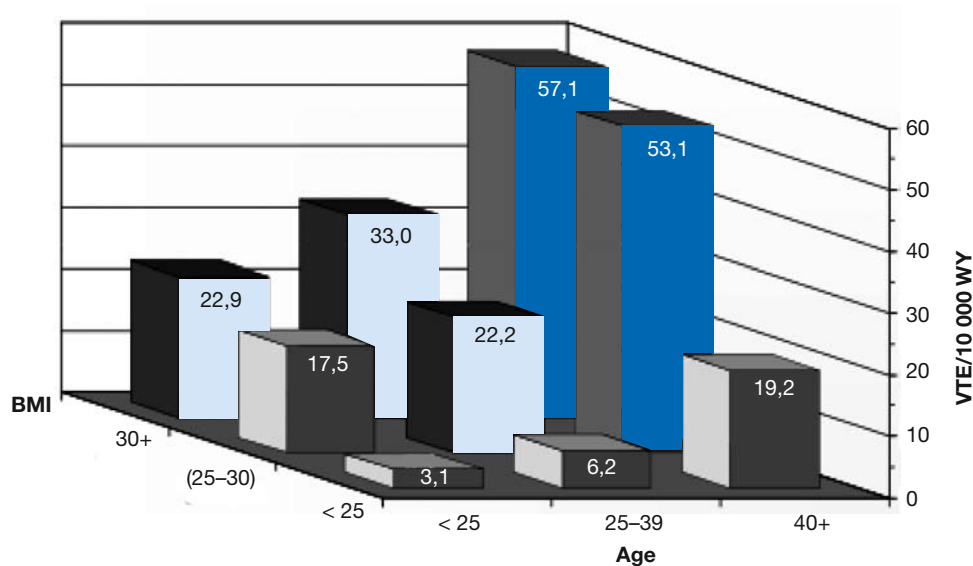
#### Övervikt och fetma

Övervikt och fetma är svaga till måttliga riskfaktorer för VTE (25–26) och p-pilleranvändare med uttalad fetma (BMI > 35) löper tre gånger ökad risk för VTE jämfört med p-pilleranvändare som är normalviktiga.

Fetma, definierat som BMI > 30, innebär en välkänd och säkerställd riskökning för VTE (7–10). Riskökningen är cirka 2–3 gånger jämfört med normalviktiga. Riskökningen är sannolikt än större vid BMI > 40. Olika studier har visat på en relativ risk mellan 10 och 24 för kvinnor med fetma och samtidig användning av kombinerade metoder (7–10) (Tabell I). Utöver detta kan också åldern ha betydelse, se Figur 4 (28).

#### Immobilisering

Vid immobilisering, till exempel långvarigt sängliggande eller gipsning, ökar risken för VTE. Sängläge och mindre trauma är svaga riskfaktorer, medan det för gipsning i samband med operation har rapporterats en 50-faldig förhöjd risk för venös trombos hos premenopausala kvinnor (26). Trombosprofylax minskar trombosfrekvensen, men det saknas studier där man specifikt har studerat p-pilleranvändare. Långa flygresor, > 8 timmar, är en svag till måttlig riskfaktor för VTE (29). Det finns inga belägg för att generellt rekommendera antikoagulantia vid flygresor till friska kvinnor som använder hormonell antikonception och än mindre finns det belägg för att antikonception ska sättas ut.

**Figur 4. Sammanvägning av VTE-risk, ålder och BMI hos p-pilleranvändare. Bild från Rabe et al. (28).**


### Kirurgi

Risken för VTE i samband med kirurgi är ökad och hos premenopausala kvinnor är risken cirka fem gånger förhöjd (26). Operationstidens längd och hur komplicerad operationen är har stor betydelse. Ingrepp på nedre extremiteten medför hög trombosrisk. Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin i samband med operation gör att risken för blodpropp minskar. Trombosprofylax i samband med kirurgi rekommenderas, oavsett ålder, när det finns annan samtidig riskfaktor, som t ex p-piller. Vid många sjukhus rekommenderas också att p-piller ska sättas ut inför elektiva operationer, men det saknas studier om konsekvenserna av sådana rekommendationer.

## ”Ingrepp på nedre extremiteten medför hög trombosrisk”

### Inför förskrivning av kombinerad hormonell antikonception

De många potentiella riskfaktorerna för VTE gör det svårt att bedöma vilka kvinnor som tillhör en riskgrupp och därför bör rekommenderas annat preventivmedel än kombinerad hormonell antikonception. På grund av den låga absoluta risken för VTE anses inte screening för biokemiska förändringar vara kostnadseffektivt (30). För att identifiera kvinnor med ärftlig benägenhet för venös blodpropp rekommenderas istället att inhämta information om tidigare blodpropp hos förälder eller syskon. I en stor fall-kontrollstudie från Sverige hade kvinnor som använt p-piller och som själva hade uppgivit ärftlighet för venös trombos en 15-faldig förhöjd risk för blodpropp, jämfört med icke-användare utan förstagsläktingar med trombos (31). Studien visade dock att bland

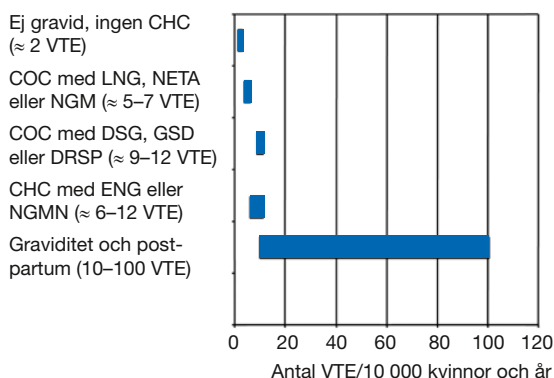
kvinnorna som uppgivit ärftlighet var det bara 28 % som bar på faktor V Leiden eller protrombinmutationen. Omvänt var det 17 % av kvinnorna som visade sig vara bärare av faktor V Leiden eller protrombinmutationen trots att de inte hade syskon eller förälder med blodpropp. Hos kvinnorna som fick VTE var familjehistoria som screeninginstrument för upptäckt av bärarskap av faktor V Leiden eller protrombinmutationen således ett ganska okänsligt, men rimligt specifikt instrument, med en sensitivitet på 30 % och specificitet på 75 %.

### Risicanalys

Det finns övertygande evidens avseende effektiviteten av kombinerad hormonell antikonception för att förhindra oönskad graviditet, men det finns inga belägg för någon skillnad i effektivitet mellan olika typer av kombinerad hormonell antikonception. Epidemiologiska studier har visat att kombinerad hormonell antikonception minskar risken för endometrie- och ovarialcancer utan att demonstrera någon skillnad mellan preparaten. Långtidsstudier har även visat en sänkning av mortaliteten hos p-pilleranvändare jämfört med icke-användare. Kombinerad hormonell antikonception har andra fördelar utöver att förhindra oönskad graviditet, som bättre cykelkontroll, minskad risk för äggstockscystor, dysmenorré och salpingit och förbättring av symtom i samband med endometrios och akne. Det saknas jämförande studier mellan olika produkter när det gäller eventuella skillnader i tolerans och effekt avseende dessa andra fördelar.

Baserat på tillgängliga data (5-8) som har samlats in under ett antal år finns evidens för en liten skillnad i risk för VTE beroende på gestageninnehållet i kombinerad hormonell antikonception (sammanfattad i Figur 5). För kvinnor med låg risk för blodpropp bedöms fördelarna med kombinerad hormonell antikonception överväga risken för trombos.

**Figur 5. Grafisk beskrivning av risken för VTE (3–8, 11–12).**



**Förkortningar**

CHC = kombinerad hormonell antikonception  
 VTE = venös tromboembolism  
 COC = kombinerade p-piller  
 LNG = levonorgestrel  
 NETA = noretisteron  
 NGM = norgestimant  
 DSG = desogestrel  
 GSD = gestoden  
 DRSP = drospirenon  
 ENG = etonogestrel  
 NGMN = norelgestromin.

**Referenser**

- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167–73.
- Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:674–81.
- Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women years of observation. *Contraception* 2007;75:34–54.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001–9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- EMA: PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/10/news\\_detail\\_001916.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001916.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). (Published 14/10 2013).
- Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011;127Suppl 3:S30–4.
- Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, et al. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769–78.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298 doi: 10.1136/bmj.f5298.
- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944 doi: 10.1136/bmj.e4944.
- Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011;117:691–703.

- Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety* 2012;35:191–205.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160:49–52.
- Samuelsson EH, Hedenmalm K, Persson I. Mortality from venous thromboembolism in young Swedish women and its relation to pregnancy and use of oral contraceptives – an approach to specifying rates. *Eur J Epidemiol* 2005;20:509–16.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575–82.
- Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589–93.
- Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83–8.
- Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83–8.
- Dinger J, Assmann A, Möhner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: Results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:123–9.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study Denmark 2001–10. *BMJ* 2012;344:e2990. doi: 10.1136/bmj.e2990.
- Odland V, Milsom I, Persson I, et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:482–90.
- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003;163:1105–9.
- Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:210–3.
- Dayan N, Holcroft CA, Tagalakis V. The risk of venous thrombosis, including cerebral vein thrombosis among women with thrombophilia and oral contraceptive use: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:E141–52.
- Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:265–74.
- Bergendal A, Bremme K, Hedenmalm K, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pre- and postmenopausal women. *Thromb Res* 2012;130:596–601.
- Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep venous thrombosis. *Arch Int Med* 2000;160:769–74.
- Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, et al. *J Reproduktionsmed Endokrinol. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 2011;8(Sonderheft 1):178–218.
- Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related thrombosis. *Br J Haematol* 2011;152:31–4.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Br J Haematol* 2005;131:80–90.
- Sonnevi K, Bergendal A, Adami J, et al. Self-reported family history in estimating the risk of hormone, surgery and cast related VTE in women. *Thromb Res.* 2013;132:164–9. doi: 10.1016/j.thromres.2013.06.003. Epub 2013 Jun 22.
- Rasmussen LD, Dybdal M, Gerstoft J, et al. HIV and risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide population-based cohort study. *HIV Med* 2011;12:202–10.

# Gestagena metoder

Lena Marions

## Sammanfattning

Gestagena preventivmedel i form av minipiller har funnits på marknaden i cirka 40 år. De utvecklades i syfte att framställa ett alternativ till kvinnor som inte kunde använda östrogeninnehållande preventivmedel på grund av risk för djup ventrombos.

Gestagena preventivmetoder finns som tabletter, injektioner, implantat och spiral. Verkningsmekanismen är beroende av typ av gestagen, dos samt administreringsätt. De påverkar sekretionen i slida, livmoder och äggledare så att transporten av spermier försvåras. Vid högre doser hämmas ägglossningen. Metoderna indelas i låg-, mellan- eller högdoserade beroende av effekten på ägglossningen.

De gestagena metoderna kan användas av kvinnor med kontraindikationer som risk för venös eller arteriell kärlsjukdom. Man rekommenderar dock inte användning av p-spruta om kvinnan har flera riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

Oregelbundna blödningar är den vanligaste orsaken till att kvinnor byter preventivmetod. Det saknas idag en effektiv metod som långvarigt återställer ett normalt blödningsmönster.

Höga doser gestagen har en ogynnsam effekt på benmassa, men det saknas evidens för att detta medför en riskökning för frakturer. Högdoserade gestagenpreparat är därför inte en förstahandsmetod till unga kvinnor som inte uppnått full benmassa.

## Inledning

Minipiller enbart innehållande gestagen introducerades 1973, som ett alternativ till högdoserade kombinerade p-piller. Syftet var att minska de oönskade negativa effekter som östrogenkomponenten medförde, som till exempel venös tromboembolism (VTE).

Gestagenerna är derivat av något av steroidhormonerna testosteron, progesteron eller spironolakton. De mest använda gestagenerna i preventivmedel har sitt ursprung i testosteron eller 17-hydroxyprogesteron. Det först använda gestagenet, noretisteron, syntetiserades redan på 1950-talet och ytterligare utveckling har senare resulterat i bland annat levonorgestrel. Gestagenerna utövar sin effekt genom att interagera med progesteronreceptorn, östrogenreceptorn, androgenreceptorn, glukokortikoidreceptorn och mineralokortikoidreceptorn. Stimulerande effekt på till exempel androgenreceptorn kan innebära biverkningar som akne och dyslipidemi. På senare tid har man utvecklat produkter med högre affinitet till progesteronreceptorn och lägre affinitet till androgenreceptorn. Syftet är att så specifikt som möjligt uppnå en ovulationshämning och/eller en endometriepåverkan, som effektivt kan förhindra graviditet utan att samtidigt påverka lipid- och kolhydratmetabolismen.

Gestagen medför i allmänhet inga negativa effekter på hemostatiska faktorer och kan därför användas av kvinnor som löper en ökad risk för VTE.

## ”Det finns ingen kontraindikation för användning av minipiller”

### Verkningsmekanism

Generellt påverkas hypofys-hypotalamusaxeln av gestagen och därmed även utsöndringen av hormonerna GnRH, FSH och LH, vilka i sin tur påverkar funktionen i äggstockarna. I vilken utsträckning denna påverkan sker är beroende av gestagentypp, dos samt administreringsätt. Det finns också individuella variationer i effekter.

Gemensamt för alla gestagener är att sekretionen i cervix, endometrium och tubor förändras, vilket medför att cervixsekretet blir tjockt och ogenomträngligt för spermier, samt att implantationen i endometriet försvåras. Passagen i äggledarna påverkas sannolikt också. Till detta kommer effekten på follikelutvecklingen i äggstockarna och därmed östrogenproduktionen, som varierar mellan metoderna. Verkningsmekanismen av gestagen som tillförs direkt till endometriet är dock uteslutande en lokal effekt på slemhinnan och östrogenkoncentrationen i cirkulationen är helt oförändrad (1).

Med avseende på hur effektivt follikelutvecklingen hämmas brukar man indela metoderna i låg-, mellan- eller högdoserade gestagenmetoder. Lågdosmetoder förhindrar huvudsakligen spermietransporten, medan mellan- och högdoserade metoder huvudsakligen verkar genom ovulationshämning.

### Lågdoserade gestagenmetoder

#### Minipiller

De två minipiller som finns på marknaden idag innehåller antingen 0,35 mg noretisteron (NET) eller 0,5 mg lynestrenol (LYN). Den viktigaste verkningsmekanismen är påverkan på sekretet som uppkommer efter ett par timmar (2), men som försvinner efter cirka 27 timmar. Det kräver att användaren måste ta sina tabletter regelbundet och metodens säkerhet minskar om intervallet mellan tablettintagen är längre än 27 timmar. Risken för ektopisk graviditet har visats vara ökad för minipilleranvändare (3).

Ovulationen hämmas fullständigt hos cirka 20 % av användarna, men hos ytterligare cirka 40 % påverkas follikeltillväxten. Knappt hälften uppvisar helt oförändrad ovulation (4). Det finns ingen kontraindikation för användning av minipiller.

### Hormonspiral

Hormonspiral är den gestagena metod som medför den allra lägsta serumkoncentrationsnivån av det tillförda hormonet. Det finns två hormonspiraler på marknaden, en för fem års användning och en mindre med lägre dos som är godkänd för tre års användning. Spiraler utövar sin effekt genom en hög lokal levonorgestrelkoncentration som påverkar sekretet i såväl vagina som i uterus. Endometriet blir tunt och atrofiskt, vilket medför reducerad menstruationsblödning och ibland även amenorré. Denna påverkan har visats skydda mot infektion (5) och även endometriehyperplasi (6). Ovarialfunktionen kvarstår hos de flesta användarna av hormonspiral. Risken för graviditet är låg, närmast att jämföra med sterilisering.

Hormonspiralanvändare får generellt en minskad blödning och ungefär 30 % av alla kvinnor som använder den större spiralen är helt blödningsfria efter fem års användning (7). Den mindre spiralen har liknande blödningsmönster, men färre kvinnor får amenorré (8).

### Mellandoserade gestagenmetoder

#### Mellanpiller

De mellandoserade gestagenpiller som är godkända innehåller 75 µg desogestrel (DSG) och hämmar ovulation hos 97 % av användarna. Därigenom är kravet på exakt tablettintag lägre än för minipiller och säkerheten kan bibehållas även om intervallet mellan tabletterna vid något tillfälle skulle uppgå till 36 timmar, alltså samma som för kombinerade p-piller. Tabletterna tas kontinuerligt utan några hormonfria intervall. En studie beräknade att det tog i medeltal 17 dagar innan ovulationen återkom efter avslutande av användning av mellanpiller och att den tidigaste ovulationen inträffade redan efter sju dagar (9).

#### Implantat

Det implantat som marknadsförs i Sverige består av en fyra centimeter lång stav som innehåller 68 mg etonogestrel (ENG). Maximal serumkoncentration uppnås snabbt efter insättningen och efter cirka ett dygn nås nivåer tillräckliga för ovulationshämmning. Efter detta sjunker koncentrationen av ENG och efter första året ligger medelkoncentrationen i serum på cirka 200 pg/mL. Efter de tre år som staven har som godkänd användningstid sjunker koncentrationen till cirka 150 pg/mL (10). För att hämma ovulationen krävs cirka 90 pg/mL, vilket gör implantatet till en mycket effektiv metod. Redan cirka sex dagar efter att staven tagits ut är

ENG-koncentrationerna omätbara (11). Ovulationen återkommer inom tre veckor hos 94 % av användarna (12).

En utveckling av tidigare implantat har bland annat medfört att den nya staven innehåller bariumsulfat, synligt vid röntgenundersökning, vilket gör det enklare i de fall där staven är svår att återfinna vid uttag.

## ”Ovulationshämmning kan kvarstå länge efter p-spruta”

### Högdoserad gestagenmetod

#### P-spruta

Intramuskulär injektion av 150 mg depot medroxiprogesteronacetat (DMPA) var tredje månad hämmar ovulationen mycket effektivt. Då hämmningen också omfattar hypofys-hypotalamusaxeln leder detta till minskade nivåer av FSH och LH, som hämmar follikelutvecklingen och därmed minskad syntes av östrogen. Nivåerna av östrogen är närmast jämförbara med de som uppmäts hos postmenopausala kvinnor.

Ovulationshämmningen kan kvarstå länge efter behandlingen, vilket kan upplevas som en nackdel för de som önskar bli gravida. En stor kohortstudie har dock visat att mediantiden till befruktning efter att metoden avslutats var 5,5 månader (13), men det föreligger stora individuella variationer vilket måste beaktas vid förskrivning.

### Andra effekter av gestagen

#### Ovarialcystor

Då graden av ovarialhämmning varierar mellan metoderna varierar också graden av funktionella ovarialcystor.

Övergående funktionella ovarialcystor noteras hos ungefär var fjärde användare av p-stav, men är ovanligt hos kvinnor som använder p-spruta.

#### Effekt på benmassa

Hämmningen av follikelutvecklingen innebär en minskad syntes av östrogen, vilket i sin tur kan medföra en minskning av tätheten i benmassan (BMD). Den största oron för detta har varit att det, åtminstone teoretiskt, skulle kunna öka risken för frakturer hos användare av högdoserad gestagenmetod, men detta samband har inte kunnat påvisas kliniskt



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

(14). Effekten på BMD har i en studie också visats vara helt reversibel hos unga användare (15). I en undersökning av postmenopausal kvinnor som använt DMPA under sina reproduktiva år, och där man inte kunnat påvisa någon kvarstående minskad BMD, bekräftas att effekterna är reversibla (16). Då det ännu inte är helt klarlagt vilken effekt DMPA har på kvinnors benmassa vid långvarig användning är metoden inte rekommenderad som förstahandsval till unga kvinnor som ännu inte nått sin maximala BMD och inte heller till kvinnor som närmar sig menopaus (17). WHO har dock kategoriserat användningen av p-spruta till kvinnor < 18 eller > 45 år som kategori 2, vilket innebär att fördelarna överväger eventuella risker (17).

### Blödningsmönster

Gestagen hämmar mitoser i endometriet och förändrar kärlstrukturen, vilket innebär att ytliga kärl blir skörare, kärlväggen blir tunnare och kärlet har också en sämre förmåga till kärlkonstriktion (18). Detta är till stor del en dosseffekt och är mest uttalat de första månaderna. Jämfört med kombinerade hormonella metoder, medför gestagena metoder fler dagar med menstruationsblödning och/eller spotting, vilket är den vanligaste orsaken till metodbyte. Förekomsten av amenorré är vanligast bland kvinnor som använder p-spruta där cirka 12 % är helt blödningsfria efter de första tre månaderna och 46 % efter ett år (19). Det mest förutsägbara blödningsmönstret finner man hos hormonspiralanvändare av vilka de flesta får sparsamma, regelbundna blödningar eller amenorré.

Användning av p-stav och mellandoserade gestagetabletter medför ofta oregelbundna blödningar de första månaderna och därefter blir cirka 20 % helt amenorroiska. Ungefär 40 % har regelbundna blödningar medan lika många upplever oregelbundna blödningar. Påverkan på blödningsmönstret är den vanligaste orsaken till att kvinnor väljer en annan metod. Blödningsmönstret kan hos en kvinna skilja sig åt mellan de olika metoderna. Olika behandlingar har provats i syfte att återställa ett normalt blödningsmönster, som att tillföra enbart östrogen eller i kombination med gestagen. Placebokontrollerade studier har undersökt möjligheten att farmakologiskt återställa ett normalt blödningsmönster och de vanligaste metoderna som använts är tillförsel av till exempel tranexamsyra, antiprogesteron i kombination med östrogen, samt doxycyklin. Enligt en aktuell Cochrane-översikt finns ännu inte tillräckligt med evidens för att rekommendera någon enskild metod i klinisk rutin (20). Om kombinerade p-piller ges för att tillfälligt regularisera blödningsmönstret är det förstas viktigt att inga kontraindikationer för detta föreligger.

### Vikt och gestagen

#### Effektivitet av metoden

Gestagena preventivmedel som hormonspiral, samt mellan- och högdosmetoder har inte visats medföra en lägre säkerhet för kvinnor med högt BMI eller en vikt > 70 kg (12,21,22). Det finns heller ingen evidens för att exempelvis öka dosen av minipiller för kvinnor med en högre vikt, men tillräckligt stora studier där överviktiga kvinnor inkluderats saknas. Tidigare studier har visat på en högre andel graviditeter bland användare med en högre vikt. Senare analyser har inte kunnat bekräfta att det har berott på vikten utan kanske andra skäl, som sämre följsamhet till metoderna (21).

## ”P-spruta är inte förstahandsval till unga kvinnor”

### Viktuppgång

Ett flertal studier som jämfört viktpåverkan av olika preventivmetoder har inte kunnat visa att kvinnor som använder gestagena preventivmetoder ökar signifikant mer i vikt än andra kvinnor (23,24). De prospektiva studier som inkluderats i den stora metaanalysen har dock varit behäftade med stort bortfall (24). Tidigare studier har påvisat att unga överviktiga kvinnor som använder p-spruta löper en högre risk att öka sin vikt ytterligare (25).

### Hjärt-kärlsjukdom

Risken för venös trombosjukdom påverkas inte av samtidig användning av låg- och mellandoserade gestagena preventivmetoder (26,27). Det anses därför säkert att använda dessa metoder för kvinnor som har en ökad risk för VTE. Inte heller för kvinnor som behandlas för pågående VTE anses låg- och mellandoserade gestagena preventivmetoder vara kontraindicerade (18). Man bör dock vara uppmärksam på att det kan uppstå en interaktion vid samtidig behandling med warfarin, varvid dosen kan behöva justeras. För kvinnor som använder p-spruta ska risken för hematoma i samband med den intramuskulära injektionen beaktas. I en metaanalys (27) med syftet att jämföra trombosrisk mellan kvinnor som använt gestagen preventivmetod och kvinnor som använt icke-hormonell metod, inkluderades åtta studier. Det fanns ingen skillnad i trombosförekomst mellan grupperna. Vid en subanalys av de kvinnor som använt p-spruta fann man i denna grupp en tvåfaldig ökning av trombosrisken. Det kan inte uteslutas att det beror på att DMPA-användare tillhör



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

en riskgrupp med andra riskfaktorer för VTE. Ytterligare studier behövs för att kunna utvärdera en eventuell riskökning.

Risken för myokardsjukdom har också diskuterats vid användning av gestagena metoder. Eftersom östrogen har en skyddande funktion för myokardiet skulle en högdoserad metod som DMPA kunna medföra en ökad risk för myokardsjukdom. Effekten på serumlipider av gestagener är inte klarlagd. Man har i en studie noterat en negativ effekt på serumlipider av DMPA, som dock var kortvarig och normaliserades under pågående användning av DMPA (28).

I en WHO-studie där man undersökte sambandet mellan gestagena och kombinerade p-sprutor (de senare är inte tillgängliga i Sverige) samt orala gestagenpreparat och risken för hjärtkärlsjukdom fann man inget statistiskt säkerställt samband, men man rapporterade om en möjlig riskökning för kvinnor med flera riskfaktorer för hjärtkärlsjukdomar som använt gestagena preparat (29). Då gestagena preventivmedel ofta förskrivs till kvinnor med riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom kan det vara en överrepresentation i denna grupp. Avseende den högdoserade metoden, DMPA, saknas det fullständig evidens om säkerheten för metoden när det gäller kvinnor med hög risk för hjärtkärlsjukdom. WHO rekommenderar därför en annan metod till kvinnor med hypertension eller andra multipla riskfaktorer. En metaanalys av eventuellt samband mellan gestagent preventivmedel och myokardsjukdom, där även WHO-studien inkluderades, visade ingen skillnad i kardiovaskulär sjukdom mellan användare och icke-användare (30).

## Referenser

1. Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann NY Acad Sci* 1991;626:43–9.
2. Roland M. Prevention of sperm migration into the uterine cavity by a microdose progestagen. *Fertil Steril* 1970;21:211.
3. Liukko P, Erkkola R, Laakso L. Ectopic pregnancies during use of low-dose progestagens for oral contraception. *Contraception* 1977;16:574–80.
4. Landgren BM, Diczfalusy E. Hormonal effects of the 300 ug norethisterone (NET) minipill. I. Daily steroid levels in 43 subjects during a pre-treatment cycle and during the second month of NET administration. *Contraception* 1980;21:87–113.
5. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56–72.
6. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:2966–71.
7. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Boubli L, et al. Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) – a multicentre prospective study. *Hum Reprod* 2010;25:354–9. doi: 10.1093/humrep/dep426.
8. 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 97:616–22.

9. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 2005;71:8–13.
10. www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23824/SPC/Nexplanon+68+mg+implant+for+subdermal+use/#PHARMACOKINETIC\_PROPS (2013-09-26)
11. Bennink HJT. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:12–20.
12. Newton J, Newton P. Implanon – the single-rod subdermal contraceptive implant. *J Drug Eval* 2003;1:181–218.
13. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB. Return to fertility after the discontinuation of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine devices in Northern Thailand. *Lancet* 1985;1: 509–12.
14. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6(7).
15. Harel Z, Johnson CC, Gold MA, et al. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010;81:281–91.
16. Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;49:615–18.
17. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, fourth edition who.int/reproductivehealth/publications/family\_planning/9789241563888/en/indexhtml.2009.
18. Hickey M, Fraser IS. The structure of endometrial microvessels. *Hum Reprod* 2000;15(Suppl3):57–66.
19. Hubacher D, Lopez L, Steiner MJ, et al. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based comparisons. *Contraception*. 200;80:113–8.
20. Abdel-Aleem H, d’Arcangues C, Vogelsong KM, et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 2;7:CD003449.
21. Vessey M. Oral contraceptive failures and body weight: findings in a large cohort study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2001;27:90–1.
22. Xu H, Wade JA, Jeffrey BS, et al. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol* 2012;120:21–6.
23. Vickery Z, Madden T, Zhao Q, et al. Weight change in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception* 2013;88: 503–8.
24. Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4 CD00881.
25. Mangan SA, Larsen PG, Hudson S. Overweight teens at increased risk for weight gain while using depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:79–82.
26. Lidgaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, et al. Hormonal contraception and venous thromboembolism *Acta Obstet Gynecol Scand* 201291:769–78.
27. Mantha S, Karp R, Raghavana V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:1–10.
28. Berenson AB, Rahman M, Wilkinson MA. Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids. *Obstet Gynecol* 2009;114:786–94.
29. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998;57: 315–24.
30. Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: A meta-analysis. *J Clin Endocrin Metab* 2011;96:1169–74.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)



# Preventivmedel och cancer

Jan Brynhildsen, Ingrid Wikström

## Sammanfattning

Behandling med kombinerade p-piller har i olika studier visat minskad risk för ovarial- och endometrie-cancer. Skyddsnivån ökar med antal år som man behandlas med kombinerade p-piller. Även kvinnor med genetisk riskökning för ovarialcancer har en skyddseffekt av kombinerade p-piller. Minskad risk för kolorektal cancer har rapporterats oberoende av användningstid.

Senare studier av insjuknande i bröstcancer bekräftar den tidigare bilden, med en statistiskt säkerställd riskökning vid pågående bruk. Översatt i absoluta riskmått innebär det i realiteten en mycket liten riskökning, då grundrisken hos kvinnor < 30 år är mycket låg. Inget samband ses mellan användningstid och bröstcancer-risk.

För cervixcancer har en signifikant riskökning rapporterats vid pågående bruk med kombinerade p-piller efter > 5 år. Den ökade risken avtar med tiden efter avslutad behandling och är åter på grundnivån efter 10 år. Vid behandling med kombinerade p-piller är riskökningen huvudsakligen kopplad till kvinnans sexualvanor och förekomst av högrisk (Hr)-HPV.

Kvinnor med aktiv cancer eller som har behandlats för cancer under de senaste sex månaderna, ska undvika kombinerad hormonell antikonception på grund av ökad risk för VTE. Kvinnor med bröstcancer i anamnesen rekommenderas kopparspiral eller en annan hormonfri metod.

Kvinnor med anemi till följd av sin cancersjukdom kan minska blodförlusten vid menstruation med hjälp av hormonspiral.

## Introduktion

Kombinerade p-piller är fortfarande den vanligaste metoden för antikonception i Sverige, även om användning av gestagena metoder och intrauterin antikonception har ökat under den senaste tioårsperioden. Det har skett en ytterligare minskning av dosen etinylestradiol, och estradiolbaserade p-piller har tillkommit. Nya gestagener har utvecklats som ger en ändrad sammansättning av preparaten. Studier som berör cancer och cancerrisk speglar oftast användning av äldre preparat. Flertalet studier tar inte hänsyn till vilka sammansättningar de olika p-pillren har, utan grupperar risker som med eller utan p-piller. De senaste dryga tio åren har nya data om risk/nytta avseende cancer risker rapporterats, särskilt för kombinerade p-piller. Genomgången av litteraturen omfattar huvudsakligen studier som tagits fram genom databassökning för publikationer efter år 2000, om exponering för olika typer av hormonell antikonception och om utfall i form av bröstcancer och cancer i ovariet, endometriet och cervix uteri.

Data presenteras i form av relativa riskmått, vilket innebär att dessa måste tolkas i relation till den absoluta risken. En

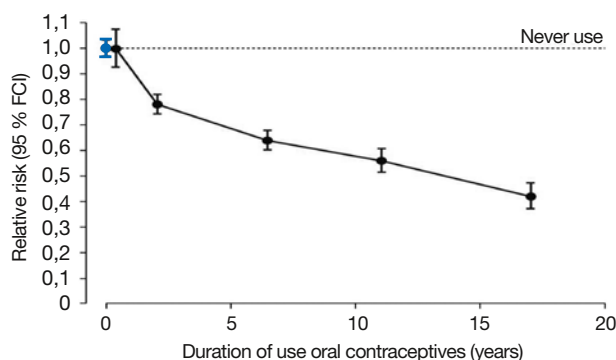
liten relativ riskökning av ett vanligt förekommande tillstånd kan innebära ett större antal nya fall än en stor riskökning av ett ovanligt tillstånd. Tolkningen måste alltid relateras till risken för den enskilda individen, liksom i relation till populationen som helhet.

## Ovarialcancer

Så gott som samtliga studier som har undersökt sambandet mellan kombinerade p-piller och invasiv epitelial ovarialcancer, har rapporterat en minskad risk hos dem som behandlas med, eller någon gång använt, kombinerade p-piller.

År 2008 publicerades den hittills största och mest gedigna systematiska översikten avseende p-piller och ovarialcancer (1). Studien omfattade 23 257 fall, 87 303 kontroller och inkluderade också studier av moderna lågdoserade p-piller. Studiens styrka var att man hade tillgång till originaldata från samtliga inkluderade 45 studier. Riskminskningen för kvinnor som någon gång använt kombinerade p-piller var slående, oavsett design på de inkluderade studierna. Den genomsnittliga relativa risken skattades till 0,73. Man fastslog en ungefärlig reduktion i risk med cirka 20 % för varje femårsperiod som kvinnan använt kombinerade p-piller. Dessa resultat har sedan bekräftats i flera studier, se Figur 1 (24).

**Figur 1. Relativ risk för epitelial ovarialcancer i relation till användningstid (från Beral et al. 2008 [1]).**

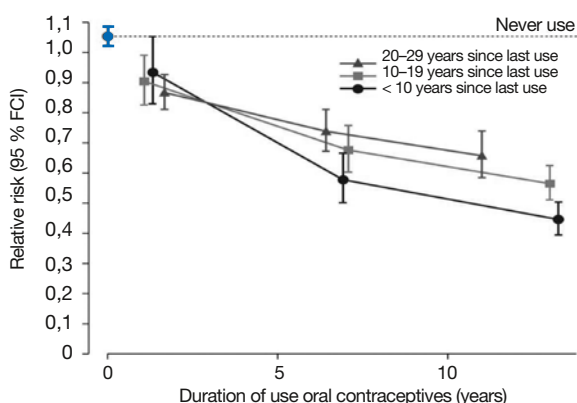


Samma metaanalys (1) kunde också visa en minskad risk för ovarialcancer som kvarstod i minst 30 år efter avslutad behandling. Behandlingslängden påverkade även denna riskminskning på så sätt att längre tids användning visade på en bättre kvarstående skyddseffekt (Figur 2).

Sammantaget finns det entydiga bevis för en riskreduktion på ungefär 40–50 % för ovarialcancer, och skyddsnivån ökar med antal år som man behandlas med kombinerade p-piller. Detta betydande skydd avtar med tiden efter avslutad behandling, men kvarstår i åtminstone 30 år efter det att man har slutat med kombinerade p-piller.

Kvinnor som är bärare av BRCA1- eller BRCA2-mutationer, vilka också innebär en ökad risk att drabbas av ovarialcancer, har en påtaglig skyddseffekt av kombinerade p-piller med en relativ risk på cirka 0,6 (4).

**Figur 2. Relativ risk för ovarialcancer i relation till användningstid och tid sedan avslutad behandling (från Beral et al. 2008 [1]).**



### Endometrie-cancer

Så gott som samtliga studier som har undersökt kombinerade p-piller och risken för endometrie-cancer, rapporterar en lägre risk för dem som har pågående behandling eller någon gång har behandlats med kombinerade p-piller (5–7). Den totala riskminskningen uppgår till 40–50 % beroende på behandlingsduration. Den skyddande effekten tycks finnas kvar efter det att behandlingen med kombinerade p-piller avslutats, troligen i 20 år eller längre (7,8). Senare studier (7) visar entydigt att skyddseffekten också gäller lågdoserade kombinerade p-piller. Resultaten av dessa studier har sedan kunnat bekräftas i ytterligare en metaanalys av studier från 2000-talet (4), där man konstaterade en relativ risk på 0,57 (0,43–0,77) för kvinnor som någon gång använt kombinerade p-piller jämfört med kvinnor som aldrig använt sådana.

## ”Lägre risk för endometrie-cancer har rapporterats för användare av kombinerade p-piller”

### Kolorektal cancer

Ett flertal studier och systematiska översikter (9,10) har pekat på en riskreduktion för kolorektal cancer för kvinnor som använt kombinerade p-piller, med en relativ risk på runt 0,8. En ny metaanalys (4) inkluderande studier från 2000-talet visar ett OR på 0,86 (0,79–0,95), vilket bekräftar den tidigare beskrivna riskreduktionen. I de äldre studierna sågs en relation mellan riskreduktion och användningstid, vilket inte kunde ses i den aktuella metaanalysen.

### Bröstcancer

Även om premenopausal bröstcancer är relativt ovanligt, är det den vanligaste cancerformen hos kvinnor i fertil ålder. Risken för kvinnor i åldersgruppen < 30 år, som har den högsta användningen av kombinerade p-piller, är låg. Riskfaktorerna för bröstcancer speglar bland annat livsläng

hormonell påverkan, vilket gör att exponering för hormonell antikonception är en mycket relevant frågeställning.

Kunskapsläget idag, som är ungefär detsamma som i de rekommendationer som publicerades efter expertmötet 2005, baseras till stor del på resultaten från *Collaborative Group On Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1996 (11), en metaanalys av 53 297 fall och 100 239 kontroller. Huvudragen av resultaten i denna studie var att pågående bruk av kombinerade p-piller gav en något ökad risk, det vill säga en relativ risk på 1,24 (1,15–1,33). Efter avslutad behandling avtog risken successivt och var tillbaka på grundnivån efter tio år. Under senare delar av livet sågs ingen ackumulerad risk för bröstcancer.

Risken för unga användare, med påbörjad behandling < 20-års ålder, var antytt högre. Dessa unga användare tycktes i lägre utsträckning ha avancerade cancerformer/spridd cancer. En riskökning enbart kopplad till pågående behandling, samt mindre avancerad sjukdom, skulle kunna vara en spegling av att användning av kombinerade p-piller i sent skede skulle kunna påskynda tillväxt av redan existerande cancer. En annan förklaring av risksambandet kan också vara tidigare upptäckt och diagnos hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, så kallad övervakningsbias.

Under den senaste tioårsperioden har ett stort antal studier tillkommit. I en nyligen publicerad systematisk översikt (4) kunde 44 studier identifieras och 23 inkluderas i en metaanalys. De inkluderade studierna omfattar också de så kallade tredje generationens p-piller.

Sammantaget fann man en liten men statistiskt signifikant riskökning under pågående bruk (OR 1,08; 1,00–1,17). Inget samband kunde ses mellan duration av användning och bröstcancer-risk (OR 0,95; 0,83–1,09). Liksom i Lancet-studien (1) kunde man konstatera att den ökade risken avtog med tiden efter avslutad behandling och åter var på grundnivån efter 10–20 år. Således bekräftar nyare studier den bild som har rått sedan slutet av 1990-talet (1), det vill säga en statistiskt säkerställd riskökning under pågående bruk. Översatt i absoluta riskmått i realiteten innebär det dock en mycket liten riskökning, då grundrisken i dessa åldrar är mycket låg.

### Risken för bröstcancer hos kvinnor med stark ärftlighet eller känd mutation i BRCA1-/BRCA2-gener

Den fastslagna något ökade risken för bröstcancer i samband med pågående användning av kombinerad hormonell antikonception betraktas inte som kliniskt relevant då den absoluta risken i realiteten är mycket låg.

En fråga som har väckt mycket debatt är om kvinnor med stark ärftlighet eller känd mutation som kan öka risken för bröstcancer, kan använda kombinerade p-piller. Populationer med känd ärftlighet för bröstcancer, men utan känt status avseende eventuella mutationer (12–14), har studerats utan att man säkert kunnat påvisa en ökad risk för bröstcancer i dessa grupper. Kvinnor med känd mutation i BRCA1/BRCA2 har studerats i ett flertal studier. Inga säkra slutsatser har kunnat dras om p-pillers eventuella effekter på risken att utveckla bröstcancer. Studierna har olika design, olika kontrollgrupper och visar på såväl ökad som minskad risk eller ingen effekt alls (15).

## Cervixcancer

Sambandet mellan långtidsanvändning av kombinerade p-piller och risken för cervikal neoplasia har studerats i en systematisk genomgång omfattande 16 573 kvinnor (11 170 med invasiv cancer och 5 403 med höggradig cellförändring [CIN3]) från 24 epidemiologiska studier (16). Pågående behandling  $\geq 5$  år visade RR 1,9 (1,69–2,13). Risken minskade efter avslutad behandling och var efter tio år densamma som hos de som aldrig använt p-piller. Skillnaden kunde inte förklaras av förekomst av infektion med humant papillomvirus av onkogen högrisktyp (Hr-HPV).

Användning av kombinerade p-piller har starkt samband med sexualvanor och därmed med möjlig infektion med Hr-HPV, som är en erkänd orsak till cervikal neoplasia. I en kohortstudie med > 12 000 kvinnor från Brasilien och Argentina, med alla olika former av hormonell antikonception (HOC; p-piller, injektioner, plåster, implantat, vaginala ringar och hormonspiral), sågs inget oberoende samband med användning av HOC vid sidan av infektion med Hr-HPV (17).

En systematisk genomgång av tolv cervixcancerstudier som avser användning av oral kontraception (OC), både kombinerad eller med enbart gestagen, och risken för cervikal neoplasia, har nyligen publicerats (5). Endast tre av dessa studier undersökte sambandet mellan OC och cervikal neoplasia hos Hr-HPV-positiva kvinnor. För Hr-HPV-positiva kvinnor som använde OC ökade risken signifikant efter fem år. För de sex studier som inkluderades i metaanalysen av behandlingstiden med OC och risken för cervixcancer, sågs inget tidsberoende samband. Studierna kontrollerade dock inte för skillnader i sexualvanor, som exempelvis ålder vid sexualdebut och vid inledning av p-pillerbehandling.

Sammantaget fann man i en äldre studie en signifikant riskökning vid pågående bruk med kombinerade p-piller (efter > 5 år RR 1,9 (1,69–2,13)). Den ökade risken avtog med tiden efter avslutad behandling och var åter på grundnivå efter tio år. Senare analyser har inte visat ett oberoende samband med p-pilleranvändning, utan risken är kopplad till sexualvanor och förekomst av Hr-HPV.

I Tabell I ges en sammanställning av huvudsakliga resultat från olika studier vad gäller användning av kombinerade p-piller och risk för olika cancertyper.

## Intrauterin antikonception och risk för cancer

Användning av kopparspiral har visat sig kunna reducera risken för endometrieccancer påtagligt. En metaanalys baserad på tio studier (18) fann en närmast halverad risk (OR 0,54; 0,47–0,62). Den bakomliggande mekanismen är oklar men både systemiska och lokala effekter har diskuterats.

Användning av kopparspiral har visat ett starkt samband med minskad förekomst av cervixcancer. I en metaanalys (19) inkluderande totalt 2 205 kvinnor med cervixcancer och 2 214 kontroller, fann man en halverad risk (RR 0,56; 0,43–0,72). Effekten var likvärdig på både skivepitel- och adenocarcinom. Skillnaden kunde inte förklaras med förekomst av Hr-HPV. Studien kompenserade dock inte för tidigare p-pilleranvändning bland spiralbärarna.

Intrauterin antikonception med levonorgestrel ("hormonspiral") har mycket goda effekter vid behandling av endometriehyperplasi, och med all rimlig sannolikhet erhålls också ett skydd mot endometrieccancer. Studier saknas emellertid fortfarande avseende primärprevention (7).

Kvinnor som har bröstcancer och behandlas med tamoxifen har enligt en ny genomgång en ökad risk för recidiv om de behandlas med hormonspiral när bröstcancer diagnostiseras och fortsätter använda den under behandlingstiden (20). Hormonspiral bör i dessa fall användas efter individuell bedömning.

## ”Starkt samband mellan kombinerade p-piller och sexualvanor, och därmed risk för Hr-HPV”

### Långverkande depåmedroxyprogesteronacetat (DMPA, "p-spruta")

Användning av p-spruta har visats ge ett mycket bra endometrieskydd med avsevärt minskad risk för endometrieccancer (RR 0,21; 0,06–0,79). Data baseras dock på gamla studier (21).

Tidigare studier (22) har inte kunnat påvisa några skillnader i förekomst av ovarialcancer, men dessa data har i senare studier (23,24) ifrågasatts då man kunnat se en påtagligt minskad förekomst av ovarialcancer bland användare av DMPA (RR 0,61; 0,44–0,85).

En äldre, större analys av bröstcancerdata (25) kunde inte påvisa någon ökning i bröstcancerförekomst hos användare av DMPA. Nyare studier har bekräftat detta (26), medan en studie (23) påvisade en något ökad risk (RR 1,31; 1,03–1,65).



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

**Tabell I. Sammanställning av huvudsakliga resultat avseende användning av kombinerade p-piller och cancerrisk.**

Undersökt samband	Ref	Typ	Evidens-grad	Material	Huvudsakliga fynd	RR
Användning av kombinerade p-piller och risk för epitelial ovarialcancer	1	Metaanalys	2	23 257 fall 87 303 kontroller	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klart minskad risk bland p-pilleranvändare</li> <li>Kraftigare effekt med längre användningstid</li> <li>Effekten kvarstår åtminstone 30 år efter avslutat bruk</li> </ul>	0,73 (0,70–0,76)
	4	Systematisk översikt/meta-analys		657 055 kvinnor 3 981 072 personår		0,73 (0,66–0,81)
	2	Prospektiv kohort	2	46 000 kvinnor 744 000 personår	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minskad risk bland p-pilleranvändare</li> <li>Kraftigare effekt med längre användningstid</li> <li>Kvarstående effekt 15–20 år</li> </ul>	0,54 (0,40–0,71)
	3	Prospektiv kohort		17 032 kvinnor 540 000 personår		0,5 (0,3–0,7)
Användning av kombinerade p-piller och risk för endometrie-cancer	5	Systematisk översikt/meta-analys	2	308 198 kvinnor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kraftigt minskad risk bland p-pilleranvändare</li> <li>Effekten kvarstår åtminstone 20 år</li> </ul>	0,57 (0,43–0,77)
Användning av kombinerade p-piller och risk för kolorektal cancer	5	Systematisk översikt/meta-analys	2	2 969 189 personår	<ul style="list-style-type: none"> <li>Säkerställd minskad risk för p-pilleranvändare</li> <li>Stor variation av studier</li> <li>Inget säkerställt samband effekt/expositionstid</li> </ul>	0,86 (0,79–0,95)
Användning av kombinerade p-piller och risk för bröst-cancer	5	Systematisk översikt/meta-analys	2	317 341 kvinnor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Måttlig riskökning under pågående bruk</li> <li>Risken avtar med tiden efter avslutad användning</li> <li>Risken störst bland unga användare</li> </ul>	1,08 (1,00–1,17)
	11	Systematisk översikt/meta-analys	2	53 297 fall 100 239 kontroller		1,24 (1,15–1,33)
Användning av kombinerade p-piller och risk för cervix-cancer	16	Systematisk översikt/meta-analys	2	16 573 fall 35 509 kontroller	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riskökning under pågående bruk</li> <li>Risken avtar efter avslutad användning</li> <li>Förekomst av Hr-HPV var relaterat till risk för cytologisk atypi och histologisk lesion</li> </ul>	≥ 5 års behandling 1,9 (1,69–2,13)
	17	Prospektiv kohort	2	12 114 kvinnor		Ingen oberoende riskökning med hormonell kontraception
	5	Systematisk översikt/heterogenitet hindrade metaanalys. Poolade data från studie med god kvalitet	2	1 561 fall 1 916 kontroller	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riskökning under pågående bruk enbart hos Hr-HPV positiva</li> </ul>	Ingen trend vid < 5 års behandling ≥ 5–9 års behandling: 2,82 (1,46–5,42) ≥ 10 års behandling 4,03 (2,09–8,02)

## Fertilitet och preventivmedel efter cancer-behandling

Överlevnad och långtidsremission efter avancerad cancerbehandling har ökat i Sverige under de senaste decennierna (27). Statistik från 2011 visar att 71 % av de kvinnliga patienterna levde fem år efter cancerdiagnos. Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i Sverige och utgör cirka 30 % av cancerfallen bland kvinnor och omkring 8 000 fall årligen. Bland barn och ungdomar under 15 år upptäcks varje år cirka 250 fall av cancer. Av alla de barn som får en cancerdiagnos i dag blir över 75 % botade.

Kvinnor som behandlats för cancer i barndomen eller senare har i olika studier rapporterats ha ökad risk för infer-

tilitet, minskad ovarialreserv och prematur menopaus (28,29). Infertilitet uppkommer framför allt efter bäckenbe-strålning och behandling med alkyliserande ämnen (28). Om ovarialfunktionen är bevarad till 20–25 års ålder är det sannolikt att den består i ytterligare tio år med chanser till graviditeter (29) och behov av antikonception.

Enligt en amerikansk guideline från 2012 ska kombinerad hormonell antikonception undvikas av kvinnor med aktiv cancer eller som behandlats för cancer inom de senaste sex månaderna, på grund av ökad risk för VTE. För kvinnor med bröstcancer i anamnesen rekommenderas kopparspiral eller annan hormonfri metod. För kvinnor med anemi till följd av sin cancersjukdom kan hormonspiral minska blod-förlusten vid menstruation (30).

## Referenser

1. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303–14.
2. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
3. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006;95:385–9.
4. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral Contraceptive Use for the Primary Prevention of Ovarian Cancer. Evidence Report #101. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC033-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. [In press, available at: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)].
5. Gierisch JM, Coeytaux RR, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 Sept 6 [e-pub ahead of print]
6. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1851–63.
7. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263–71.
8. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:277–84.
9. Bosetti C, Bravi F, Negri E, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489–98.
10. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84:722.
11. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis on individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713–27.
12. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:365–71.
13. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *J Am Med Assoc* 2000;284:1791–98.
14. Silvera SA, 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.
15. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*, 2010;16:31–650.
16. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Lancet* 2007;370:1609–21. Review.
17. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, et al. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71:93–103.
18. Beining RM, Dennis LK, Smith EM, et al. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008;18:492–9.
19. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011;12:1023–31.
20. Gizzo S, Di Gangi S, Bertocco A, et al. Levonorgestrel Intrauterine System in Adjuvant Tamoxifen Treatment: Balance of Breast Risks and Endometrial Benefits – Systematic Review of Literature. *Reprod Sci* 2013 Sep 23. [Epub ahead of print]
21. Silpisornkosol S, Pardthaisong T, Sahapong V, et al. Depot-medroxyprogesterone acetate (dmpa) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49:186–190.
22. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49:191–5.
23. Urban M, Banks E, Egger S, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African Women: case-control study. *PLoS Med* 2012;9:e1001182.
24. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG* 2012;119:672–7.
25. Skegg DC, Noonan EA, Paul C, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA* 1995;273:799–804.
26. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000;151:396–403.
27. Cancer incidence in Sweden 2011, <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-12-19>.
28. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2013;14:873–81.
29. Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, et al. A 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer. *Reprod Biomed Online* 2013 Aug;27(2):192–200. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.04.003. Epub 2013 Apr 18.
30. Patel A, Schwarz EB. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #2012. Society of Family Planning.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Hormonella preventivmedel och effekter på libido och humör

Inger Sundström Poromaa, Alkistis Skalkidou

## Sammanfattning

De allra flesta kvinnor mår oförändrat bra eller bättre på hormonella preventivmedel, men negativa effekter på humör och sexuell lust är inte helt ovanliga biverkningar. Omkring 15 % rapporterar sexuella biverkningar och 4–10 % rapporterar försämring av ångest och/eller depressionssymtom.

Den kvinnliga sexualiteten är komplex och påverkas av kulturella, sociodemografiska och biologiska faktorer. Hormonella preventivmedel har ingen effekt på libido hos de flesta kvinnor men är kopplade till sexuella problem hos vissa. Det är svårt att förutse vilka kvinnor som kommer att drabbas av sexuella biverkningar, eftersom det beror på kvinnans kulturella bakgrund, vilken fas i en relation kvinnan befinner sig i, hennes känslighet för hormonpreparat samt behandlingens längd. Det har däremot noterats att preparat av typ 24/4, preparat som innehåller en högre dos av etinylestradiol än 20 µg, samt hormonspiral har mer positiva effekter på sexualiteten.

För dem som försämras humörmässigt är det viktigt att försöka fastställa orsakssamband, då det annars finns en överhängande risk att kvinnan, som första åtgärd, slutar med sitt preventivmedel när hon insjuknar i en depression. Epidemiologiska studier antyder att kombinerade hormonella preventivmedel kan vara att föredra framför gestagena metoder, men på grund av studiernas karaktär är det svårt att dra säkra slutsatser. Bland de kombinerade hormonella metoderna förefaller preparat med antiandrogena gestagener ha en bättre effekt på humör än preparat med androgena gestagener. För kvinnor med svåra premenstruella besvär kan lågdoserade kombinerade preventivmedel, med kort eller inget tablettuppehåll, däremot vara en möjlig behandling.

## Bakgrund

De allra flesta kvinnor mår oförändrat bra eller bättre på hormonella preventivmedel (1). Negativa effekter på humör och sexuell lust är samtidigt vanliga rapporterade biverkningar av hormonella preventivmedel, och humörbiverkningar är idag den enskilt vanligaste anledningen till att kvinnor upphör med kombinerade hormonella metoder (2). Kliniskt blir detta ett problem då kvinnorna i denna situation ofta byter till mindre effektiva preventivmedelsmetoder, vilket i sin tur försätter dem i en situation med risk för oönskade graviditeter och inducerad abort (3).

Det är inte helt enkelt att göra sig en bild av hur vanligt det är med sexuella biverkningar och humörpåverkan vid användning av hormonella preventivmedel. Det finns flera anledningar till detta; från industrins sida är det först på senare år som man överhuvudtaget börjat inkorporera psy-

kiska och sexuella symtom som utfallsvariabler i kliniska prövningar. Det finns ytterst få placebokontrollerade studier tillgängliga på området vilket gör det svårt att urskilja vad som är läkemedelsinducerade effekter och vad som är orsakat av psykosociala omgivningsfaktorer och underliggande psykisk ohälsa. Det sistnämnda är inte minst viktigt då både depressionssjukdomar och ångestsyndrom ofta debuterar i den ålder då hormonella preventivmedel är som mest aktuella att använda. Resultaten i öppna kliniska prövningar kan påverkas såväl av positiva förväntningar på ett nytt preparat som av negativa förväntningar utifrån normer och mytbildning. Epidemiologiska studier, såväl longitudinella som tvärsnittsstudier, riskerar att huvudsakligen undersöka ”healthy survivors”, det vill säga kvinnor som trivs bra med sitt preventivmedel och av den anledningen fortsätter. Slutligen, de flesta studier med högt bevisvärde har hittills huvudsakligen fokuserat på kombinerade hormonella preventivmedel. Dokumentationen för de gestagena metoderna är betydligt mer begränsad.

**”De flesta kvinnor mår oförändrat bra eller bättre på hormonella preventivmedel”**

## Sexuella biverkningar

Sexualitet är förmågan att ha erotiska upplevelser och reaktioner. Sexualiteten har starka kulturella korreler, men även biologiska sådana, till exempel sexuell differentiering, hjärnmekanismer inblandade i sexuell respons, individuella variationer i svaret på hormonella nivåer och även effekterna av medicinering (4). Speciellt bland kvinnor har man noterat en mycket mer varierad konstitutionell benägenhet för sexuell lyhörighet, där några blir påverkade av hormonnivåer, till exempel testosteron, och andra inte alls. Minskad libido rapporteras ofta som det vanligaste sexuella symtomet bland kvinnor, med en prevalens mellan 20 och 30 % (5).

Hormonella preventivmedel har gjort det möjligt för kvinnorna att själva styra sin sexualitet. Studier visar dock att mer än 8 % av kvinnorna slutar med sitt hormonella preventivmedel på grund av sexuella biverkningar (6). Endast några få randomiserade kontrollerade studier har utvärderat effekterna av hormonella preventivmedel på den kvinnliga sexualiteten. Vissa andra studieresultat är svårtolkade på grund av interaktioner mellan kulturella faktorer, ålder, paritet, mental hälsa och en minskad rädsla för oönskad graviditet vid preventivmedelsanvändning, vilket i sin tur innebär ökad sexuell tillfredsställelse. Preventivmedel kan påverka sexualiteten positivt genom minskad dysmenorré, hårväxt och akne, men kan också ha negativa effekter som minskad

lubrikation, vulvodyni och humörbiverkningar (6). Även tidpunkten i relationen, när kvinnan känner att hon vill börja med preventivmedel och därmed inkluderas i olika studier, är av betydelse.

Mekanismen bakom ett eventuellt samband mellan hormonella preventivmedel och sexualitet är oklar. Hjärnan integrerar signaler från alla sinnen med individens kulturella erfarenhet och personlighet i den sexuella responsen, som i sin tur påverkas av steroidhormoner. Det finns stöd för att effekterna av hormonella preventivmedel varierar med typen av erotisk stimulans (7). En kvinna interagerar också på annat sätt med sin partner när hon använder hormonella preventivmedel (8,9).

## ”Mer än 8 % slutar med hormonella preventivmedel på grund av sexuella biverkningar”

Tre systematiska översikter angående effekterna av hormonella preventivmedel på sexualitet har publicerats de senaste åren (6,10,11). De visar att majoriteten av kvinnorna inte upplever någon negativ påverkan på sexualiteten. Omkring 15 % upplever dock en klar försämring. Det finns ingen direkt relation mellan minskningen i, eller nivåer av, fria androgener och libido (6). Bland studier som undersöker påverkan av kombinerade preventivmedel på sexualitet eller libido finns bara sju randomiserade studier, och de visar motstridiga resultat (6,10). Bland observationsstudier som inkluderat mer än 1 000 individer, rapporterar en studie en ökning av den sexuella lusten, men bara efter de första sex månadernas användning. Minskning av libido sågs i en studie och i övriga sågs ingen signifikant skillnad (10). Vad gäller specifika preparat har man sett att preparat av typen 24/4 har en bättre effekt på libido än de av typen 21/7 (12). En etinylestradioldos under 20 µg dagligen är associerad med dyspareuni och minskad libido (10,13). Inga skillnader mellan kombinerade p-piller som innehåller androgena eller antiandrogena gestagener har rapporterats (14). Det saknas konsistenta resultat om trifasiska preparat, den vaginala p-ringen, östradiolbaserade p-piller och p-plåstret (6,15).

Den systematiska översikten av Shah (11) rapporterar att gestagena metoder ofta orsakar oregelbundna vaginala blödningar och vaginal torrhet, vilket i sin tur kan leda till irritation och dyspareuni och därmed minskad libido. Trots att minskad sexlust och depression har beskrivits som gestagena biverkningar, så är studieresultaten vad gäller gestagena preparat motsägelsefulla (11). Hormonspiralen har neutral eller positiv effekt på libido (11,16).

Kvinnlig sexualitet är komplex, och effekterna av hormonella preventivmedel på den varierande, beroende på kvinnans förväntningar, vilken livsfas hon befinner sig i, på partnerrelationen, kulturell bakgrund och känslighet för ändringar i hormonnivåerna. Det är viktigt att vårdpersonal ger bra information om eventuella biverkningar och kan diskutera med varje enskild kvinna för att komma fram till vilket preparat som passar bäst just för henne.

## Humörbiverkningar

Epidemiologiska studier ger en ganska entydig bild av att kvinnor som använder kombinerade p-piller mår lika bra eller bättre (och framför allt förefaller ha mindre ångest) än kvinnor som inte använder något preventivmedel alls eller som använder barriärmetoder (17). Detta gäller även kvinnor med klinisk depression (18). Bilden är något mer oklar för de gestagena metoderna, där några studier påtalar minskad risk för depression (och ångest) vid användning (19,20), medan tvärsnittsstudier finner en association mellan gestagena metoder och depression (eller SSRI-användning) (21,22). Eftersom kvinnor som använder hormonella preventivmedel på medicinsk indikation oftare rapporterar depression (23) och eftersom förekomst av somatisk ohälsa och annan komorbiditet är vanligare bland dem som använder gestagena metoder (18), kan detta påverka resultaten. I prospektiva jämförande studier av kombinerade hormonella metoder finner man försämrade humör (ångest och/eller depressionssymtom) hos 4–10 % av kvinnorna, medan studier som använt retrospektiva data redovisar något högre siffror (24). Det är emellertid ungefär lika stor andel som rapporterar förbättring av humörsymtom (24). Oavsett resultat är dessa siffror sannolikt en överskattning då de är hämtade från studier utan någon placeboarm. De två placebokontrollerade studier som finns tillgängliga har inte påvisat några skillnader i depressionssymtom mellan kombinerade preparat och placebo (25,26). Endast en placebokontrollerad randomiserad prövning har påvisat en försämring i humör hos användare av ett kombinationspiller som innehåller levonorgestrel. I den studien inkluderades specifikt kvinnor med tidigare negativa erfarenheter av p-piller. Slutresultatet visade att bara en tredjedel av kvinnorna som randomiserades till aktiv behandling försämrades humörmässigt (27). Extrapolerat från dessa resultat skulle den faktiska andelen kvinnor som upplever humörbiverkningar av kombinerade hormonella preparat beräknas vara omkring 1,5–3 %.

Har det då någon betydelse vilket hormonellt preventivmedel man väljer? Ja, möjligen: kombinerade hormonella metoder med drospirenon eller desogestrel förefaller vara associerade med mindre humörpåverkan än kombinationspreparat med levonorgestrel, i de jämförande studier som finns tillgängliga. Skillnaderna förefaller vara mest uttalade under den sista tablettveckan eller under det tablettfria intervallet (24). Endast en studie har jämfört olika östrogendoser och enligt resultaten är preparat med 25 µg etinylestradiol att föredra jämfört med 35 µg, avseende depressionssymtom (24). Flera studier har noterat att psykiska och fysiska symtom är mest uttalade under den tablettfria veckan, men någon direkt jämförelse avseende humörpåverkan mellan kontinuerlig användning och 21/7-cykler hos friska kvinnor finns inte dokumenterad (24).

Det finns också kvinnor som humörmässigt mår klart bättre av kombinerade hormonella preventivmedel, och dit hör framför allt kvinnor med premenstruellt dysforiskt syndrom (PMDS). Två välgjorda placebokontrollerade studier har visat klar förbättring med ett kombinationspreparat bestående av 20 µg etinylestradiol och drospirenon i 24/4-dagars cykel (28). Även långcykelbehandling med 20 µg etinylestradiol och levonorgestrel förefaller lovande, även om resultaten mellan de studier som finns inte är helt konsi-

stenta (29). Kombinationspreparat med 21/7-beredningar förefaller däremot inte vara av värde i patientgruppen (24). Det förefaller alltså som att en låg östrogendos och ett kort (eller obefintligt) tablettuppehåll är viktigare för behandlingsutfallet än vad valet av gestagen är i denna patientgrupp.

Studier bland kvinnor med pågående klinisk depression eller ångestsyndrom saknas i stort sett helt. Endast en jämförande studie finns tillgänglig där man randomiserat kvinnor med behandlingsresistent depression (definierat som kvarvarande premenstruell försämring trots adekvat antidepressiv behandling) till 30 µg etinylestradiol och drospirenon i sedvanlig regim eller långcykelbehandling. Ingen skillnad sågs mellan de två grupperna, men däremot fann man en klar förbättring jämfört med före behandling i båda grupperna (30).

### Referenser

- Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15Suppl2:S42–53.
- Lindh I, Blohm F, Andersson-Ellstrom A, et al. Contraceptive use and pregnancy outcome in three generations of Swedish female teenagers from the same urban population. *Contraception* 2009;80:163–9.
- Segeblad B, Borgstrom A, Odlin V, et al. Prevalence of psychiatric disorders and premenstrual dysphoric symptoms in patients with experience of adverse mood during treatment with combined oral contraceptives. *Contraception* 2009;79:50–5.
- Bancroft J, Graham CA. The varied nature of women's sexuality: unresolved issues and a theoretical approach. *Horm Behav* 2011;59:717–29.
- Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888–93.
- Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med* 2012;9:2213–23.
- Abler B, Kumpfmuller D, Gron G, et al. Neural correlates of erotic stimulation under different levels of female sexual hormones. *PLoS One* 2013;8:e54447.
- Roberts SC, Cobey KD, Klapilova K, et al. An evolutionary approach offers a fresh perspective on the relationship between oral contraception and sexual desire. *Arch Sex Behav* 2013.
- Welling LL. Psychobehavioral effects of hormonal contraceptive use. *Evol Psychol* 2013;11:718–42.
- Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18:27–43.
- Shah MB, Hoffstetter S. Contraception and sexuality. *Minerva Gynecol* 2010;62:331–47.
- Caruso S, Iraci S, Sileri M, Agnello C, et al. Conventional vs. extended-cycle oral contraceptives on the quality of sexual life: comparison between two regimens containing 3 mg drospirenone and 20 microg ethinyl estradiol. *J Sex Med* 2011;8:1478–85.
- Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol/60 microg gestodene. *Contraception* 2004;69:237–40.
- Wallwiener M, Wallwiener LM, Seeger H, et al. Effects of sex hormones in oral contraceptives on the female sexual function score: a study in German female medical students. *Contraception* 2010;82:155–9.
- Caruso S, Malandrino C, Cicero C, et al. Quality of sexual life of women on oral contraceptive continued-regimen: pilot study. *J Sex Med* 2013;10:460–6.
- Bastianelli C, Farris M, Benagiano G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, quality of life and sexuality. Experience in an Italian family planning center. *Contraception* 2011;84:402–8.
- Botcher B, Radenbach K, Wildt L, et al. Hormonal contraception and depression: a survey of the present state of knowledge. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:231–6.
- Young EA, Kornstein SG, Harvey AT, et al. Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:843–53.
- Berenson AB, Odom SD, Breitkopf CR, et al. Physiologic and psychological symptoms associated with use of injectable contraception and 20 microg oral contraceptive pills. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:351 e1–12.
- Ott MA, Shew ML, Ofner S, et al. The influence of hormonal contraception on mood and sexual interest among adolescents. *Arch Sex Behav* 2008;37:605–13.
- Svendal G, Berk M, Pasco JA, et al. The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women. *J Affect Disord* 2012;140:92–6.
- Wirehn AB, Foldemo A, Josefsson A, et al. Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy: A nationwide population-based study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15:41–7.
- Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception* 2007;75:27–31.
- Poromaa IS, Segeblad B. Adverse mood symptoms with oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:420–7.
- Graham CA, Ramos R, Bancroft J, et al. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception* 1995;52:363–9.
- O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007;75:299–304.
- Gingnell M, Engman J, Frick A, et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill – a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1133–44.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006586.
- Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, et al. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception* 2012;85:437–45.
- Joffe H, Petrillo LF, Viguera AC, et al. Treatment of premenstrual worsening of depression with adjunctive oral contraceptive pills: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1954–62.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)



# Akutpreventivmedel

Kristina Gemzell-Danielsson

## Sammanfattning

Akutprevention erbjuder en chans att förhindra graviditet vid misslyckad eller missad preventivmedelsanvändning och vid ofrivilligt sex. Idag finns tre olika alternativ för akutprevention i Sverige, kopparspiral och två olika typer av akut p-piller som innehåller levonorgestrel (LNG) eller ulipristalacetat (UPA). Akut p-piller ska tas så snart som möjligt efter det oskyddade samlaget. Om möjligt bör i första hand användning av kopparspiral uppmuntras. Av akut p-piller rekommenderas i första hand UPA på grund av att de är mer effektiva än LNG. Tillgängligheten till LNG kan samtidigt vara bättre eftersom de är receptfria. Många kvinnor missar möjligheten till postkoital antikonception på grund av att de inte känner till att det finns olika typer av akutpreventivmedel, att de saknar kunskap om den fertila perioden eller på grund av bristande tillgänglighet till metoderna.

Den huvudsakliga verkningsmekanismen för akut p-piller är att hämma eller förskjuta ägglossningen. ”Fönstret”, det vill säga den period under follikelutvecklingen då akut p-piller har effekt, är något vidare för UPA än för LNG, vilket kan förklara den något högre effektiviteten. Kopparspiral verkar genom att förhindra fertilisering, men kan också förhindra implantationen om fertilisering redan skett. Kopparspiral påverkas dessutom inte av BMI och erbjuder ett effektivt fortsatt preventivmedel. Akut p-piller skyddar inte vid fortsatta oskyddade samlag, vilka på grund av uppskjuten ovulation kan innebära hög risk för graviditet. Vid behov ska upprepade behandlingar med akut p-piller ges. Kunskap om verkningsmekanismen för akut-p-piller är viktig för korrekt användning samt för acceptans för metoderna.

## Vad är akutprevention?

Akutpreventivmedel (*Emergency Contraception/EC*, tidigare “dagen-efter-piller”) är preventivmetoder som används *efter* ett oskyddat samlag eller misslyckad preventivmedelsanvändning, för att förhindra en oönskad graviditet. Den mest effektiva metoden för akutprevention är kopparspiral (1). Andra och ofta mer lättillgängliga alternativ är akut p-piller. De akut p-piller som används i Sverige i dag innehåller levonorgestrel (LNG) 1,5 mg eller progesteronreceptor-moduleraren ulipristalacetat (UPA) 30 mg. Akut p-piller med LNG är receptfria sedan 2001, medan akut p-piller med UPA är receptbelagda. Sedan 2011 kan UPA förskrivas även av barnmorskor. Akut p-piller är också tillgängliga utan kostnad på ungdomsmottagningar och vissa andra mottagningar.

Akut p-piller kan tas upp till 120 timmar efter samlag, även om effektiviteten sannolikt är störst då tablettarna tas inom de första 24 timmarna och för LNG kraftigt avtar efter 72 timmar (2). UPA 30 mg är effektivt upp till 120 timmar efter oskyddat samlag eller misslyckad preventivmedelsan-

vändning (3). Kopparspiral kan sättas in då u-hCG (20 IU) är negativt (4). Tillgänglighet till kopparspiral, liksom dålig kännedom om möjligheten att använda kopparspiral som akutpreventivmetod, är starkt begränsande faktorer för dess spridning. En stor fördel är att kopparspiral skyddar mot graviditet också vid upprepade samlag i samma cykel eller senare, och innebär möjlighet till en långverkande och mycket effektiv preventivmetod.

## ”Den mest effektiva metoden för akutprevention är kopparspiral”

### Kan andra metoder användas för akutprevention?

Innan akut p-piller med LNG blev tillgängliga användes sedan 1970-talet högdos kombinations-p-piller, den så kallade Yuzpe-metoden. Behandlingen påbörjas inom 72 timmar efter det oskyddade samlaget och består av 0,2 mg etinylestradiol och 1 mg LNG uppdelat på två doseringstillfällen med 12 timmars intervall (5). Under 1980-talet användes Yuzpe-metoden främst i Kanada, Storbritannien och Finland men etablerades under 1990-talet även i Sverige. Nackdelen med Yuzpe-metoden är att många upplever kraftigt illamående och kräkningar till följd av den höga östrogendosen, vilket inneburit att behandlingen ibland inte har fullföljts. Metoden används fortfarande då andra mer effektiva alternativ saknas, men rekommenderas inte i Sverige. Medan kombinationspiller som innehåller andra typer av gestagen än LNG verkar fungera lika bra som Yuzpe-metoden, avtar effektiviteten om dos nummer två tas bort (6). Enbart LNG är mer effektivt än Yuzpe-metoden och medför signifikant färre biverkningar (7). Initialt gavs 0,75 mg LNG i två omgångar med ett 12-timmarsintervall. En stor multicenterstudie i WHO:s regi visade att båda tablettarna kan tas vid samma tillfälle som en 1,5 mg engångsdos, utan att detta leder till fler eller mer uttalade biverkningar (2). Detta förklarar användningen och minskar därmed risken för bristande följsamhet. Ett flertal studier har studerat effekten av låga doser av mifepriston för akutprevention (1). En metaanalys visar att mifepriston i doser på 25–50 mg är mer effektivt än både en lägre dos mifepriston (10 mg) och behandling med LNG. Direkta jämförande studier mellan mifepriston och UPA saknas. Mifepriston i lägdos som akut p-piller finns inte tillgängligt i Europa.

### Användning av akut p-piller i Sverige

I Sverige spreds information om Yuzpe-metoden via RFSU. Metoden godkändes 1993 av Läke medelsverket, men kunde inte förskrivas av barnmorskor förrän 1995. Oftast användes fyra tabletter Follinett (etinylestradiol och LNG) som klipp-

tes ur en p-pillerkarta. Under en tvåårsperiod fanns också Tetragynon, en speciell förpackning med fyra Follinett-tabletter som avregistrerades på grund av dålig lönsamhet. LNG i två doser på 0,75 mg med 12 timmars intervall, använt inom 72 timmar efter ett oskyddat samlag, registrerades i Sverige i maj 2000 och godkändes som ett receptfritt läkemedel i april 2001. 2003 godkändes användning av 1,5 mg LNG som en engångsdos. Bland svenska kvinnor är kunskapen om att akut p-piller existerar och om deras indikation god. Däremot är det få som känner till att det finns mer effektiva metoder i form av kopparspiral eller ett mer effektivt alternativ till akut p-piller med LNG, nämligen akut p-piller med UPA (8). Akut p-piller med UPA godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA 2009. Dessa akut p-piller är receptbelagda men får i Sverige förskrivas av barnmorskor.

Flera studier har visat att akut p-piller, trots att de är effektiva för att förhindra en oönskad graviditet på individnivå, inte har någon effekt på samhällsnivå för att minska aborttalen. Detta eftersom de inte används enligt anvisning, det vill säga efter *alla* oskyddade samlag (eller efter all misslyckad preventivmedelsanvändning), på grund av att kvinnor inte förstått att de utsatt sig för risk att bli gravida eller har chansat på "säkra perioder" (9,10). Sverige är tillsammans med Norge det land i Europa där försäljningen av akut p-piller är högst (HRA-Pharma, data on file). Den huvudsakliga försäljningen gäller receptfritt LNG på apotek för egenvård, medan den bristande tillgängligheten till UPA avspeglas i lägre försäljning.

### Vilka är kontraindikationerna?

Behandling med akut p-piller (LNG och UPA) har inga absoluta kontraindikationer förutom känd överkänslighet och graviditet. För kopparspiral gäller samma kontraindikationer som vid reguljär användning. Vid svår leversjukdom bör försiktighet iaktas vid behandling med UPA.

### Hur verkar akutpreventivmedel?

Kännedom om verkningsmekanismen för akutpreventivmedel är viktig, dels för acceptans av metoderna, dels för korrekt användning. Efter selektion av den dominanta follikeln ger LNG och UPA dosberoende hämning av follikeltillväxten (11–13). Medan LNG inte har någon effekt efter det att LH börjat stiga, kan UPA fortfarande förhindra ägglossning fram till LH-toppen. Därefter kan UPA inte förhindra ägglossning (14). Behandlingen leder antingen till att äggloss-

ningen förhindras eller förskjuts. UPA förskjuter i genomsnitt ägglossningen med fem dagar och resulterar därför ofta i en något längre cykel. Akut p-piller har ingen effekt på endometriet (15) och hämmar inte embryoimplantationen (16). Då oskyddat samlag och behandling med akut p-piller sker utanför det "aktiva fönstret", det vill säga efter LH-toppen och fram till ett dygn efter att ovulationen skett, blir behandlingen ineffektiv. Det avspeglas i högre graviditetsfrekvens jämfört med vid behandling inom det aktiva fönstret (17,18). Om implantationen redan har skett avbryter akut p-piller inte graviditeten.

Till skillnad från de hormonella metoderna har kopparspiral effekt även efter ägglossningen. Kopparspiral förhindrar fertilisering men kan också, ifall ett befruktat ägg skulle nå uteruskaviteten, förhindra implantationen genom den hämmande effekten på endometriets receptivitet (19).

## ”Kännedom om verkningsmekanismen för akutpreventivmedel är viktig”

### Hur effektiva är de olika metoderna?

Eftersom akut p-piller verkar främst genom att skjuta upp eller förhindra ägglossning, och inte har någon effekt efter LH-toppen och efter att ägglossning har skett, är metoden mindre effektiv än flera andra preventivmetoder. Effektiviteten för akutpreventivmetoder kan inte heller anges med Pearl Index som för reguljära preventivmetoder. Att ange den absoluta effektiviteten för metoden är svårt eftersom placebokontrollerade studier av etiska skäl saknas. Man kan däremot jämföra effektiviteten mellan olika akutpreventivmetoder, eller jämföra det observerade antalet graviditeter efter behandling med den beräknade sannolikheten för en graviditet under den cykeldag då det oskyddade samlaget inträffade. Sannolikheten för att bli gravid efter ett oskyddat samlag beror på när i menscykeln det sker. Den fertila perioden varar under de fem dagar i menscykeln som föregår ägglossningen – på grund av att spermier kan överleva i upp till 120 timmar – samt under dagen för ägglossning eftersom oocytan kan överleva och vara befruktning duglig i 12–24 timmar (20).

En randomiserad jämförelse mellan LNG och UPA visade – när olika tidsintervall sammanlagits – att effektiviteten för LNG var 69 % (95 % CI; 46–82) och för UPA 85 % (95 % CI; 68–93) (21).

**Tabell I. Metaanalys av effektivitet av akutprevention med UPA jämfört med LNG, indelat efter tid mellan det oskyddade samlaget och tablettintag (modifierad från Glasier et al. 2010 [8]).**

Tidsintervall till tablettintag	Antal patienter (N)	Odds ratio (95 % konfidensintervall)	P
Metaanalys < 24 timmar	1 184	0,35 (0,11–0,93)	0,035
Metaanalys < 72 timmar	3 242	0,58 (0,33–0,99)	0,046
Metaanalys < 120 timmar	3 445	0,55 (0,32–0,93)	0,025

En metaanalys har visat att UPA är mer effektivt än LNG i att förhindra graviditet (Tabell I). Vid behandling inom 72 eller 120 timmar efter det oskyddade samlaget är risken för graviditet nästan halverad, medan behandling inom 24 timmar minskar risken med nästan två tredjedelar med UPA jämfört med LNG (8).

Störst risk för graviditet trots akut p-piller föreligger vid samlag just vid ovulationen, vid fortsatta oskyddade samlag efter användning av akut p-piller, samt vid högt BMI. Risken för graviditet trots användning av LNG ökar redan vid BMI över 25, medan effektiviteten för UPA avtar först vid BMI över 35 (22).

Kopparspiral är den mest effektiva akutpreventivmetoden med en effektivitet på närmare 99 % om den sätts in inom fem dygn efter ett oskyddat samlag (4,23). Skillnaden i effektivitet jämfört med akut p-piller skulle kunna förklaras av att kopparspiralen mycket effektivt blockerar inte enbart spermietransport och fertilisering, utan också har en effekt på embryot och endometriecellaktiviteten och därigenom förhindrar implantationen (19). En annan minst lika viktig faktor är förstås att ett effektivt preventivmedel finns på plats under resten av menscykeln och att effektiviteten inte påverkas av BMI.

### Kan behandlingen upprepas?

Behandling med akut p-piller kan upprepas vid behov. Äldre studier som gällt upprepad behandling med LNG i lägre doser än de som rekommenderas idag, rapporterar effektivitet som varierar mellan Pearl Index på i genomsnitt 5 (24). I dessa studier påverkas följsamheten av att risken för oregelbundna blödningar ökar om behandlingen ges vid flera tillfällen under samma menscykel. Eftersom akut p-piller inte är lika effektivt som många andra preventivmedel bör användning av en mer effektiv preventivmetod rekommenderas i första hand. Kvickstart, det vill säga behandling med p-piller som påbörjas direkt efter behandling med akut p-piller, står inte effekten av varken LNG eller UPA (25). Eftersom ägglossningen kan skjutas upp vid behandling med akut p-piller och detta sker under olika lång tid (olika effektivitet) bör dock barriärmetod användas i 14 dagar efter UPA och i sju dagar efter LNG.

Behandling med akut p-piller skyddar inte mot graviditet vid upprepade samlag efter ett användningstillfälle. Vid behov bör en ny behandling tas om > 24 timmar gått sedan förra behandlingen.

### Kan akut-p-piller användas under graviditet och amning?

När en implantation har skett kan LNG inte avbryta eller skada graviditeten. I en studie av kvinnor som blivit gravida i samma cykel som de använt LNG eller redan varit gravida då de tagit behandlingen, såg man ingen påverkan på graviditeten, fostret eller på födda barn (26). Effekten av UPA som observerats efter exposition under graviditet visar inte heller någon ökad risk för fosterskada eller missfall (HRA-Pharma, data on file). LNG kan liksom övriga gestagena metoder användas under amning (27). Data saknas för UPA i bröstmjölk (28).

## ”Barriärmetod bör användas i 14 dagar efter UPA och i sju dagar efter LNG”

### Vilka är biverkningarna?

Biverkningsprofilen för LNG och UPA är i princip likartade, med vanligaste biverkan huvudvärk (19 %), följt av dysmenorré och illamående (8). Påverkan på blödningsmönstret beror på när akut p-piller används under menscykeln, med minst påverkan om det ges mitt i cykeln. UPA tenderar att förlänga menscykeln med 1–2 dagar medan motsatsen gäller LNG. Volym och duration av blödningen påverkas inte (8). Akut p-piller ökar inte risken för ektopisk graviditet (29).

### Finns det risk för interaktioner?

UPA har en halveringstid på 32,4 timmar och metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450. Det gör att vissa enzyminducerande läkemedel potentiellt kan interagera med UPA och minska dess effekt, medan det motsatta gäller enzymhämmande läkemedel. Efter en singeldos av 30 mg UPA uppnås maximala plasmanivåer efter 0,5–3 timmar. Om kräkning inträffar inom 3 timmar efter att UPA tagits bör en ny tablett tas (3).

### Hur ser framtiden för akutprevention ut?

För att göra de mest effektiva akut p-pillren tillgängliga är det av stor betydelse att dessa blir receptfria. Fler insatser behövs för att öka användningen av kopparspiral vid akut-



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

prevention. Pågående studier rör också upprepad behandling med akut p-piller som reguljär prevention. Aktuell forskning fokuserar på metoder med ökad effektivitet, på ”perikoital-behandling” och ”*dual protection*”, det vill säga metoder som erbjuder kombinerat skydd mot både graviditet och sexuellt överförda sjukdomar (30).

### Referenser

- Cheng I, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15:18:CE001324. Review.
- Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002;360:1803–10.
- Bliethe DL, Nieman LK, Blye RP, et al. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids* 2003;68:1013–7.
- Turok DK, Godfrey EM, Wojdyla D, et al. Copper T380 intrauterine device for emergency contraception: highly effective at any time in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2013;28:2672–6.
- Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977;28:932–6.
- Ellertson C, Webb A, Blanchard K, et al. Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:1160–7.
- Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428–33.
- Glasier A, Cameron ST, Logan S, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis of ulipristal acetate versus levonorgestrel. *Lancet* 2010;13,375:555–62.
- Raymond EG, Trussell J, Polis CB. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;109:181–8.
- Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003;67:259–65.
- Marions L, Hulthenby K, Lindell I, et al. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100:65–71.
- Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;63:123–9.
- Brahe V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate preovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25:2256–63.
- Brache V, Cochon L, Deniaud M, et al. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013;88:611–8.
- Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004;10:341–8.
- Lalithkumar PGL, Lalithkumar S, Meng CX, et al. Mifepristone but not levonorgestrel inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod* 2007;22:3031–7.
- Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, et al. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2006;74:349–50.
- Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, et al. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation. *Contraception*. 2011;84:486–92.
- Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalithkumar PGL. Emergency contraception—mechanisms of action. *Contraception* 2013;8:300–8.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517–21.
- Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089–97.
- Glasier A, Cameron ST, Bliethe D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 2011;84:363–7.
- Cleland K, Zhu H, Goldstruck N, et al. The efficacy of IUDs for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012;27:1994–2000.
- Halpern V, Raymond EG, Lopez LM. Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20;(1):CD007595. Review.
- Cameron S, et al. A prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study to assess the effects on ovarian activity of a combined oral contraceptive pill when preceded by the intake of ellaOne® (ulipristal acetate 30 mg) or placebo. Manuscript for submission. Data on file HRA-Pharma.
- Zhang L, Chen J, Wang Y, et al. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009;24:1605–11.
- Gainer E, Massai R, Lillo S et al. Levonorgestrel pharmacokinetics in plasma and milk of lactating women who take 1,5 mg for emergency contraception. *Hum Reprod* 2007;22:1578–84.
- Sääv I, Fiala C, Hämäläinen JM, et al. Medical abortion in lactating women – low levels of mifepristone in breast milk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:618–22.
- Cleland K, Raymond E, Trussell J, et al. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115:1263–6.
- Crosignani, PG, Glasier A. The ESHRE Capri Workshop Group. Family planning 2011: better use of existing methods, new strategies and more informed choices for female contraception. *Hum Reprod Update* 2012;18:670–81.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Intrauterin antikonception

Kristina Gemzell-Danielsson, Viveca Odland

## Sammanfattning

Koppar- och hormonspiral tillhör de mest effektiva preventivmetoderna. Kopparspiralens effektivitet beror på kopparytans storlek som bör vara  $\geq 300$  mm<sup>2</sup>. En hormonspiral frisätter levonorgestrel (LNG) och effektiviteten beror på inverkan på cervixsekret och endometriet. Medan kopparspiral ger en kvarstående ökning av menstruationsblödningen ger användning av hormonspiral en varaktigt minskad blödningsvolym. Under de första månaderna efter insättning av en hormonspiral brukar antalet dagar med småblödningar öka påtagligt.

I samband med spiralinsättning finns en liten risk för uppåtstigande genital infektion inom de första 20 dagarna men spiralanvändning ökar annars inte risken för genital infektion. Efter uttag av koppar- eller hormonspiral återkommer fertiliteten i samma utsträckning som efter användning av andra preventivmetoder, vilken visats även för kvinnor som inte varit gravida före spiralanvändningen. Vid graviditet hos spiralanvändare ska spiralen avlägsnas, eftersom kvarvarande spiral ökar risken för missfall och senare graviditetskomplikationer.

Koppar- och hormonspiral kan rekommenderas till de flesta kvinnor, även nulligravida.

## Bakgrund

De tidigaste intrauterina inläggen utgjordes av en silkestråd eller en metallring och introducerades redan på 1920-talet, men fick av många skäl ingen stor spridning. Först på 1950-talet, när plastspiraler utvecklades, väcktes intresse för metoden. Ett av de tidigt använda inläggen var spiralformat, men rätades ut i sin införare, och därför kallas intrauterina inlägg oftast för spiraler i Sverige (och i detta dokument).

Upptäckten att intrauterint koppar påtagligt minskade antalet implantationer i kaninuterus ledde till utvecklingen av kopparspiraler, vilka erbjöd ett mer effektivt skydd mot graviditet samtidigt som de var mindre och gav färre biverkningar jämfört med plastspiraler. De första kopparspiralerna var oftast T-formade och försedda med en koppartråd runt spiralstammen med en kopparyta motsvarande cirka 200 mm<sup>2</sup>. Moderna kopparspiraler har en större kopparyta, som bör vara  $\geq 300$  mm<sup>2</sup>, och därmed förbättrad effektivitet (1,2,3). Under 1980-talet utvecklades den större hormonspiralen, som frisätter levonorgestrel (LNG). En mindre hormonspiral med lägre frisättning av LNG godkändes i EU 2013.

## Verkningsmekanism

Vid användning av kopparspiral frisätts kopparjoner i reproduktionstrakten utan att mätbara nivåer uppnås i resten av kroppen. Kopparjoner påverkar spermietransport och sper-

mierörlighet, fertilisering, uterussekret, embryo och endometriereceptiviteten (4). Den främsta verkningsmekanismen är att förhindra fertilisering (4). Om fertilisering skulle ske, hindras implantationen genom effekter på uterussekretet och endometriet (4). Exempelvis rapporterade en studie tecken på fertilisering nio gånger oftare hos kvinnor utan än hos kvinnor med kopparspiral (4). I en annan studie påvisades befruktade ägg hos åtta av 36 kontroller, hos en av 22 kvinnor med plastspiral och inte hos någon kvinna av 43 med kopparspiral (4).

## ”Koppar- och hormonspiral kan rekommenderas till de flesta kvinnor, även nulligravida”

Den större hormonspiralen, som innehåller 52 mg LNG, frisätter initialt cirka 20 µg per dygn och efter fem år cirka 11 µg per dygn. LNG leder till att cervixsekretet blir ogenomträngligt för spermier och tillsammans med påverkan på spermietransport och spermiefunktion leder dessa effekter till att fertilisering förhindras (4,5). Denna hormonspiral har också en kraftig direkt effekt i endometriet med påverkan på bland annat steroidreceptorer (6). LNG minskar endometriets känslighet för cirkulerande östrogen vilket resulterar i en antiproliferativ effekt och i en uttalad påverkan på blödningsmönstret (6). Koncentrationen av LNG uppvisar en gradient med högsta nivå i endometriet, betydligt lägre koncentration i myometriet och mycket låga nivåer i plasma. Eftersom LNG-nivåer i plasma är låga påverkas inte ovulationen i någon stor utsträckning. Cirka 85 % av kvinnorna med denna större hormonspiral uppvisar ovulation (7).

En mindre hormonspiral har nyligen godkänts i EU och innehåller 13,5 mg LNG och frisätter cirka 6 µg per dygn under tre års användning. På grund av mindre hormonreservoar blir spiralens dimensioner liksom införarens diameter mindre. Verkningsmekanismen kan förmodas vara densamma som för den större hormonspiralen.

## Effektivitet och användningstid

Moderna koppar- och hormonspiraler är högeffektiva preventivmetoder, jämförbara med de mest effektiva hormonella metoderna. Kopparspiralens effektivitet beror på kopparytans storlek, som bör vara  $\geq 300$  mm<sup>2</sup>. Kopparspiraler med lång användningstid (minst 3 år) är att föredra, eftersom lång effektiv användning minskar behovet av byten och de problem som är relaterade till spiralbyten. Effektivitet från randomiserade jämförande spiralstudier presenteras i Tabell I. Den moderna kopparspiral som har visats ha högst doku-

menterad effektivitet med en verkningstid på tio till tolv år är CuT380A, som har en kopparyta på 380 mm<sup>2</sup> (1,2,3). Data omfattande längre än fem års användning för andra kopparspiraler är begränsade. Randomiserade jämförande studier visar ingen signifikant skillnad i effektivitet mellan den större hormonspiralen och kopparspiraler med > 250 mm<sup>2</sup> kopparyta (2,9). Den mindre hormonspiralen har endast i begränsad omfattning genomgått jämförande studier (Tabell I; 10). Användningstiden avgörs av hur länge adekvata mängder LNG frisätts, vilket är cirka fem år för den större och tre år för den mindre hormonspiralen. Effektiviteten av hormonspiraler påverkas inte av kvinnans ålder eller BMI.

**Tabell I. Effektivitet (graviteter per 100 kvinnoår) av olika spiraler från några randomiserade jämförande studier. De flesta studier anger kumulativt antal per 100 kvinnoår under 5 år, utom referens 10, som endast omfattar 3 år.**

Spiral	N	Duration År	Kumulativt gravitetstal per 100 kvinnoår	Ref
NovaT 200	1 847	5	12,3	3
TCu 220C	1 881	5	6,6	
TCu 220C	1 396	5	4,0	3
TCu 380A	1 396	5	1,4	
TCu 380A	1 121	5	1,4	2
LNG 20µg	1 124	5	1,1	
NovaT 200	937	5	5,9	8
LNG 20µg	1 821	5	0,5	
LNG 6 µg	240	3	0,17	10
LNG 20µg	256	3	0	

## Blödningsmönster

Kopparspiral ger en ökning av blödningsmängden vid menstruation med i genomsnitt 55 %. Ökningen kvarstår oförändrad under hela användningstiden (11). Det tycks inte vara någon skillnad mellan olika kopparspiraler och inte heller förefaller blödningsmängden påverkas av kopparytan. Blödningsökningen sammanhänger med bland annat ökad vaskularitet som en följd av spiralens "trauma", ökad fibrinolytisk aktivitet och lokal påverkan på endometriet samt försämrad lokal hämostas (11). Normal blodförlust vid menstruation (MBL) utan spiral brukar ligga på 40 mL eller därunder, med stora variationer. Om MBL ökar till 60–80 mL eller mer efter spiralinsättning kommer många kvinnor att utveckla en negativ järnbalans som kan leda till anemi.

Användning av kopparspiral brukar leda till att antalet blödningsdagar vid menstruation ökar med en till två dagar. Många kvinnor med kopparspiral rapporterar också några dagar av sparsam blödning (spotting) mitt i menstruationscykeln. Denna typ av mellanblödning har ringa betydelse som blodförlust, men kan ha betydelse för kvinnans acceptans av metoden.

En hormonfrisättande spiral minskar påtagligt och dosberoende MBL, och den större hormonspiralen har därför

också blivit godkänd för behandling av riklig menstruation. Blödningsminskningen är ett resultat av effekter av LNG direkt på endometriet (6). Initialt under de första tre till sex månaderna ökar vanligen antalet dagar med småblödning (8). Så småningom utvecklar de flesta kvinnor med hormonspiral sparsamma, regelbundna blödningar eller, i vissa fall, amenorré (8). Vid direkt byte från en hormonspiral till nästa ses inte dessa initiala oregelbundna blödningar utan antal dagar med blödning och spotting fortsätter att minska (12). Användning av hormonspiral motverkar järnbristanemi genom att menstruationerna blir mindre. Blödningsmönstret med den mindre hormonspiralen liknar det med den större hormonspiralen, men amenorré är mera ovanligt (10).

## Biverkningar och skäl till avbrytande

Blödning och smärta är de vanligaste skälen till att en kvinna önskar ta ut en kopparspiral. Frekvensen varierar mellan 15 och 30 % under en 5-årsperiod, ofta med högst förekomst under första året (1). Medan kopparspiral ökar förekomsten av riklig mens och mensvärk, ger hormonspiral en kraftig och uttalad minskning av mensvärk, oberoende av LNG-dos, samt lindrar endometriosrelaterad smärta (13,14).

Skäl till uttag av hormonspiral omfattar, förutom blödningsstörningar (oftast frekventa småblödningar) och/eller smärta, även en del hormonella biverkningar, som avspeglar att den låga frisättningen av LNG ändå kan ge vissa systemeffekter. Hormonella biverkningar omfattar bland annat akne, humörpåverkan, bröstspänningar och libidoförändring (8,13,14). Ingen skillnad i biverkningsförekomst noterades mellan de två hormonspiralerna (10). Som vid all behandling med gestagena metoder i doser som inte hämmar ovulationen, är användning av hormonspiral associerad med ökad förekomst av ovarialcystor. Diagnosticerad ovarialcysta rapporteras hos cirka 10 % bland användare av den större och i något lägre frekvens bland användare av den mindre hormonspiralen (10).

Utstötningfrekvensen tycks inte skilja sig mellan koppar- och hormonspiraler (1,8,9).

## Infektioner

Under 1970-talet uppmärksammades att en viss typ av spiral, Dalkon Shield ("Plastlusen"), ökade risken för uppåtstigande genital infektion på grund av egenskaper hos spiraltråden. Detta följdes av rapporter som visade ökad risk för genital infektion hos spiralbärare, speciellt hos kvinnor som inte fött barn (15). Senare analyser visade emellertid på flera möjliga felkällor till dessa resultat. Exempelvis tilläts kvinnor i kontrollgruppen att använda p-piller, vilka senare visade ha en skyddseffekt mot uppåtstigande genital infektion (16). Eftersom ett samband mellan bäckeninflammation (Pelvic inflammatory disease, [PID]) och spiralanvändning hade postulerats kan detta också ha lett till att diagnosen PID oftare sattes hos en kvinna med spiral.

En stor studie från WHO, omfattande 23 000 kvinnor som hade fött barn, visade att risken för PID under pågående spiralanvändning är mycket låg (omkring 1,6/1 000) utom under de första 20 dagarna, då det finns en risk att bakterier förs upp vid själva insättningen (17). Profylaktisk

antibiotikabehandling inför spiralinsättning påverkar inte risken för PID (18).

De flesta studier talar för att sexualvanor utgör den mest betydelsefulla riskfaktorn för PID men effekten av ålder har inte säkert gått att separera från effekten av sexualvanor. Sambandet mellan spiralinsättning och PID är komplext och beror troligen till viss del på det individuella immunsvaret. Det finns studier som talar för att kopparspiral hos ”äldre” kvinnor (> 35) ökar risken för PID, men den bakomliggande etiologin är oklar (19). Långtidsanvändning av kopparspiral har också föreslagits som riskfaktor för allvarlig PID men få studier har kunnat visa detta (19).

Användning av hormonspiral tycks ge ett visst skydd mot uppstigande infektioner, troligen genom effekter på cervixsekretet, som blir svårgenomträngligt för bakterier, och på endometriet (8).

## ”Vid graviditet med kvarvarande spiral ska spiralen avlägsnas så snart som möjligt”

### Ektopisk graviditet

Den absoluta risken för ektopisk graviditet är starkt korrelerad till den totala graviditetsrisken med en preventivmetod. Därför är risken för ektopisk graviditet låg med de högeffektiva koppar- och hormonspiralerna. Med moderna kopparspiraler ligger risken för ektopisk graviditet i samma storleksordning som med andra högeffektiva preventivmetoder (20).

Medan den absoluta risken för ektopisk graviditet med hormonspiral är ytterst låg, är omkring hälften av de få graviditeter som uppstår med hormonspiral ektopiska (21). Att graviditeten kan vara ektopisk bör beaktas när en graviditet konstateras hos kvinna med spiral.

### Nulliparitet, framtida fertilitet och spiralanvändning

Fertiliteten efter användning av koppar- eller hormonspiral kommer tillbaka lika snabbt och i lika stor omfattning som efter andra preventivmetoder (22,23). Andelen nullipara i spiralstudier är ofta låg, men när data har kunnat analyseras separat, skiljer sig inte resultaten vad gäller effektivitet, infertilitet, infektionsrisk och andra biverkningar hos nullipara jämfört med kvinnor som fött barn, vare sig när det gäller koppar- eller hormonspiral (1,8).

Vad gäller spiral användning bland mycket unga kvinnor (< 18 år) finns fortfarande ett begränsat antal studier. De begränsade data som finns talar för att koppar- och hormonspiral fungerar som hos lite äldre kvinnor, men det finns ett stort behov av fler studier (24).

### Evidens för rutiner för insättning och uppföljning

Ingen metod eller intervention för att minska smärta vid spiralinsättning har visats vara mer effektiv än placebo, förutom en trygg omgivning (25). NSAID har god effekt vid behandling av smärta och riklig blödning under spiral användning (26). Förbehandling med misoprostol har visat sig göra insättningen lättare vid till exempel cervixstenos eller vid nulliparitet, däremot inte mindre smärtsam (27).

Spiralinsättning kan ske när som helst under menscykeln när man kan utesluta graviditet eller direkt efter en kirurgisk abort om det inte finns misstanke om infektion (28). Spiral kan också sättas in inom en vecka efter medicinsk abort utan att fler utstötningar sker eller att risken för inkomplett abort eller infektioner ökar jämfört med insättning vid ett senare återbesök (29).

Efter förlösning kan spiral sättas in inom 48 timmar, men risken för utstötning är då litet högre än annars (30). Risken för perforation i samband med spiralinsättning är låg och skiljer inte mellan koppar- och hormonspiral (cirka 1/1 000; 31). Om spiralen sätts in under pågående laktationsamenorrhé bör risken för uterusperforation beaktas, eftersom uterus under denna period är liten och de flesta rapporterade perforationer har inträffat då (31).

Om graviditet inträffar med kvarlämnad kopparspiral ökar risken för missfall och senare graviditetskomplikationer. Vid graviditet med kvarvarande hormonspiral finns otillräckligt med data för att dra slutsatser om graviditetsutfall. Vid graviditet med kvarvarande koppar- eller hormonspiral ska spiralen avlägsnas så snart som möjligt.

### Referenser

1. Kulier R, O'Brien P, Helmerhorst FM, et al. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. Cochrane Library: 2008 (4).
2. Sivin I, El Mahgoub S, McCarthy T, et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380Ag intrauterine devices: A five-year randomized study. Contraception 1990;42:361–78.
3. World Health Organisation. The TCu 380A, TCu 220C, Multiload 250 and Nova T IUDs at 3, 5 and 7 years of use results from three randomised multicentre trials. Contraception 1990;42:141–58.
4. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception 2007;75:(6 Suppl)S16–30.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

5. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception* 2010;82:491–6.
6. Critchley HOD, Wang H, Jones RL, et al. Morphological and functional features of endometrial decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 1998;13:1218–24.
7. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, et al. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990;42:51–66.
8. Andersson K, Odling V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use. *Contraception* 1994;49:56–72.
9. French R, Van Vliet H, Cowan F, et al. Progestogen-releasing intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Library*: 2010 (2).
10. Gemzell-Danielsson K, Schell Schmidt 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. *FertilSteril* 2012;97:616–22.
11. Milsom I, Andersson K, Jonasson K, et al. The influence of the Gyne-T 380S IUD on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1995;52:175–9.
12. Rönnerdag M, Odling V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716–21.
13. Heikinheimo O, Inki P, Kunz M, et al. Predictors of bleeding and user satisfaction during consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 2010;25:1423–7.
14. Backman T, Huhtala S, Blom T, et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:335–9.
15. Weström L, Bengtsson LP, Mårdh PA. The risk of pelvic inflammatory disease in women using intrauterine contraceptive devices as compared to non-users. *Lancet* 1976;2:221–4.
16. Kronmal RA, Whitney CW, Mumford SD. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease: The Women's Health Study reanalyzed. *J Clin Epidemiol* 1991;44:109–22.
17. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992;339:785–8.
18. Grimes DA, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *The Cochrane Library* 2012 (5).
19. Viberga I, Odling V, Berglund L. The impact of age and intrauterine contraception on the clinical course of pelvic inflammatory disease. *Gynecol Obstet Invest* 2005;61:65–71.
20. Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991;78:291–8.
21. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, et al. Pregnancy during use of the levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:50–4.
22. Doll H, Vessey M, Painter R. Return of fertility in nulliparous women after discontinuation of the intrauterine device: comparison with women discontinuing other methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:304–14.
23. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ et al. Use of copper intrauterine device and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med* 2001;345:561–7.
24. Dean EI, Grimes DA. Intrauterine devices for adolescents: a systematic review. *Contraception* 2009;79: 418–23.
25. Gemzell-Danielsson K, Mansour D, Fiala C, et al. Management of pain associated with the insertion of intrauterine contraceptives. *Hum Reprod Update* 2013;19:419–27.
26. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine device use. *Cochrane Library* 2011 (10).
27. Sääv I, Aronsson A, Marions L, et al. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22:2647–52.
28. Steenland MW, Tepper NK, Curtis KM, et al. Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review. *Contraception* 2011;84:447–64.
29. Sääv I, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Early versus delayed insertion of intrauterine contraception after medical abortion – a randomized controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e48948.
30. Thiery M, Van Kets H, Van der Pas H. Immediate post-placental IUD insertion: the expulsion problem. *Contraception* 1985;31:331–49.
31. Andersson K, Ryde-Blomqvist E, Lindell K, et al. Perforations with intrauterine devices: Report from a Swedish Survey. *Contraception* 1998;57:251–5.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)



# Preventivmedel och STI; Barriär- och övriga preventivmetoder

Tanja Tydén, Margareta Larsson

## Sammanfattning

I åldersgruppen 16–24 år, och speciellt bland kvinnor, har regelbundna stickprovsundersökningar visat ett ökat sexuellt risktagande. Antal sexualpartners har ökat betydligt, liksom andelen kvinnor som haft en sexuellt överförbar infektion (STI). ”One night stand” utan kondom är vanligt och analt samlag utan kondom har ökat. Om denna trend fortsätter finns en risk för ökad spridning av olika STI. Kondom är det vanligaste preventivmedlet vid det allra första samlaget och används av cirka två tredjedelar, men i takt med ökad sexuell erfarenhet minskar användningen av kondom till förmån för andra preventivmedel. Unga män tenderar att lägga över större ansvar för sexuell och reproduktiv hälsa på kvinnan. Den viktigaste faktorn som har samband med att inte använda kondom bland ungdomar, är att kvinnan använder p-piller.

## Preventivmedelsanvändning

I takt med att samhället förändras har även inställningen till sex, sexualvanor och användning av olika preventivmedel påverkats. Det har blivit en mer liberal syn på att ha sex utan kärlek och antal partners och tillfälligt sex har ökat (1,2). Kondom är fortfarande det vanligaste preventivmedlet vid det allra första samlaget och används av cirka två tredjedelar (3,4), men i takt med ökad sexuell erfarenhet minskar användningen av kondom, till förmån för andra preventivmedel (3–5).

Sedan hotet om HIV/AIDS på 1980-talet har Herlitz och medarbetare gjort regelbundna stickprovsundersökningar av svenska folkets användning av kondom, sexualvanor samt kunskap om och inställning till HIV/AIDS. I åldersgruppen 16–24 år har det sexuella riskbeteendet ökat, speciellt bland kvinnor. Antal sexualpartners har ökat och användning av kondom vid tillfälligt sex har minskat (1). Samma trend har visats vid upprepade stickprovsundersökningar på en gynekologisk mottagning för studenter. Nästan alla (94 %) hade år 1999 och 2009 erfarenhet av att ha givit oralsex. Antal sexualpartners hade emellertid dubblats från fem till elva (spridning 1–50) från 1999 till 2009. Två tredjedelar (65 %) hade haft samlag ”första kvällen” utan att använda kondom, jämfört med 37 % tio år tidigare. Andelen som haft analsex ökade från 27 % till 39 %. Endast en av fyra använde alltid kondom vid analsex. Erfarenhet av att ha haft en eller flera STI hade ökat från 14 % till 29 %. Användning av akut-p-piller hade ökat från 22 % till 67 % (4). Om denna trend fortsätter finns en risk för ökad spridning av olika STI. Novak och Karlsson, som undersökt faktorer som har samband med att inte använda kondom bland ungdomar, fann att den viktigaste faktorn var att kvinnan använder p-piller (6).

Kondom bör därför alltid rekommenderas som komplement till annat preventivmedel vid nya sexuella kontakter. Detta budskap, som ursprungligen kommer från Holland (”*Double Dutch*”), bör diskuteras noggrant vid preventivmedelsrådgivning till unga kvinnor (7).

## ”I åldersgruppen 16–24 år har det sexuella riskbeteendet ökat”

### Attityder till p-medel och STI

Några STI är anmälningspliktiga och Folkhälsomyndigheten (tidigare Smittskyddsinstitutet) för därför statistik över antalet anmälda fall ([www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se)), se Tabell I. *Klamydia* är vanligast och har ökat kraftigt sedan 1998, men de senaste åren har ökningen planat ut till cirka 40 000 fall/år. Mer än 85 % av de registrerade fallen är i åldersgruppen 15–29 år (Folkhälsomyndigheten). Betydligt fler kvinnor än män testar sig, eftersom kvinnor kan bli testade i samband med preventivmedelsrådgivning. Många män fångas upp på grund av Smittskyddslagens bestämmelser angående smittspårning.

*Gonorrhé*, som är mera ovanligt, fortsätter att öka kraftigt. Under 2012 rapporterades 1 097 fall, jämfört med 611 fall år 2009. Detta är en oroande utveckling med tanke på att en del stammar är resistenta mot antibiotika.

*Hepatit B* orsakas av ett virus som sprids sexuellt eller via blod. Antal fall är relativt konstant och uppgick år 2012 till 1 556 personer.

*HIV* blev anmälningspliktigt 1983. I Sverige har 10 332 fall av HIV-infektion rapporterats sedan 1983. Av dessa har 2 466 fått AIDS-diagnos och 2 167 har rapporterats avlidna. År 2012 rapporterades cirka 441 fall, varav hälften var smittade via heterosexuell kontakt. För dessa var medianåldern för kvinnor 35 år och för män 42 år.

*Syfilis* är ovanligare och 201 fall anmäldes 2012.

*Herpes simplexvirus* (HSV) och *humant papillomvirus* (HPV) är inte anmälningspliktiga STI. HSV finns i två närbesläktade former som båda kan ge utslag och sår på könsorganen. Nästan alla smittas någon gång under livet med HSV. Om en gravid kvinna har en pågående genital herpesinfektion i samband med förlossningen kan barnet smittas och kejsarsnitt kan därför bli aktuellt. Det finns cirka 150 olika HPV-typer, varav cirka 15 är onkogena. HPV är en vanlig STI och cirka 70 % av de sexuellt aktiva har någon gång smittats av HPV, varav de flesta inte har haft några symtom. HPV-typerna 16 och 18 orsakar cirka 70 % av all cervixcancer och HPV-typerna 6 och 11 orsakar cirka 90 % av alla kondylom. Varje år drabbas cirka 450 kvinnor i Sverige av cervixcancer och årligen dör cirka 150 kvinnor av denna cancerform.

Nu finns två vacciner mot HPV och sedan år 2012 erbjuds flickor i åldersgruppen 10–12 år det kvadrivalenta vaccinet genom elevhälsovården. De flesta landsting erbjuder kostnadsfri ”catch-up”-vaccination för flickor upp till 18 år.

**Tabell I. Antal anmälda fall av anmälningspliktiga STI år 2012.**

STI	Antal anmälda fall år 2012
Klamydia	37 715
Hepatit B	1 556
Gonorré	1 097
Syfilis	201
HIV	441

För att få en djupare förståelse för hur ungdomar tänker och resonerar angående prevention av STI och oönskade graviditeter, har Ekstrand och medarbetare gjort intervjuer med unga män och kvinnor. Både kvinnor och män ansåg att det var en katastrof att bli förälder vid unga år och synen på abort var positiv. Preventivmedelsanvändning var kvinnans huvudansvar. Kondomanvändning sågs som en riskfaktor för erektionssvikt och den pinsamheten var deltagarna inte villiga att utsätta sig för. Attityden till tillfälligt sex var positiv. Oplanerat sex, speciellt efter konsumtion av alkohol, kunde leda till sämre användning av preventivmedel, men då var akut-p-piller en nödlösning (8,9).

Unga män som klamydiatestat sig intervjuades beträffande hur de såg på risken med oskyddat sex för egen del och för sin partner. Männen var mer oroade för egna personliga konsekvenser av oskyddat sex än för konsekvenser för partner. De viktigaste hindren för att använda kondom var att spontaniteten och njutningen minskade, erektionen kunde störas och att det var allmänt pinsamt och misstänkliggörande att använda kondom. Andra faktorer var kommunikationsproblem samt att kvinnan använde p-piller. De flesta män var övertygade om att kvinnan skulle göra abort om hon blev gravid (10).

Tonårsflickor som gjort abort, intervjuades om sin beslutsprocess och resultatet visade att valet av abort var självklart, men samtidigt saknades stöd från omgivningen att kunna fullfölja graviditeten. Kommunikationen med partner om preventivmedel fungerade inte. De var medvetna om att de utsatte sig för en risk, men tänkte att ”det händer inte mig” (11). Christiansson och medarbetare, som också gjort intervjuer om hur unga vuxna ser på risk för STI, fann att män förväntade sig att kvinnorna skulle föreslå att kondom ska användas (12). Detta indikerar att det är viktigt att inkludera unga män i information och rådgivning om anti-konception. Eftersom risken för STI är hög bör detta beaktas, och vid behov behöver man vara generös med provtagning för STI.

## Barriärmetoder

Kondom är fortfarande det enda reversibla preventivmedlet som män kan använda. Om kondom används på rätt sätt ger den ett bra skydd mot både graviditet och STI. Om mannen använder kondom under hela samlaget minskar risken med 70 % för att överföra humana papillomvirus (13). Kondom är vanligast vid det allra första samlaget (3,4), men minskar till cirka 20–25 % vid det senaste samlaget (3–5). Kondomen kan minska ollonets känslighet, vilket kan vara en fördel vid prematur ejakulation. Män som har problem med erektionsstörningar kan uppleva att det är svårt att använda kondom. Då kan en vaginal kondom vara ett alternativ. För gummi-allergiker finns latexfria alternativ. Pearl Index för kondom är 2–18 (14).

## Vagial kondom (också kallad femidom)

Det finns flera olika tillverkare av vaginala kondomer. De utvecklades främst som ett alternativ för kvinnor vars män inte kunde eller ville använda kondom, men kan också användas vid anala samlag. Den är gjord av plast eller latex och förs in i slidan eller i anus före samlag. Den har ringar i båda ändarna och den yttre ringen täcker större delen av vulva eller analområdet. Rätt använd ger den ett bra skydd mot graviditet och sexuellt överförbara infektioner. Det finns begränsade studier om attityder och tillförlitlighet och det behövs därför fler kliniska försök avseende vaginal kondom. En amerikansk studie har beräknat Pearl Index till 5–21 (14,15).

## ”Både kvinnor och män ansåg att det var en katastrof att bli förälder vid unga år”

## Pessar

*Slidpessar* är liksom kondom en barriärmetod. Det är en gummikupa, som ska sitta djupt in i slidan och täcka livmodertappen, så att spermier förhindras från att simma in. Pessaret, som finns i olika storlekar, utprovas av barnmorska/läkare och det ska användas tillsammans med spermiedödande medel. Pessaret ska vara kvar i slidan i sex timmar efter samlag. Pessaret tvättas av och återanvänds. Det spermiedödande medlet är effektivt i en timme. Pearl Index för pessar i kombination med spermiedödande medel är 6–12 (14).

*Cervixpessar* (FemCap) är ett annat slags pessar och finns i tre storlekar:

- small: för kvinnor som inte varit gravida,
- medium: för kvinnor som gjort abort, fått missfall eller fött barn med kejsarsnitt
- large: för kvinnor som fött barn.

FemCap behöver inte provas ut av barnmorska/läkare. Cervixpessaret ska placeras direkt på livmodertappen, vilket gör att det kan vara svårare att sätta in än slidpessar. Cervixpessaret ska sitta kvar minst sex timmar och högst två dygn efter senaste samlaget. Pessaret tvättas och återanvänds. Evidens saknas angående Pearl Index.

Det finns olika spermiedödande medel, som kan köpas på internet. Apotek tillhandahåller Nonoxynol, som är en extemporeberedning. Pearl Index för spermiedödande medel beräknas till 18–28 (14).

### Naturliga metoder

*Naturlig familjeplanering* innebär att samlag undviks under de dagar som kvinnan är fertil, det vill säga fem dagar före och till och med dagen efter ägglossningen. Metoden förutsätter att tidpunkten för ägglossning kan fastställas. Ägglossning inträffar oftast  $14 \pm 2$  dagar före nästa mens, och efter att ägglossningen skett stiger basaltemperaturen  $0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ . Vid regelbunden menscykel på 28 dagar ska oskyddat samlag undvikas från dag 10 till och med dag 16.

Metoden för att fastställa ägglossning kan förbättras genom till exempel regelbunden temperaturmätning och/eller med Billingmetoden, vilken innebär att kvinnan lär sig att undersöka sitt eget cervixsekret och känna igen de naturliga variationerna. Billingmetoden kan tillämpas även vid oregelbundna menstruationer. Ett sammanlagt Pearl Index för naturliga metoder har uppskattats till 24 (14).

### P-dator

P-datorer registrerar hormonella förändringar under en menstruationscykel. De är enkla och populära metoder, som via dagliga urintester mäter insöndring av LH, som är som högst 24–36 timmar innan ovulation. Kvinnan kan läsa av på en monitor om hon är i fruktsam period eller inte. Testerna används dels för att förhindra en graviditet, dels för att beräkna lämpligaste tid för att kunna bli gravid. Det finns olika p-datorer och i en prospektiv studie jämfördes Clearplan Fertility Monitor (CPFM) med transvaginalt ultraljud. I denna studie identifierades 90 % av ägglossningarna av CPFM (16).

### Avbrutet samlag

Metoden innebär att samlaget avslutas före mannens ejakulation och tillförlitligheten beror på hur väl mannen kan kontrollera sin ejakulation. Det har även visats att viss sädesavgång kan ske före ejakulation (17) och Pearl Index har uppskattats till 4–22 (14).

### Referenser

1. Herlitz CA, Forsberg M. Sexual behaviour and risk assessment in different age cohorts in the general population of Sweden (1989–2007). *Scand J Public Health* 2010;38:32–9.
2. Danielsson M, Berglund T, Forsberg M, et al. Sexual and reproductive health: Health in Sweden: The National Public Health Report 2012. Chapter 9. *Scand J Public Health* 2012;40(9 Suppl):176–96.
3. Häggström-Nordin E, Borneskog C, Eriksson M, et al. Sexual behaviour and contraceptive use among Swedish high school students in two cities: comparisons between genders, study programmes, and over time. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:36–46.
4. Tydén T, Palmqvist M, Larsson M. A repeated survey of sexual behavior among female university students in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:215–9.
5. Lindh I, Ellström AA, Blohm F, et al. A longitudinal study of contraception and pregnancies in the same women followed for a quarter of a century. *Hum Reprod* 2010;25:1415–22.
6. Novak DP, Karlsson RB. Gender differed factors affecting male condom use. A population-based study of 18-year-old Swedish adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2005;17:379–90.
7. Verhaeghe J. Clinical practice: Contraception in adolescents. *Eur J Pediatr* 2012;171:895–9. Review.
8. Ekstrand M, Larsson M, von Essen L, et al. Swedish teenager perceptions of teenage pregnancy, abortion, sexual behavior, and contraceptive habits – a focus group study among 17-year-old female high-school students. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:980–6.
9. Ekstrand M, Tydén T, Darj E, et al. Preventing pregnancy: a girls' issue. Seventeen-year-old Swedish boys' perceptions on abortion, reproduction and use of contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007;12:111–8.
10. Ekstrand M, Tydén T, Larsson M. Exposing oneself and one's partner to sexual risktaking as perceived by young Swedish men who requested a Chlamydia test. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:100–7.
11. Ekstrand M, Tydén T, Darj E, et al. An illusion of power: qualitative perspectives on abortion decision-making among teenage women in Sweden. *Perspect Sex Reprod Health* 2009;41:173–80.
12. Christianson M, Johansson E, Emmelin M, et al. "One-night stands" – risky trips between lust and trust: qualitative interviews with Chlamydia trachomatis infected youth in North Sweden. *Scand J Public Health* 2003;31:44–50.
13. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645–54.
14. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397–404.
15. Bounds W. Female condoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997;2:113–6.
16. Behre HM, Kuhlage J, Gassner C, et al. Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum Reprod* 2000;15:2478–82.
17. Killick R, Leary C, Russell T, et al. Sperm content of pre-ejaculatory fluid. *Hum Fertil (Camb)* 2011;14:48–52.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Läkemedelsinteraktion vid hormonell antikonception

Carin Bergquist

## Sammanfattning

Interaktioner som påverkar kontraceptiva steroider kan ge en ökad eller minskad exponering för de ingående hormonerna. De interaktioner som leder till en minskad exponering för steroiderna och därmed risk för utebliven effekt är av störst betydelse och mest studerade. Vissa enzyminducerande läkemedel orsakar minskningar i plasmanivåerna av etinylestradiol och gestagener med upp till 50–80 %. Konsekvenserna kan bli rubbningar i blödningsmönstret eller till och med oönskade graviditeter. En ökad exponering för steroiderna kan medföra en ökad risk för biverkningar. Vilka doser av olika gestagener som krävs för att hämma ägglossning är kända (1), men i litteraturen finns inte mycket information om konkreta samband mellan plasmakoncentration och effekt, exempelvis vilka koncentrationer av gestagen respektive etinylestradiol som krävs, dels för antikonceptiv effekt och dels för bibehållen cykelkontroll. Effekten på ett p-piller med en viss gestagen av exempelvis en inducerare, kan vara svår att extrapolera till ett annat p-piller med en annan gestagen. Detta försvårar rekommendationerna avseende interaktioner, exempelvis vid prediktion av konsekvenserna av en viss grad av plasmakoncentrationsreduktion. Det är ofta endast möjligt att förutsäga att risk för blödningsrubbningar och graviditet föreligger. Vid risk för interaktion bör val av, eller eventuellt byte av, preventivmetod särskilt övervägas tillsammans med den enskilda patienten.

Ett p-piller kan inte dosjusteras vid insättande av ett annat läkemedel, men däremot kan en produkt med andra hormondoser användas, alternativt en produkt med annat administrationsätt eller en icke-hormonell metod. Risken för interaktioner med hormonella antikonceptionsmedel som inte administreras peroralt, till exempel implantat och plåster, torde vara mindre, men kan inte uteslutas. För hormonspiral är effekten lokal och påverkas därmed inte på samma sätt av andra läkemedel.

Steroidernas effekter på andra samtidigt administrerade läkemedel kan leda till ökad eller minskad exponering av dessa. Ett exempel är antiepileptikat lamotrigin, vars plasmakoncentrationer minskar vid användning av kombinerade p-piller.

## Farmakokinetiska egenskaper för etinylestradiol, estradiol och gestagener

Flera av steroiderna har gemensamma farmakokinetiska egenskaper, till exempel att de främst elimineras via metabolism. Det kan ske via hydroxyleringar eller reduktion samt via sulfat- eller glukuronsyrakonjugering. Bindning i plasma sker till albumin och vissa steroider binder även till SHBG (*sex hormone binding globulin*). Metaboliterna ut-

söndras i olika grad via urin och galla och enterohepatisk cirkulation förekommer för exempelvis etinylestradiol (EE) och estradiol (E2).

Plasmakoncentrationerna av steroiderna uppvisar en hög interindividuell variabilitet. För EE och LNG har variationskoefficienter (CV) för farmakokinetiska parametrar på 30–80 % observerats. Den intraindividuell variabiliteten är också hög, med CV på 25–60 % för EE och 12–22 % för LNG (2). Farmakokinetiska egenskaper för EE, E2 och gestagener sammanfattas i Tabell I (2,3).

## ”Gallsyrabindande läkemedel kan påverka absorptionen av steroider”

### Effekter på p-pillersteroidernas farmakokinetik

#### Absorption

Det finns få studier som belyser andra läkemedels effekter på absorptionen av steroider, till exempel via påverkan på gastrointestinal motilitet. Aktivt kol kan i teorin minska absorptionen, men en studie visade att upprepad dosering med aktivt kol inte påverkade absorptionen av NET eller gestoden (finns inte i Sverige) från två p-piller om intaget skedde tre timmar efter intag av p-pillren. Effekten på EE utvärderades inte (4).

Gallsyrabindande läkemedel, som kolestyramin och kolesevelam, kan påverka absorptionen av steroider. Därför rekommenderas intag med flera timmars mellanrum, till exempel bör kolesevelam administreras tidigast fyra timmar efter antikonceptionsmedlet (2).

### Metabolism och utsöndring

#### Enterohepatisk cirkulation

Potentiella interaktioner mellan p-piller och antibiotika har diskuterats i flera decennier, men få data talar för att kliniskt relevanta interaktioner existerar. Steroiderna utsöndras med gallan som glukuronsyra- och sulfatkonjugat. Dessa kan hydrolyseras i tarmen och steroiden kan sedan återabsorberas till blodcirkulationen. Effekter av antibiotika på bakterieflo- ran i tarmen skulle teoretiskt kunna minska spjälkningen av konjugat och därmed minska reabsorptionen av den fria steroiden, som då istället utsöndras i faeces. I ett flertal översiktsartiklar har tillgängliga litteraturdata avseende p-piller, antibiotikaanvändning och rapporterade graviditeter sammanfattats (5,6). I en amerikansk (7) respektive en holländsk (8) studie sågs inget respektive ett svagt samband mellan graviditeter och antibiotikabehandling hos p-piller-användande kvinnor. Det finns studier för antibiotika som inte tyder på någon effekt på farmakokinetik och/eller farmakodynamik, till exempel för ciprofloxacin, ofloxacin, tetracyklin, doxycyklin och ampicillin (9–13). I de flesta fall

Tabell I. Farmakokinetiska egenskaper för EE, E2 och gestagener.

Steroid	Absolut biotillgänglighet (%)	Bindande plasmaprotein	T½ (timmar)	Elimination	Kommentar
<b>Östrogener</b>					
Etinylestradiol (EE)	45 (20–65)	Albumin (inducerar SHBG)	Cirka 20	Hydroxylering (CYP3A4), konjugering	
Estradiol (E2)	5	Albumin, SHBG	13–20	Interkonversion till östron (E1), hydroxylering, konjugering	E2 ingår endast i Qlaira och Zoely/loa
<b>Gestagener</b>					
Levonorgestrel (LNG)	> 90	Albumin, SHBG	20	Hydroxylering (CYP3A4), reduktion, konjugering	
Noretisteron (NET)	60–65	Albumin, SHBG	10	Reduktion, konjugering	
Desogestrel (DSG)	70 (ENG)	Albumin, SHBG (ENG)	30	Hydroxylering, reduktion, konjugering (ENG)	Pro-drug, ENG är aktiv metabolit
Drospirenon (DRSP)	76–85	Albumin	31	Ringöppning, konjugering (ej CYP)	
Norgestimant (NGM)	Låg (pro-drug)	Albumin (norelgestromin) (norgestrel även SHBG)		Metaboliseras till bland annat norelgestromin och norgestrel	
Norelgestromin (NGMN)		Albumin (norgestrel SHBG)	28	Metaboliseras till bland annat norgestrel. Hydroxylering, konjugering	Metabolit till norgestimant. Ingår i p-plåstret EVRA
Dienogest	91	Albumin	11	Hydroxylering (CYP3A4), konjugering	
Nomegestrol-acetat (NOMAC)	63	Albumin	46	Hydroxylering (CYP3A4), konjugering	

rör det sig om små studier. Det diskuteras om vissa kvinnor som redan initialt har en låg exponering av steroiderna skulle vara extra känsliga för ytterligare en påverkan på exempelvis den enterohepatiska cirkulationen och därmed få en för låg exponering. Detta skulle troligen inte fångas upp i konventionella kinetikstudier med få individer.

### Induktion

Ett organs förmåga att bryta ned läkemedel kan påverkas av andra läkemedel eller exogena substanser genom att de ökar mängden enzym via olika mekanismer. Det kallas enzyminduktion och kan leda till ökad metabolism av andra läkemedel och därmed minskade plasmanivåer av dessa.

Genom induktion kan även mängden transportproteiner, som transporterar läkemedel över biologiska membran, öka och på detta sätt påskynda eliminationen. Induktion sker långsamt. Det tar i allmänhet två till tre veckor innan full induktion har uppnåtts. Efter utsättande av det inducerande medlet avtar induktionen och normala enzymnivåer nås först efter två till tre veckor. I Tabell II sammanfattas effekterna på p-piller av ett antal inducerare ur olika grupper läkemedel.

Inducerare kan även förekomma i andra läkemedelsklasser än de som tas upp i tabellen, till exempel bosentan (används vid pulmonell arteriell hypertension), aprepitant (antiemetikum) och vissa cancerläkemedel, bland annat dabrafenib (används vid melanom) (2).

Induktion kan också påverka akutpreventivmedel, till exempel medför rifampicin att exponeringen av ulipristalacetat minskar kraftigt (> 90 %) (2).

### Infektionsläkemedel

Tuberkulosläkemedlen rifampicin och rifabutin är potenta enzyminducerare och effekten av dessa på p-piller har undersökts (Tabell II). Rifampicin är en mer potent inducerare än rifabutin och blödningsrubbningar rapporterades enbart under rifampicinbehandlingen.

Läkemedel som används vid behandling av HIV-infektion är interaktionsbenägna och flera av dem påverkar kinetiken för steroider. Många HIV-läkemedel är enzyminducerare. HIV-läkemedlen kombineras ofta, till exempel ingår proteashämmaren ritonavir, som är en inducerare, i många behandlingskombinationer men tillgängliga interaktionsstudier är ibland utförda med enbart ett läkemedel och inte kombinationen. Nettoeffekten blir därför svår att förutsäga. I allmänhet rekommenderas alternativ preventivmetod eller tillägg av ytterligare metod. Behandlingar där ritonavir eller NNRTI (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, till exempel efavirenz eller nevirapin) ingår ger minskad exponering av flera steroider och kompletterande barriärmetod rekommenderas ofta (2,21). Oönskade graviditeter har rapporterats hos kvinnor som använt etonogestrelimplantat och som behandlats med efavirenz (2).

Tabell II. Exempel på effekter av inducerare på p-piller.

Inducerare (dosering)	P-piller	Effekt på kinetiken	Referens
<b>Infektionsläkemedel</b>			
Rifampicin (flerdos)	35 µg EE/1 mg NET	EE: AUC ↓ 66 % Cmin ↓ 79 % NET: AUC ↓ 51 % Cmin ↓ 89 %	14
Rifabutin (flerdos)	35 µg EE/1 mg NET	EE: AUC ↓ 35 % Cmin ↓ 50 % NET: AUC ↓ 13 % Cmin ↓ 32 %	
<b>HIV-läkemedel</b>			
Ritonavir	50 µg EE	EE: AUC ↓ 40 %; Cmax ↓ 32 %	2
Nevirapin	35 µg EE/1 mg NET	EE: AUC ↓ 20 %; Cmax ↓ 6 % NET: AUC ↓ 19 %; Cmax ↓ 16 %	2
Efavirenz	35 µg EE/0,25 mg NGM	EE: ingen effekt NGMN: AUC ↓ 64 %; Cmax ↓ 46 %; Cmin ↓ 82 % LNG: AUC ↓ 83 %; Cmax ↓ 80 %; Cmin ↓ 86 %	2
<b>Antiepileptika</b>			
Fenytoin (flerdos)	50 µg EE/250 µg LNG	EE: AUC ↓ 50 %; LNG: AUC ↓ 40 %	15
Fenobarbital (flerdos)	EE	EE-exponering ↓	16
Karbamazepin (flerdos)	50 µg EE/250 µg LNG	EE: AUC ↓ 40 %; LNG: AUC ↓ 40 %	17
Karbamazepin (flerdos)	35 µg EE/1 mg NET	EE: AUC ↓ 42 %; NET: AUC ↓ 58 %	
Oxkarbazepin (flerdos)	50 µg EE/250 µg LNG	EE: AUC ↓ 47 %; LNG: AUC ↓ 47 %	18
Topiramater (50–200 mg/dygn)	35 µg EE/1 mg NET	Ingen effekt på EE/NET	17
Topiramater (200–800 mg/dygn)	35 µg EE/1 mg NET	EE: AUC ↓ 18–30 % NET: Ingen effekt	2
Lamotrigin (flerdos)	30 µg EE/150 µg LNG	EE: Ingen effekt; LNG: AUC ↓ 19 %	2
Felbamater	30 µg EE/75 µg GSD	EE: Ingen effekt; GSD: AUC ↓ 42 %	2
<b>Johannesört</b>			
Johannesört (300 mg × 3)	35 µg EE/1 mg NET	EE: AUC ↓ 32 %; NET: AUC ↓ 12 %	19
Johannesört (300 mg × 2 & 300 mg × 3)	20 µg EE/150 µg DSG	EE: Ingen effekt 3-keto-DSG: AUC ↓ 40–45 %	20

NET: noretisteron, GSD: gestoden (finns ej i Sverige), NGM: norgestimater, AUC: "area under the curve" (ytan under kurvan för plasmakoncentration över tid), Cmax: maximal plasmakoncentration, Cmin: lägsta plasmakoncentration under ett doseringsintervall.

### Antiepileptika

Det är välkänt att många äldre epilepsiläkemedel kan orsaka enzyminduktion och påverka ett flertal läkemedel. Vissa andra antiepileptika har inga eller mindre effekter, bland andra levetiracetam, vigabatrin, gabapentin, pregabalin, zonisamid, lakosamid och retigabin (2). Den inducerande effekten är i de flesta fall dosberoende och i vissa fall, till exempel för topiramater, ger läkemedlet endast induktion vid intag av högre doser. I Tabell II har antiepileptika grupperats efter interaktionspotentialen. För epilepsiläkemedlen med störst induktionspotential sänks plasmakoncentrationerna av etinylestradiol och gestagener med 40–60 % och man kan räkna med att många kvinnor drabbas av blödningssubbningar och risk för utebliven effekt. Alternativa metoder, användning av högdoserade p-piller (främst avseende den gestagena komponenten som är kritisk för ovulationshämning [22]), eller kontinuerlig behandling utan tablettuppehåll kan därför rekommenderas. För de epilepsiläkemedel som har mindre induktionspotential kan effekten variera från individ till individ och extra uppmärksamhet på blödningssubbningar kan vara befogad.

Det bör även uppmärksammas att kombinerade p-piller kan påverka plasmakoncentrationerna av epilepsiläkemedel, exempelvis lamotrigin (se nedan). "Klassiska" antiepileptika har också andra användningsområden inom till exempel psykiatri och smärtbehandling.

### Johannesört

Under 1999 och 2000 kom det in rapporter till Läkemedelsverket om minskad effekt och/eller minskade plasmakoncentrationer av ett flertal läkemedel vid kombination med växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*). Dessa produkter kan användas vid lätt nedstämdhet, lindrig oro och tillfälliga insomningsbesvär. För p-piller fanns ett antal rapporter om genombrottsblödningar samt även oönskade graviditeter (23). Läkemedelsverket ställde krav på interaktionsstudier med de olika johannesörtprodukterna på marknaden och markörläkemedel för olika enzym. Eftersom produkter med johannesört innehåller olika extrakt med olika sammansättning av potentiellt aktiva komponenter, kan inte studieresultat för en

produkt extrapoleras till alla produkter. Studier med p-piller utfördes ej, men publicerade studier finns (se Tabell II). Minskningen i plasmakoncentrationer av EE eller respektive gestagen var inte alarmerande stor i någon av dessa studier, men påfallande många kvinnor drabbades av genombrottsblödningar under johannesörtbehandlingen. Det är därför oklart om detta är en direkt följd av de kinetiska förändringarna eller om det finns en annan mekanism bakom blödningsrubbingarna. I den ena studien gavs även midazolam, som är markörläkemedel för enzymet CYP3A4, som en positiv kontroll för att det administrerade johannesörtpreparatet innehöll tillräckligt med inducerande ämne/ämnen för att ge markant induktion. Kvinnor som hade genombrottsblödningar hade också högst oralt clearance av midazolam efter johannesörtbehandling.

I produktinformationen för hormonella antikonceptionsmedel anges att kombination med johannesört inte rekommenderas på grund av risken för utebliven antikonceptiv effekt.

## Enzymhämmning

Till skillnad från induktion inträffar enzymhämmning direkt. EE och vissa gestagener metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4 som kan hämmas av olika substanser. Till gruppen starka CYP3A4-hämmare hör azolantimykotika (till exempel itraconazol) och makrolidantibiotika. Telitromycin är ett makrolidliknande antibiotikum som kan öka AUC för LNG med 50 % (2). Ökade koncentrationer av p-pillersteroider på 20–40 % har även noterats för flukonazol, atorvastatin och rosuvastatin (2). Vissa HIV-läkemedel hämmar CYP3A4 och kan ge ökade koncentrationer av steroider. Komponenter i grapefruktjuice kan hämma CYP3A4, och förhöjda plasmavärdet av EE (30–40 %) har påvisats (24). Den kliniska relevansen av ökad exponering av steroiderna är oklar, men kan möjligen innebära högre risk för biverkningar.

## P-pillersteroiders effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Det är inte lika välkänt och välstuderat hur etinylestradiol och gestagener orsakar läkemedelsinteraktioner via påverkan på andra läkemedels kinetik som i den omvända situationen, men vissa kliniska interaktionsstudier finns. I en studie visade sig inte upprepad dosering med EE och norgestrel påverka farmakokinetiken för intravenöst eller oralt administrerat midazolam (markör för CYP3A4) (25). I en annan studie hämmades dock metabolismen av benzodiazepinerna triazolam och alprazolam (CYP3A4-substrat) till viss del av p-piller (26). Ett kombinationspiller innehållande EE och LNG ökade AUC för omeprazol med 38 % via påverkan på enzymet CYP2C19, medan en produkt med enbart LNG inte påverkade CYP2C19 (27). Jämfört med kända, potenta enzymhämmare tyder tillgängliga data på att effekterna av p-piller på andra läkemedels kinetik är relativt små och förmodligen saknar klinisk relevans i de flesta fall. För ett fåtal läkemedel har en kraftig ökning av exponeringen rapporterats vid samtidig användning av orala antikonceptionsmedel. Ett exempel är selegilin, där en mer än 10-faldigt ökad exponering har observerats (2).

Som redan nämnts påverkar ett flertal antiepileptika farmakokinetiken för p-pillersteroider, men det har även visat sig att p-piller kan påverka plasmakoncentrationerna av epilepsiläkemedlet lamotrigin. Lamotrigin metaboliseras huvudsakligen via glukuronidering (2) och p-pillersteroider har visat sig inducera glukuronidering. Plasmanivåerna av lamotrigin minskar med i medeltal 50 % vid samtidig p-pilleranvändning (2,28). Vid utsättning av p-piller stiger nivåerna av lamotrigin igen, och vid cyklisk behandling medför detta stigande lamotriginnivåer under den pillerfria veckan. Kontinuerlig administrering av kombinerat p-piller kan övervägas för att undvika fluktuationer i koncentrationen av lamotrigin, alternativt kan en metod med kontinuerlig hormontillförsel användas, till exempel implantat. Vissa data tyder på att enbart gestagena metoder inte påverkar lamotrigins koncentration (29).

Lägre koncentrationer av epilepsiläkemedlet valproat har även observerats hos kvinnor som använt kombinerade p-piller (30).

## ”Ökad exponering av steroider kan eventuellt innebära större risk för biverkningar”

### Referenser

1. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8Suppl 1:3–63.
2. Godkända produktresuméer för antikonceptionsmedel respektive interagerande produkter.
3. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 $\beta$ -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013;87:706–27.
4. Elomaa K, Ranta S, Tuominen J, et al. Charcoal treatment and risk of escape ovulation in oral contraceptive users. *Hum Reprod* 2001;16:76–81.
5. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, et al. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001;98:853–60.
6. Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* 1999;59:71–8.
7. Toh S, Mitchell AA, Anderka M, et al. Antibiotics and oral contraceptive failure – a case-crossover study. *Contraception* 2011;83:418–25.
8. Koopmans PC, Bos JH, de Jong van den Berg LT. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:865–71.
9. Scholten PC, Droppert RM, Zwinkels MG, et al. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3266–8.
10. Csemiczky G, Alvendal C, Landgren BM. Risk for ovulation in women taking a low-dose oral contraceptive (Microgynon) when receiving antibacterial treatment with a fluoroquinolone (ofloxacin). *Adv Contraception* 1996;12:101–9.
11. Murphy AA, Zacur HA, Charache P, et al. The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:28–33.
12. Neely JL, Abate M, Swinker M, et al. The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone. *Obstet Gynecol* 1991;77:416–20.
13. Friedman CI, Huneke AL, Kim MH, et al. The effect of ampicillin on oral contraceptive effectiveness. *Obstet Gynecol* 1980;55:33–7.
14. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:428–38.

15. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, et al. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:892–6.
16. Back DJ, Bates M, Bowden A, et al. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980;22:495–503.
17. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540–9.
18. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999;40:783–7.
19. Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:525–35.
20. Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, et al. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:683–90.
21. Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012:890160.
22. Schwenkhagen AM, Stodieck SR. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008;17:145–50.
23. Yue QY, Gerdén B. Fallbeskrivning. Minskad effekt av p-piller vid samtidig användning av johannesört har lett till oönskad graviditet. [www.mpa.se](http://www.mpa.se). 2002.
24. Weber A, Jager R, Borner A, et al. Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability? *Contraception* 1996;53:41–7.
25. Belle DJ, Callaghan JT, Gorski JC, et al. The effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and norgestrel on CYP3A4 activity. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:67–74.
26. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, et al. Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:683–90.
27. Palovaara S, Tybring G, Laine K. The effect of ethinylestradiol and levonorgestrel on the CYP2C19-mediated metabolism of omeprazole in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:232–7.
28. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, et al. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151–4.
29. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005;46:1414–7.
30. Herzog AG, Blum AS, Farina EL. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009;72:911–4.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)



# Hormonella preventivmedels påverkan på miljön

Kia Salin, Alicja Andersson

## Sammanfattning

De samlade resultaten från studier i laboratorium och i fält visar att hormonella preventiva medel stör reproduktionen hos vattenlevande organismer, som fiskar och grodor, vid mycket låga koncentrationer. Vid studier i laboratorium testas oftast ett hormon i taget. I miljön förekommer flera hormoner samtidigt och de kan då påverka organismer på samma gång. Eftersom en toxisk effekt av ämnen med samma verkningsmekanism förstärks (så kallade kumulativa effekter), kan de faktiska effekterna i miljön vara mer komplexa än de vi kan förutse utifrån vår kunskap om enskilda ämnen.

Mätningar har visat att hormoner redan förekommer i skadliga koncentrationer i vattenmiljön. En viktig faktor som bidrar till detta är att våra nuvarande vattenreningsverk inte är konstruerade för att i tillräcklig grad rena inkommande avloppsvatten från annat än naturliga näringsämnen. En annan faktor är att syntetiska hormoner bryts ner långsammare än naturliga. Enbart avloppsrening kommer tyvärr inte att lösa problemet fullt ut. Uppströms åtgärder, som kan förhindra att hormoner hamnar i avloppsvatten, behövs för att uppnå en förbättring.

## Effekter på vattenlevande organismer

De första reproduktionstoxiska effekterna på fisk upptäcktes i slutet på 1970-talet i England vid en rutinmässig kontroll av fiskhälsa, då man fann ägg i fiskarnas testiklar (1). Denna ovanliga upptäckt var början på många års intensiva undersökningar och experiment i laboratorium och i fält för att hitta bakomliggande orsaker, samt försöka uppskatta skadans omfattning. Det samlade resultatet från denna forskning visar klart och tydligt, vilket är allmänt accepterat, att hormonella preventivmedel stör reproduktionen hos vattenlevande organismer, som fiskar och grodor, vid mycket låga koncentrationer (211). Studier i laboratorium har till exempel visat att negativa effekter på fisk av hormonet etinylestradiol (EE2) uppkommer redan vid en koncentration på 1 ng/L i vatten (12,13). I en av fältstudierna har forskarna visat att exponering av 56 ng/L av EE2 i en sjö under tre år, ledde till en total populationskollaps av fisk efter sju år. Fiskar kunde inte reproducera sig på grund av förändringar i deras reproduktiva organ (14).

## Kumulativa effekter av ämnen med samma verkningsmekanism

Studier i laboratorium begränsas oftast till experiment med ett hormon i taget. I miljön förekommer flera hormoner samtidigt och de kan då påverka vattenlevande organismer på samma gång. Det är också vetenskapligt vedertaget att en toxisk effekt av ämnen med samma verkningsmekanism för-

stärks (så kallade kumulativa effekter) (15). De faktiska effekterna i miljön kan därför vara mer komplexa än de vi kan förutse utifrån vår kunskap om enskilda ämnen.

## Förekomst av hormoner i ytvatten

Mätningar av hormoner i vattenmiljö är svåra att genomföra och deras resultat beror ofta på begränsningar i tillgänglig teknik och på vilken metod som används. För en del metoder ligger detektionsgränsen högre än den koncentration där flera hormoner utövar sin toxiska verkan. Det är också ett problem att mätmetoderna inte tar hänsyn till att låga halter av ämnen med samma verkningsmekanism leder till uppkomst av förstärkta toxiska effekter.

## ”Syntetiska hormoner bryts ner långsammare än naturliga”

## Otillräcklig rening i vattenreningsverk

Mätningar har visat att hormoner redan förekommer i skadliga koncentrationer i vattenmiljön (16). En viktig faktor som bidrar till förekomsten av hormoner i vattenmiljön är att våra nuvarande vattenreningsverk inte är konstruerade för att tillräckligt rena inkommande avloppsvatten från annat än naturliga näringsämnen (17,18). Intensiv forskning pågår för att finna nya effektivare reningsmetoder som omfattar läkemedelsrester och hormoner. Uppgradering och ombyggnation av reningsverk, med de nya ändamålsenliga metoderna, bedöms bli mycket kostsam.

Enbart avloppsrening kommer tyvärr inte att helt lösa problemet. Många boende är till exempel inte kopplade till reningsverk idag.

En annan orsak till att hormoner återfinns i vattendrag är att syntetiska hormoner bryts ner långsammare än naturliga. Dessutom är tillförseln av hormoner till vattendrag så konstant, att även om de skulle brytas ned snabbare, skulle både svårnedbrytbara och mer lättnedbrytbara hormoner återfinnas i vattendragen.

## Behov av uppströms åtgärder

Uppströms åtgärder, som kan förhindra att hormoner hamnar i avloppsvatten, behövs för att uppnå en förbättrad situation. Ett exempel på en sådan åtgärd är att se till att p-ringar och andra hormonella läkemedel inte spolats ut i avloppet. För läkemedelsavfall gäller att detta ska återlämnas till apotek eller till kommunens återvinningsstationer.

**Referenser**

1. Jobbling S, Owen R. Ethylin oestradiol in the aquatic environment. EEA report 2013; No1.
2. Larsson DGJ, Adolfsson-Erici M, Parkonnen J, et al. Ethinyloestradiol – an undesired fish contraceptive? *Aquat Toxicol* 1999;45:91–7.
3. Svensson J, Fick J, Brandt I, et al. The synthetic progestin levonorgestrel is a potent androgen in the three-spines stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Environ Sci Technol* 2013;47:2043–51.
4. Gyllenhammar I, Holm E, Eklund R, et al. Reproductive toxicity in *Xenopus tropicalis* after developmental exposure to environmental concentrations of ethynylestradiol. *Aquat Toxicol* 2009;91:171–8.
5. Kvanryd M, Grabic R, Brandt I, et al. Early life progestin exposure causes arrested oocyte development, oviductal agenesis and sterility in adult *Xenopus tropicalis* frogs. *Aquat Toxicol* 2011;103:18–24.
6. Pettersson I, Berg C. Environmentally relevant concentrations of ethynylestradiol cause female-biased sex ratios in *Xenopus tropicalis* and *Rana temporaria*. *Environ Toxicol Chem* 2007;26:1005–9.
7. Säfholm M, Norder A, Fick J, et al. Disrupted oogenesis in the frog *Xenopus tropicalis* after exposure to environmental progestin concentrations. *Biol Reprod* 2012;86:126:1–7.
8. Gross-Sorokin MY, Roast SD, Brighty GC. Assessment of feminization of male fish in English rivers by the Environmental Agency of England and Wales. *Environ Health Perspect* 2006;14:147–51.
9. Zeilinger J, Steger-Hartmann T, Maser E, et al. Effects on synthetic gestagens on fish reproduction. *Environ Toxicol Chem* 2009;28:2263–70.
10. DeQuattro ZA, Peissing EJ, Antkiewicz DS. Effects of progesterone on reproduction and embryonic development in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem* 2012;31:851–6.
11. Nash JP, Kime DE, Van der Ven LTM, et al. Long-term exposure to environmental concentration of the pharmaceutical ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environ Health Perspect* 2004;112:1725–33.
12. Zhang H, Kong FX, Wang SH, et al. Vitellogenin induction by a mixture of steroidal estrogens in freshwater fishes and relevant risk assessment. *Environ Toxicol* 2008;24:484–91.
13. Schäfers C, Teigeler M, Wenzel A, et al. Concentration- and time-dependent effects of the synthetic estrogen, 17alpha-ethynylestradiol, on reproductive capabilities of the zebrafish, *Danio rerio*. *J Toxicol Environ Health* 2007PartA; 70:768–79.
14. Kidd KA, Blanchfeld PJ, Mills KH, et al. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic oestrogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:8897–901.
15. Scientific Committee on Health and Environmental Risks SCHER; Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks SCENIHR; Scientific Committee on Consumer Safety SCCS (2011) Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/environmental\\_risks/docs/scher\\_o\\_155.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf).
16. PPCP monitoring in the Nordic Countries – Status Report. *ThemaNord* 2012:519.
17. Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment – a review. *Sci Total Environ* 2012;429:123–55.
18. Carballa M, Omil F, Lema JM, et al. Behaviour of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in sewage treatment plant. *Water Res* 2004;38:2918–26.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)