

DSOG-guidelines

Kontraktion

Medlemmer:

Lars Franch Andersen, Anne Dreisler, Peter Helm, Øjvind Lidegaard, Frank Vous Kristensen, Erik Fangel Paulsen, Kresten Rubeck Petersen (tovholder).

Indholdsfortegnelse :

	Side
Barrieremetoder – Lars Franch Andersen	3
Kobberspiraler – Lars Franch Andersen	11
Gestagenspiral – Peter Helm	22
Parenteral hormonal kontraktion (gestagen- og kombinationsmetoder) – Kresten Rubeck Petersen	26
P-piller – almindelige bivirkninger – Kresten Rubeck Petersen	35
P-piller – kredsløbssygdomme – Øjvind Lidegaard	44
P-piller – cancer – Erik Fangel Paulsen og Øjvind Lidegaard	53
P-piller – kvinder med risikofaktorer – Øjvind Lidegaard	58
Nødprævention – Kresten Rubeck Petersen	67
Sterilisation – Frank Vous Kristensen	72
Mandlig sterilisation – Steen Sørensen	78

Du kan springe til det enkelte punkt i indholdsfortegnelsen ved at trykke Ctr+venstre klik

Indledning:

Antallet af provokerede aborter har været faldende gennem de senere år, men der foretages fortsat ca 15.000 sådanne indgreb årligt i Danmark (1). Årsagerne til at kvinden/parret vælger denne løsning er givetvis mangesidige, men danske undersøgelser viser at op til 50% af abortsøgende kvinder ikke har anvendt kontraktion eller brugt den fejlagtigt eller inkonsekvent i perioden op til graviditetens indtræden (2-5).. Samtidig skønnes det at ca 20% af yngre, seksuelt aktive kvinder/par ikke anvender kontraktion konsekvent (5).

Der er derfor grund til at antage at en øget og mere korrekt brug af kontraktive metoder kan nedbringe antallet af kvinder/par, der bringes i den belastende situation det er, at skulle tage stilling til, om en ikke planlagt graviditet skal gennemføres.

Nærværende guidelines tager sigte på at resumere den faktuelle viden og anwise kliniske rekommendationer som kan være til nytte i kontraktionsrådgivningen, som i sagens natur

må individualiseres. Guidelines for de enkelte metoder er underbygget af en litteratur gennemgang, som skitserer baggrunden herfor.

Vurderingerne af evidensen og styrken af rekommendationerne følger anbefalingerne fra DSOG.

Kommentarer til guidelines er meget velkomne og kan rettes til den enkelte forfatter eller til Kresten R. Petersen

- 1). Sundhedstyrelsen. Legalt provokerede aborter 2002.
- 2). Hansen SK, Birkebæk JS, Husfeldt C et al. Abortsøgendes præventionsbrug og årsager til valg af abort. Ugeskr Læg 1996;158:5773-6.
- 3). Andreasen Ugeskr Læg 1996:158:5928•
- 4) Sørensen J, Møller NK, Rudnicki PM, Louw P. Præventionsmønster blandt abortsøgende kvinder Ugeskr Læg 1994;156:4145-8.
- 5). Ung 99 - En seksuel profil - Forebyggelsessekretariatet Frederiksberg 1999

Barrieremetoder

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Ved: Lars Franch Andersen

Referent: Frank Vous Kristensen

Barrieremetoder generelt

Virkningsmekanismer

- forhindrer passage af sæd til uterus
- beskytter mod seksuelt overførte sygdomme.

Metoderne kræver motivation samt en vis disciplin og fingerfærdighed af brugeren.

Især kondom beskytter mod seksuelt overførte bakterielle sygdomme samt HIV. Kondom beskytter endvidere i nogen grad mod overførsel af Human Papilloma Virus (HPV) og herpes, hvor smitte dog kan finde sted fra ikke-kondomdækkede hudområder.

Anvendelse af barrieremetode synes at kunne reducere risikoen for senere udvikling af cervixcancer; denne effekt er dog kun dokumenteret for kondoms vedkommende (1). Virkningen opnås formentlig blandt andet ved at reducere ekspositionen af transformationszonen på portio for potentielle karcinogener. Den forbyggende effekt overfor senere udvikling af cervixcancer er muligvis størst ved brug af kondom i teenageårene, hvor slimhinden på portio uteri synes særligt følsom overfor karcinogen påvirkning (2). Herudover nedsætter barrieremetode risikoen for underlivsinflammation med efterfølgende infertilitet og kroniske smerter.

Barrieremetoderne er særligt velegnede til personer, der kun lejlighedsvist er seksuelt aktive, og brug af barrieremetode åbner i øvrigt mulighed for kun at benytte kontraception i den mest fertile periode (6.-16. cyklusdag i regelmæssig 28-dages cyklus).

Kondom

Faktuel viden

- Kondom – og Femidom - er de kontraceptionsmidler, der yder størst beskyttelse mod seksuelt overførte sygdomme.

Kliniske rekommandationer

- Kondom er især egnet, hvor
- beskyttelse mod seksuelt overført sygdom ønskes
- ved skiftende seksualpartnere.

Kontraindikationer

- Allergi (hud-/slimhindeirritation, kløe, svie) hos manden eller kvinden overfor latex, lubrikans eller 9-nonoxyol. Mærkeskift og undgåelse af duft og smagsstoffer, lubrikans og/eller spermicid kan forsøges. Alternativt kan forsøges anvendelse af polyuretankondom.

- Forhold, hvor uønsket graviditet vil indebære særligt alvorlig medicinsk, social eller psykologisk komplikation. Her bør man benytte anden kontraceptionsmetode, eventuelt samtidigt med kondom ("dobbelt dansk").
- Rådgivning i brug af kondom bør gives ved enhver given lejlighed og bør omfatte:
- Vejledning i påsætning og fjernelse af kondom
- Rådgivning omkring de praktiske og psykologiske forhold, der kan være forbundet med brug af kondom; herunder hvor og hvordan man skaffer sig kondomer,
- Hvorledes man sørger for at medbringe kondom, når man kan få brug herfor, uden at det af partneren opleves for "beregrende" eller som udtryk for promiskuitet,
- Hvorledes man får sagt til partneren, at man ønsker, der anvendes kondom – også selvom man benytter p-piller.
- Brug af nødprævention ved metodesvigt

Det er vigtigt, at man som vejleder i ønske om at øge anvendelsen af kondom ikke forbigår de vanskeligheder og det ubehag, der kan være forbundet med kondombrug, men netop orienterer grundigt om disse og søger at få dem bragt på et realistisk niveau. Overfladisk og alt for optimistisk vejledning om kondom kan give indtryk af, at kondombrug er helt uproblematisk og bidrage til nederlagsfølelse samt opbyggelse af animositet mod brug af kondom, når det opleves anderledes i praksis. Vigtigheden af altid at have let og tilstrækkelig adgang til kondomer samt kraftig anbefaling af helt konsekvent brug uden skelen til mulige "sikre perioder", formodet nedsat fertilitet eller lignende bør understreges.

Praktisk vejledning i brug af kondom

- Datomærkning kontrolleres
- Pakken åbnes med forsigtighed,
- Præputium trækkes helt tilbage, og kondomet rulles med den oprullede kant udad stramt på den erigerede penis helt til roden, før penis første gang kommer i kontakt med partnerens genitalia (forebyggelse af seksuelt overført sygdom) eller i alt fald før penis indføres i vagina (forebyggelse af graviditet).
- Luftlomme mellem penis og kondomet bør undgås; indeholder kondomet reservoir, kan dette trykkes lufttomt, før kondomet rulles på.
- Ved brug af ekstra lubrikans må ved brug af latexkondom kun benyttes vandbaserede midler, ikke for eksempel vaseline, olie eller creme.
- Penis trækkes ud af vagina kort efter ejakulation, før erektionen er aftaget så meget, at kondomet kan glide af. Under udtrækningen fikseres kondomet på penis med greb med fingrene om roden således, at det ikke glider af, og spild af sædvæske til vagina undgås. Der kan herefter bindes knude for enden af kondomet. Man kan herefter trykke lidt på kondomet og sikre sig, det udspiles som tegn på, at det fortsat er tæt.
- Kondomet må kun bruges en gang.

Baggrund

Kondomer fremstilles af latex, polyuretan, silikone og fåretarm.

- Latex er et naturmateriale, styrken svækkes af oliebaseerede stoffer samt aftager med stigende alder; hvilket nødvendiggør datomærkning af latexkondomer, der aldrig bør anvendes efter udløbsdatoen.

- Polyuretan og silikone er inerte og stabile kunstmaterialer, hvis holdbarhed ikke påvirkes af opbevaring, varme, fugt, ultraviolet lys samt diverse kemiske stoffer, herunder oliebaseerede lubrikantia. Polyuretan- og silikonekondomer synes at yde samme beskyttelse som latexkondomer overfor spermatozoer og alle kendte mikroorganismer, men polyuretankondomer brister hyppigere og glider hyppigere af under samleje. Polyuretankondomer kan fremstilles tyndere og angives at nedsætte følsomheden mindre end latexkondomer, og polyuretankondomer kan således være et alternativ for par, der ellers vil opgive brug af kondom på grund af nedsat følsomhed.
- Fåretarmskondomer var indtil fremkomsten af polyuretankondomer eneste alternativ ved latexallergi. Kondomer fremstillet af fåretarm beskytter ikke mod seksuelt overførte vussygdomme og er ret kostbare.

Pakning med lubrikans

- letter påføringen
- kan være en hjælp ved mangelfuld lubrikation under coitus
- nedsætter risikoen for bristning af kondomet.

Lubrikansen kan være tilsat spermicid (oftest nonoxynol-9), som dels øger den kontrceptive sikkerhed ved kondombrist, dels yder en vis yderligere beskyttelse mod smitte med bl.a. gonokokker, klamydia samt formentlig også HIV (4). Hyppig anvendelse af spermicid kan i nogle tilfælde medføre ændring af vaginalfloraen med øget kolonisering med E.coli og hyppigere forekomst af bakteriuri og urinvejsinfektion hos kvinden (5).

Kontraceptiv effektivitet

Et intakt kondom er teoretisk 100% effektivt. Metodesvigt angives stærkt varierende, typisk mellem 1-14% og skyldes formentlig helt overvejende manglende eller forkert brug (6). Bristning beskrives at ske mellem 1-10% ved vaginalt coitus.

Risikoen for bristning øges ved

- uerfaren bruger
- mangelfuld lubrikation
- voldsomt coitus
- snæver vagina
- analt coitus.

Risikoen for graviditet afhænger naturligvis af, på hvilket tidspunktet i menstruationscyklus kondombristningen finder sted.

Glider kondomet af, eller erkendes bristning, kan forsøges øjeblikkelig instillering af spermicid i vagina. Brug af nødprævention bør altid nøje overvejes.

Femidom

Faktuel viden

- Femidom – og kondom - er de kontrceptionsmidler, der yder størst beskyttelse mod seksuelt overførte sygdomme.
- Den kontrceptive sikkerhed synes at være nogenlunde som ved brug af kondom

Kliniske rekommandationer

- FemidomAndetAndet er især egnet, hvor

- beskyttelse mod seksuelt overført sygdom ønskes
- ved skiftende seksualpartnere, og hvor barrierekontraception ønskes
- administreret af kvinden
- appliceret udenfor samlejesituationen.
- kan benyttes ved erektil dysfunktion.

Kontraindikationer

- Allergi (hud-/slimhindeirritation, kløe, svie) hos manden eller kvinden overfor latex, lubrikans eller 9-nonoxynol.
- Forhold, hvor uønsket graviditet vil indebære særligt alvorlig medicinsk, social eller psykologisk komplikation. Her bør man benytte anden kontractionsmetode, eventuelt samtidigt med Femidom.

Baggrund

Femidom[®] er en cirka 15 cm. lang og 7 cm. bred pose af polyuretan eller latex forsynet med indre og ydre ring, der "fører" vagina og i et vist omfang afskærmer vulva. Femidomet kan indføres umiddelbart før coitus og fjernes umiddelbart efter, men kan også tages på flere timer før. Metoden er vist at have rimelig acceptabilitet (8), men er indtil videre relativt kostbar.

Trænger penis udenfor Femidomet eller erkendes bristning, kan forsøges øjeblikkelig instillering af spermicid i vagina. Brug af nødprævention bør altid nøje overvejes.

Kontraceptiv effektivitet

Den kontrceptive sikkerhed synes at være nogenlunde som ved brug af kondom (7). Femidomet må kun bruges én gang.

Pessar

Pessar er især velegnet til kvinder med god kropsbevidsthed og nogenlunde planlagt seksuel aktivitet.

Faktuel viden

Virkningsmekanisme

- Mekanisk hindring af sædens passage til uterus
- Fastholdelse af spermicid omkring cervix uteri

Der har været rejst tvivl om, hvorvidt samtidig anvendelse af spermicid er nødvendig (4,9). Flere studier har undersøgt anvendelse af pessar med og uden samtidig brug af spermicid; udfaldet er varierende, men i flere undersøgelser er fundet højere graviditetsincidens ved pessar benyttet uden spermicid. Pessar bør således ikke benyttes som kontractionsmetode uden samtidig anvendelse af spermicid (pessarcreme) (10).

Særlige fordele

Administreres af kvinden

- Kan appliceres udenfor samlejesituationen

Kan - i modsætning til kondom – også benyttes ved erektil dysfunktion

- Yder en vis beskyttelse mod seksuelt overførbart sygdom og underlivsbetændelse, især ved samtidig anvendelse af spermicid (11). Det er uafklaret, om brug af pessar yder nogen beskyttelse mod smitte med HIV.

Kliniske rekommandationer

Måltagning til pessar

Anvendelse af pessar af korrekt størrelse er vigtig for metodens effektivitet

- Prøvetagning, indføring og udtagning bør ske i en rolig og afslappet atmosfære, hvor der gives god tid til de forskellige procedurer.
- Blæren skal være tømt inden måltagning.
- Afstanden mellem fornix posterior og symfyren vurderes, for eksempel ved at 3. finger indføres i vagina til bunden af fornix posterior og positionen svarende til bagsiden af symfyren markeres med den anden hånds finger. Man kan herefter skønne over, hvilken pessarstørrelse der vil passe. Pessar findes i størrelser fra 55-95 mm (diameter); størrelse mellem 65 og 80 mm passer de fleste.
- Der oplægges pessarmålering eller prøvepessar, indtil man finder pessarstørrelse, der sidder passende i spænd mellem fornix posterior bag portio og symfyren. Pessaret skal dække portio og sidde passende fast uden at komprimere urethra for meget.
- Kvinden bør hoste kraftigt nogle gange, når pessaret er på plads, hvorefter placeringen af pessaret kontrolleres. Når kvinden rejser sig og går lidt rundt, må hun ikke kunne føle, at hun har pessaret på.
- Kvinden bør føle efter pessaret, således at hun lærer den korrekte placering inklusive fornemmelsen af pessarkanten i fornix posterior og den pessardækkede portio; palpation af pessarkanten bag symfyren er ikke tilstrækkelig.
- Pessaret tages ud ved med kroget finger at gribe fat om pessarkanten bag symfyren og trække pessaret nedad og udad.
- Er kvinden ikke fortrolig med pessarbrug, kan hun tage pessaret ud og tage det på i klinikken, og placeringen kan kontrolleres af lægen.
- Kvinden kan låne et prøvepessar med hjem til at øve sig med og blive fortrolig med teknikken og hun kan eventuelt komme til ekstra kontrol af pessarets placering. Prøvepessaret bør ikke benyttes ved samleje.
- Kvinden bør under alle omstændigheder tilskyndes til at træne i opsætning af pessaret og forklares, at opsætning som regel forløber ganske let, når man først har opnået øvelse, samt at det ofte tager nogen tid at opnå denne øvelse.
- Ny måltagning anbefales traditionelt efter større vægtændring (± 5 kg); nødvendigheden heraf er ikke dokumenteret. Efter fødsel samt efter operation i vagina bør der foretages ny måltagning.

Vejledning i brug af pessar

- Instruktion i opsætning og fjernelse af pessaret
- Pessaret bør tidligst opsættes seks timer før samleje.
- Begge sider af pessaret påføres cirka en teskefuld (2 cm) pessarcreme og kanten af pessaret påsmøres pessarcreme.
- Det er ligegyldigt, om kuplen af pessaret vender opad eller nedad.

- Går der mere end to timer fra pessaret er opsat til samleje, bør der appliceres ny portion spermicid i vagina inden samlejet ved hjælp af applikator (sprøjte) eller i stikpilleform. Det er ikke nødvendigt at tage pessaret ud i forbindelse hermed.
- Ved eventuelle efterfølgende samlejer bør før hvert enkelt samleje indføres supplerende spermicid i vagina (applikator eller stikpille).
- Pessaret bør sidde mindst seks og højst 24 timer efter seneste samleje.
- Pessaret vaskes i lunkent vand med lidt mild sæbe, tørres og opbevares i hylster, eventuelt kan påføres lidt talkum. Efter brug kan det være hensigtsmæssigt at kontrollere beholdningen af pessarcreme. Pessaret bør regelmæssigt kontrolleres for defekter.
- Ved behov for ekstra vaginal lubrikans bør kun benyttes vandbaserede midler, ikke olieholdige midler, der svækker pessarets holdbarhed.
- Det kan være en fordel, om kvinden vænner sig til at sætte pessaret op på forhånd, når hun mener, der kan være mulighed for samleje, således at parret undgår afbrydelse under samlejet.
- Nogle par har glæde af at benytte pessar ved samleje under menstruationen.
- Såfremt pessaret renses forsigtigt og omhyggeligt og konsekvent opbevares i æske, kan et pessar formentlig sagtens anvendes mindst to-tre år.

Kontraindikationer

- Anatomiske problemer (slap bækkenbundsmuskulatur, cystocele, rectocele, descensus uteri eller misdannelse af vagina)
- Allergi (hud-/slimhindeirritation, kløe, svie) hos manden eller kvinden overfor latex, pessarcreme eller 9-nonoxynol.
- Mekanisk irritation i vagina kan optræde ved langvarigt pessarbrug, især hvis pessaret samtidigt er for stort
- Forhold, hvor uønsket graviditet vil indebære særligt alvorlig medicinsk, social eller psykologisk komplikation.

Kronisk eller recidiverende urinvejsinfektion eller vaginitis. Brug af pessar kan disponere til urinvejsinfektion, der er fundet at optræde to-tre gange hyppigere hos pessarbrugere end hos kvinder, der benytter p-piller. Den øgede tendens til urinvejsinfektion skyldes formentlig dels kompression af urethra medførende irritation af urethra og/eller mangelfuld blæretømning, dels at pessarcreme - og formentlig også spermicid anvendt alene eller sammen med kondom - kan ændre vaginalfloraen med øget forekomst af bakteriuri, urinvejsinfektion og vaginitis til følge (12-17). Ved brug af pessar >24 timer øges risikoen for vaginal irritation og urinvejsinfektion betydeligt. Har kvinden tendens til urinvejsinfektion, bør hun tømme blæren efter samleje; dette er endnu vigtigere ved pessarbrug.

Kontraceptiv effektivitet

Den kontraceptive sikkerhed er fundet stærkt varierende med en metodeusikkerhed på 2-23%. Metodesvigt skyldes formentlig oftest manglende eller forkert brug eller forkert pessarstørrelse (6).

Cervixpessar

Som variant af pessaret findes cervixpessaret, et lille klokkeformet pessar oftest fremstillet af latex eller silikone beregnet til at sidde fast på portio og dække orificium externum. Cervixpessaret anvendes med eller uden spermicid og kan i modsætning til vaginalpessaret lades in situ i flere døgn (18). Cervixpessaret er de seneste år blevet videreudviklet ved brug af nye materialer og former og er i kontrollerede undersøgelser vist at fungere udmærket, om end der er fundet en lidt højere risiko for graviditet sammenlignet med brug af vaginalpessar (18,19). Cervixpessar markedsføres i øjeblikket ikke i Danmark.

Særlige fordele

- Længere brugstid
- Ingen behov for reapplikation af spermicid
- Mindre tryk mod vagina og uretra,
- Mindre tilbøjelighed end vaginalpessar til at fremkalde urinvejsinfektion (19).

Særlige ulemper

- Vanskeligt at anbringe og fjerne.

Spermicid

Spermicid anvendes sammen med pessar, og kondom vil oftest fra producenten være indsmurt i spermicid. Det er imidlertid også muligt at anvende spermicid alene som antikonception. Spermicid markedsføres i Danmark i øjeblikket kun i form af vagitorier, vaginalgel og vaginalskum; i udlandet findes spermicid endvidere som creme, film og vaginalsvamp. Det aktive stof i de i Danmark markedsførte midler er nonoxynol-9.

Kun vaginalskum anbefales anvendt som eneste kontractionsmetode, øvrige former bør anvendes i kombination med anden prævention, for eksempel pessar eller kondom. Vaginalskum kan indføres i skeden fra op til en time inden til umiddelbart før samleje; vagitorie bør indføres senest 10 minutter før samleje.

Virkningsmekanisme

- Immobiliserer og dræber sædceller.

Særlige fordele

- Kan administreres af kvinden.
- Kan appliceres udenfor samlejesituationen.
- Kan også benyttes ved erektil dysfunktion.
- Nonoxynol-9 yder en vis beskyttelse mod gonoré og klamydiainfektion (11).

Særlige ulemper

- Ringeste kontrceptive effekt af alle kontractionsmetoder.
- Hyppigt lokalirritation med svie og kløe.
- Disponerer til ændring af vaginalfloraen med øget hyppighed af vaginitis og urinvejsinfektion til følge (4,5,13-15); ikke alle undersøgelser peger dog i denne retning (20).
- Ved meget hyppig anvendelse af spermicid kan opstå beskadigelse af vaginalslimhinden.

Referencer

1. Kjær SK, Svare EI, Worm AM, Walboomers JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* 2000; 27:438-45.
2. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2):CD001035.
3. Steiner MJ, Glover LH, Bou-Saada I, Piedrahita C. Increasing barrier method use among oral contraceptive users at risk of STDs. *Sex Transm Dis* 1998; 25:139-43.
4. Faundes A, Elias C, Coggins C. Spermicides and barrier contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6:552-8.
5. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-268.
6. Evans I, Huezco C (eds.). *Family Planning Handbook for Health Professionals*. London: IPPF Medical Publications, 1997: 93-104.
7. Smith JB, Lewis JH: The female condom. *IPPF Medical Bulletin* 1998; 32, nr. 3 (juni):1-3.
8. Gollup EL, Stein Z, el-Sadr W. Short-term acceptability of the female condom among staff and patients at a New York City Hospital. *Fam Plann Perspect* 1995; 27:155-8.
9. Ferreira AE, Arujo MJ, Regina CH, Diniz SG, Faundes A. Effectiveness of the diaphragm, used continuously, without spermicide. *Contraception* 1993; 48:29-35.
10. Bounds W, Guillebaud J, Dominik R, Dalberth BT. The diaphragm with and without spermicide. A randomized, comparative efficacy trial. *J Reprod Med*. 1995; 40:764-74.
11. d'Oro LC, Parazzini F, Naldi L, La Vecchia C. Barrier methods of contraception, spermicides, and sexually transmitted diseases: a review. *Genitourin Med* 1994; 70:410-7.
12. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis* 1994; 19:274-8.
13. Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 2000; 181:595-601.
14. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000; 343:992-7.
15. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL, Normand EH, Yarbro P, Scholes D. Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Arch Intern Med* 1998; 158:281-7.
16. Foxman B, Gillespie B, Koopman J. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-205.
17. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182:1177-82.
18. Mauck C, Glover LH, Miller E, Allen S, Archer DF, Blumental P et al. Lea's Shield: a study of the safety and efficacy of a new vaginal barrier contraceptive used with and without spermicide. *Contraception* 1996; 53:329-35.
19. Mauck C, Callahan M, Weiner DH, Dominik R. A comparative study of the safety and efficacy of FemCap, a new vaginal barrier contraceptive, and the Ortho All-Flex diaphragm. The FemCap Investigators' Group. *Contraception* 1999; 60:71-80.
20. Jones BM, Eley A, Hicks DA, Patel R; Wordsworth JM. Comparison of the influence of spermicidal and non-spermicidal contraception on bacterial vaginosis, candidal infection and inflammation of the vagina -a preliminary study. *Int J STD AIDS* 1994; 5:362-4.

Kobberspiraler

Forfatter: Lars Franch Andersen.

Referenter: Kresten Rubeck Petersen & Erik Fangel Poulsen

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Faktuel viden:

- Kobberspiraler har et Pearls index mellem 0.5 og 3 (svarende til 0,5-3%) - dårligst hos kvinder <25 år (Ia)
- Spiral beskytter mod opståen af graviditet både intra- og ekstrauterint .(III)
- Den kontrceptive effekt skyldes både hæmning af fertilisering og implantation (III).
- Den kontrceptive effektivitet er korreleret til størrelsen af det eksponerede kobberareal (III)
- Blødningsmængden stiger med ca. 50% efter oplægning af spiral; dette er den væsentligste årsag til ophør (III)
- Brug af spiral giver ofte anledning til – eller forværrer – dysmenoré (III)
- Brug af spiral er ikke generelt forbundet med øget risiko for underlivsbetændelse (III).
- En øget forekomst af underlivsbetændelse synes alene at være relateret til opsætningen og optræder kun den første måneds tid efter opsætningen (III)

Kobberspiral er en sikker og billig kontrceptionsmetode, der bortset fra meget hyppigt forekommende øget blødningsmængde og øget dysmenoré er forbundet med meget få bivirkninger.

Kliniske rekommandationer:

Kobberspiral

- bør ikke anvendes hos kvinder med
 - forstørret uterus,
 - meno-metroragi
 - dysmenoré (a)
- Kan anvendes hos nulligravida, men vil sjældent være første valg (c).
- Ved opstået graviditet med spiral in situ bør kvinden undersøges for ekstruterin graviditet, og spiralen bør fjernes, såfremt spiraltråden er tilgængelig
- Der bør foretages kontrol 2-3 måneder efter spiraloplæggelsen; herefter bør spiralbrugere kontrolleres ved symptomer frem for med faste tidsintervaller

Kobberspiral er særlig velegnet til

- kvinder der har
- født,
- fast seksualpartner,
- svag eller normal menstruation ,

- ingen dysmenoré,
- normal uterus

Særlige fordele ved kobberspiral

Metoden er

- effektiv, med
- høj sikkerhed
- uafhængig af samlejesituationen,
- skal ikke huskes, indtages eller påsættes
- har ingen systemiske virkninger eller bivirkninger,
- kan benyttes under amning
- er ved brug $> \frac{1}{2}$ år billigste kontraceptionsmetode bortset fra naturlig kontraception (26).

Kontraindikationer – ”risikogrupper”

Absolutte

- Mistanke om graviditet
- Mistanke om gynækologisk cancer
- Uafklaret blødningsforstyrrelse
- Underlivsbetændelse indenfor de seneste 3 måneder
- Cervicitis

Relative

- Udviklingsanomali af uterus (bicorn, septum)
- Multiple seksualpartnere (el. partner multiple partnere)
- Tidligere kompliceret underlivsbetændelse
- Menoragi
- Svær dysmenoré
- Submukøst uterusfibrom
- Nulliparitet
- Uterinkavitet < 6 cm el. > 9 cm
- Endometriose
- Anæmi
- HIV-positiv
- Allergi overfor kobber
- Wilson's sygdom

Baggrund

Virkningsmekanisme

Kobberspiral virker først og fremmest ved at forhindre befrugtning af ægget (29,30).

Den kontrceptive virkning udspilles ad flere veje:

- Frigivne kobberioner virker spermicid; og forringer spermatozoernes motilitet. Virkningen kan påvises allerede i cervikalsekretet, men udspilles også i uterinkaviteten og i tubae. Der kan således hos spiralbrugere påvises færre spermatozoer i cervikalsekretet, væsentlig færre i uterinkaviteten og kun meget få i tubae (1,23).
- I endometriet fremkaldes biokemiske og morfologiske ændringer; fremmedlegeme-reaktion med kronisk, steril inflammation, bl.a. med øget cytokinniveau og prostaglandinproduktion, der hæmmer diverse enzymesystemer i endometriet. Denne tilstand virker yderligere spermicid; spermatozoer immobiliseres og fagocyteres, og meget få spermatozoer når igennem uterinkaviteten.
- I tubae hæmmes fertiliseringen, bl.a. ved at kapaciteringen af de akrosomale enzymer, der er nødvendige for spermatozoens penetrering af zona pellucida, hæmmes. Oocytten påvirkes ligeledes af kobberioner således at den i ringere grad kan fertiliseres og udvikle sig til et embryon.
- Implantationen hæmmes af det inflammatoriske miljø i endometriet og uterinkaviteten.

Efter fjernelse af kobberspiral normaliseres ovennævnte forhold hurtigt og medfører ingen forsinkelse for opnåelse af graviditet (3,25).

Kobberspiral

- Påvirker ikke ovulationen og fremkalder ikke abort; der kan ikke påvises forbigående hCG-stigning hos spiralbrugere (2,22).
- Medfører ingen målbar ændring i p-kobber.

Kontraceptiv effektivitet

Kobberspiralers effektivitet stiger med arealet af kobber eksponeret til uterinkaviteten. De mest effektive spiraler er derfor de spiraler, der har størst kobberareal, i øjeblikket 380 mm². Med denne type spiral optræder ca. 1 graviditet per 100 kvinder per år. Med spiraler med mindre kobberareal optræder 1-2 graviditet per 100 kvinder per år (27).

Ca. 5-10% udstødes i løbet af første år; udstødning ledsages oftest af smerter, blødning, fluor (4,6).

Ca. 10-15% fjernes p.gr.a. bivirkninger, overvejende menoragi og dysmenoré, i løbet af første år (6).

Anvendelsestiden afhænger af den samlede mængde kobber på spiralen. Moderne spiraler med 380 mm² kobber anbefales normalt skiftet efter 8 år, men der er enighed om, at de bevarer deres kontrceptive effektivitet længere tid, formentlig 10-12 år (4,5)

Spiraler med mindre mængde kobber bør skiftes efter 5 år; enkelte spiraltyper, f.eks. Nova-T200[®] anbefales skiftet efter kun 3 år. Generelt bør anvendelsestiden følge anbefalingerne anført på indlægssedlen i spiralpakningen. Ved oplægning af spiral med ≥ 380 mm² kobber

hos kvinde \geq 40 år er det dog formentlig fuldt forsvarligt at anvende spiralen helt til menopausen.

Udbredelse

Der sælges i øjeblikket 13-15.000 kobberspiraler om året i Danmark. På verdensplan benytter skønsvist >100 millioner kvinder spiral (4).

Bivirkninger

Menoragi

Anvendelse af kobberspiral medfører oftest, at styrken af menstruationsblødningen øges, typisk med cirka 50%, og varigheden forlænges, typisk med 1-2 dage (19). Spiral er således ikke velegnet til kvinder, der i forvejen har kraftig og/eller langvarig menstruation.

Den kraftigere menstruationsblødning kan forsøges reduceret ved indtagelse af NSAID og/eller antifibrinolytikum (tranexamsyre (Cyklokapron®) 1-1,5g po. x 3-4). Behandlingen bør i givet fald påbegyndes straks ved menstruationens start og fortsættes i tre-fire døgn (18). Den kraftigere blødning reduceres undertiden efter 3-6 måneders spiralbrug (4,6). Ved menoragi under spiralbrug bør overvejes skift til gestagenspiral.

Den øgede blødning er den hyppigste årsag til ophør med brug af spiral. Indenfor det første år får 10-15% fjernet spiralen på grund af øget blødning (4,27).

Pludselig opstået kraftig vaginalblødning og smerter kan være tegn på, at spiralen er ved at falde ud. Der bør foretages gynækologisk undersøgelse og eventuel ultralydsskanning. Er der tegn på placering af spiralen (f.eks. lang spiraltråd udenfor cervix), bør spiralen fjernes. Er der ikke tegn på infektion, kan ny spiral oplægges umiddelbart.

Pletblødning

Der optræder hyppigt pletblødning under spiralbrug, især initialt. Ved optræden af pletblødning mere end 4-6 måneder efter oplægning af spiral, vil det ofte være relevant at fjerne spiralen. Ønsker kvinden at bevare spiralen bør overvejes undersøgelser som normalt, dvs. gynækologisk undersøgelse, smear, podning for chlamydia, ultralydsskanning specielt med henblik på endometriet og placeringen af spiralen samt - afhængigt af kvindens alder og fund ved ultralydsskanning - eventuelt vandskanning og/eller endometriebiopsi. Påvises her intet unormalt, og fortsætter pletblødningstendensen, bør undersøgelserne gentages efter skøn, f.eks. en gang årligt. Ved pletblødning bør muligheden for graviditet huskes.

Dysmenoré

Brug af spiral medfører eller forværrer ofte dysmenoré. Metoden er således ikke velegnet til kvinder, der i forvejen lider af dysmenoré. Dysmenoré'en kan forsøges behandlet med NSAID. Ved dysmenoré bør overvejes skift til gestagenspiral.

Fluor vaginalis

Nogle kvinder oplever øget fluor vaginalis under spiralbrug. Udredning og behandling bør ske som hos kvinder, der ikke benytter spiral. Ved eventuel behandling af vaginitis er det normalt ikke nødvendigt at fjerne spiralen (6).

Infektion

I modsætning til de fleste andre kontrazeptionsmetoder (peroral anitikonception, depotgestagen, barrieremetoder) yder spiral ingen direkte beskyttelse mod seksuelt overførte sygdomme, men brug af spiral er ikke *generelt* forbundet med øget risiko for underlivsbetændelse (8,9,31).

- En øget risiko for underlivsbetændelse hos spiralbrugere synes helt overvejende at være relateret til kontaminering i forbindelse med oplægningen af spiralen, og betændelsen vil normalt optræde indenfor den første måneds tid efter opsætningen (7,8). Der kan være tale om blandingsinfektion forårsaget af kvindens vaginal- og cervikalflora, herunder anaerobe bakterier; eventuel antibiotikabehandling bør tage højde herfor. Ved omhyggelig selektion og identifikation af risikogrupper (se ovenfor), screening for chlamydiakolonisering i cervix og uretra, og korrekt og omhyggelig, aseptisk oplægningsteknik synes risikoen for underlivsbetændelse efter spiralooplægning kun at være ca. 1‰ (4,20,21).
- Kvinder med mange seksualpartnere (- eller med partner med mange partnere) bør benytte antikonzptionsmetode, der beskytter mod seksuelt overførbare sygdomme, eventuelt kan spiralbrug suppleres med barrieremetode.

Konstateres underlivsbetændelse hos spiralbruger, er hurtig behandling med relevant antibiotikum vigtig. Ved klinisk påvist underlivsbetændelse bør spiralen normalt fjernes, samtidig med, at antibiotikabehandling påbegyndes. Er der blot påvist cervikal kolonisering med chlamydia eller gonokokker uden kliniske tegn på infektion, behøver spiralen ikke at blive fjernet, hvis kvinden i øvrigt er tilfreds med at benytte spiral.

Nogle undersøgelser har tydet på, at spiraltråden gennem cervikalkanalen kunne medvirke til at øge risikoen for ascenderende infektion; andre undersøgelser har dog ikke kunnet bekræfte dette; er der en forøget risiko synes den således under alle omstændigheder at være meget lille (28).

Enkelte tværsnitsundersøgelser har antydnet øget risiko for overførsel af HIV til spiralbrugere (10). HIV-positive kvinder, der benytter spiral har ikke øget risiko for infektion (11).

Profylaktisk antibiotika i forbindelse med oplægningen anbefales generelt ikke men bør overvejes i særlige tilfælde risikogrupper (f.eks. kvinder med øget risiko for endocarditis) (21)

Actinomyces Israeli forekommer saprofytisk i gastro-intesinalkanalen, men sjældent i vagina og genitalia interna. Fremmedlegme i vagina og uterus disponerer imidlertid til kolonisering med bakterien, der hyppigst påvises som tilfældigt bifund i smear. Efter 1 års spiralbrug findes *Actinomyces* i smear hos ca. 1%, efter 3 år hos ca. 10% og efter 5 år hos >20%. *Actinomyces* er uhyre sjældent årsag til infektion – actinomycose, men optræder sådan, kan forløbet være alvorligt med granulomatøs, abscederende inflammation af genitalia interna. Kirurgisk sanering kan være nødvendig suppleret med højdosis penicillinbehandling i måneder. Ved alvorlig klinisk infektion bør overvejes konferering med klinisk mikrobiolog.

Påvises Actinomyces i smear bør kvinden spørges angående underlivssmerter, dyb dyspareuni, og pletblødning, og er der ikke foretaget g.u.i forbindelse med smeartagningen, bør dette gøres m.h.p. tegn på underlivsbetændelse.

- *Er der symptomer*, bør spiralen fjernes og sendes til dyrkning (- efter at tråden er klippet af); indikation for behandling for actinomyose afhænger af symptomernes omfang.
- *Er der ikke symptomer*, kan man i samråd med kvinden vælge enten at
 - fjerne spiralen og straks oplægge en ny. Koloniseringen vil herved oftest ophøre, eller
 - lade spiralen in situ, indskærpe kvinden opmærksomhed overfor symptomer på underlivsbetændelse og henvendelse til læge ved sådanne.

I begge tilfælde bør kvinden kontrolleres efter 6-12 måneder.

Andre bakterier koloniserer hyppigt spiraler uden at give anledning til infektion. Dyrkning fra fjernede spiraler er derfor ikke indiceret med mindre kvinden har kliniske tegn på infektion.

Ekstrauterin graviditet

Brug af spiral beskytter både mod intra- og ekstrauterin graviditet, således at kvinder, der benytter spiral, har betydeligt mindre risiko for ekstrauterin graviditet end kvinder, der ikke benytter antikonception (4,13,16).

Der synes at være en klar sammenhæng mellem arealet af kobberoverfladen og graden af beskyttelse mod både intra- og ekstrauterin graviditet (15,16). Beskyttelsen mod intrauterin graviditet er dog under alle omstændigheder større end beskyttelsen mod ekstrauterin graviditet, således at der hos kvinder, der bliver gravide med spiral in situ, er forøget andel (5-8%) af ekstrauterin graviditet. Hvis graviditet optræder hos spiralbruger, bør ekstrauterin graviditet derfor altid udelukkes hurtigst muligt (4).

Tidligere brug af spiral øger ikke risikoen for senere opståen af ekstrauterin graviditet (12-14). Brug af spiral er ikke kontraindiceret til kvinder, der tidligere har haft ekstrauterin graviditet, men der bør benyttes spiral med størst mulig kobberoverflade ($\geq 380 \text{ mm}^2$) (6,15,17).

Infertilitet

Forudsat korrekt udvælgelse af brugere og korrekt opsætningsteknik er brug af spiral ikke forbundet med forøget risiko for infertilitet (3,12)

Intrauterin graviditet med spiral in situ

Ved graviditet med spiral in situ

- aborterer 40-50% spontant
- er risikoen for septisk abort er forøget
- er risikoen for præterm fødsel forøget med faktor 4

Er spiraltråden tilgængelig, bør spiralen altid prompte fjernes. Fjernelse af spiralen kan fremkalde abort hos ca. 20%, men lades spiralen in situ er risikoen for senere spontan abort 40-50% (4,24).

Er spiraltråden ikke tilgængelig, bør foretages ultralydsskanning m.h.p. vurdering af, om spiralen er udstødt eller befinder sig i uterus. Er sidstnævnte tilfældet bør kvinden informeres om de dermed forbundne risici. Vælger hun at fortsætte graviditeten, bør svangrekontrollen intensiveres. Der er ikke påvist nogen teratogen effekt ved graviditet med kobberspiral in situ.

Er der tegn på infektion, bør spiralen først fjernes, når antibiotisk behandling er iværksat.

Tilfredshed

Antikonception med spiral har højere kontinuitetsrate end peroral antikonception og barrieremetoder (27).

Oplægning og kontrol

Spiral oplægges i Danmark kun af læger.

Metodens succes afhænger i høj grad af korrekt brugerseleksion, information om bivirkninger samt en vis rutine i selve oplægningsproceduren.

Spiral kan oplægges på alle tidspunkter i menstruationscyklus, men det vil ofte være mest hensigtsmæssigt at lægge spiralen op de første 12 dage af menstruationscyklus.

Lægges spiralen op under sidste del af menstruationen er risikoen for graviditet minimal og oplægningen forløber ofte lidt lettere og en eventuel ledsagende blødning giver mindre anledning til bekymring.

Ved oplægning efter formodet ovulationstidspunkt bør der ikke foreligge mulighed for graviditet. Foreligger mulighed for graviditet, bør man være opmærksom på, at spiral om ønsket kan anvendes som nødprævention i op til 5 døgn efter ubeskyttet samleje. Er nødprævention ikke relevant, afventes menstruation, og spiral oplægges så i dagene herefter. Ved mindste mistanke om etableret graviditet bør foreligge negativ graviditetstest forud for oplægningen.

I forbindelse med provokeret eller spontan abort i første trimester kan spiral oplægges umiddelbart, såfremt der ikke er mistanke om infektion. Der er dog formentlig større risiko for udstødning af spiralen ved oplægning i forbindelse med abortindgreb, og generelt anbefales at afvente menstruation før spiral oplægges.

Efter fødsel bør spiral først oplægges 4-6 uger post partum p.gr.a. øget risiko for udstødelse. Ved amenoré i forbindelse med amning behøver man ikke afvente menstruation, men kan umiddelbart lægge spiral op forudsat normal gynækologisk undersøgelse og negativ graviditetstest.

Checkliste

- Anamnese (identifikation af risikogrupper; kontraindikationer, tidligere graviditeter, gynækologiske lidelser).
- Information om spiral som antikonception, virkning, bivirkninger og forholdsregler ved komplikationer, anvendelsestid og kontrol.
- Udelukkelse af graviditet.

- Gynækologisk undersøgelse med sikring af normale anatomiske forhold, udelukkelse af underlivsbetændelse og cervicitis.
- Podning for chlamydia fra cervix og urethra hos kvinder <30 år samt hos risikogrupper.
- Sterile instrumenter.
- Antiseptisk afvaskning.
- Fiksering af portio med fattetang og sondering uterinkaviteten vil ofte lette spiraloplægningen.
- Spiralindføringsrøret kan ofte med fordel bøjes lidt, så røret følger cervikalkanalens krumning.
- Spiralen oplægges ved omhyggeligt at følge producentens anvisninger. (indlægsseddel); toppen af spiralen tilstræbes placeret i toppen af uterinkaviteten.
- Hos kvinder <30 år samt hos risikogrupper podes for chlamydia før oplægning af spiralen.
- Ved påvisning af chlamydia bør behandling påbegyndes hurtigst muligt.
- Er der ikke kliniske tegn på infektion gives relevant antibiotisk behandling og spiralen kan blive liggende. Ved symptomer på underlivsbetændelse med eller uden positiv podning behandles med antibiotika, og spiralen bør normalt fjernes. Hos nullipara bør spiralen altid fjernes; i andre tilfælde bør spiralen fjernes såfremt der ikke er klar effekt af den antibiotiske behandling indenfor 1 - 1½ døgn.

Nogle kvinder – især nulligravida - kan have behov for smertelindring i forbindelse med oplægningen. Kvinden kan evt. anbefales at tage NSAID før spiraloplægningen; lokalanalgesi af cervikalkanalen, f.eks. ved injektion af Citanest- Octapressin[®] kan være hensigtsmæssigt. Efter oplægningen vil der ofte være menstruationslignende smerter, der kan kuperes med NSAID og/eller paracetamol. Smerterne forsvinder oftest i løbet af et døgn. Kvinden bør instrueres i henvendelse til læge, såfremt smerterne tiltager eller varer ved ud over et døgn.

Kvinden bør instrueres i kontrol af spiralen ved palpation af spiraltråden i vagina.

Normalt anbefales kontrol af spiralens beliggenhed cirka 3 måneder efter oplægningen, eller efter 2-3 menstruationer. Udstødning af en spiral finder hyppigst sted indenfor den første måneds tid efter oplægningen. Ved kontrollen sikres at spiralen ligger korrekt ved visualisering af spiraltråden ved gynækologisk inspektion. Såfremt tråden ikke kan visualiseres, bør foretages ultralydsskanning m.h.p. sikring af spiralens korrekte beliggenhed. Findes spiralen her velplaceret, er fortsat ultrasonisk kontrol normalt ikke indiceret. Findes spiralen i uterinvæggen eller ekstrauterint skyldes dette normalt, at spiralen er fejlplaceret ved oplægningen: En primært korrekt oplagt og beliggende spiral "vandrer" ikke ud gennem uterus. Kvinden bør instrueres i med jævne mellemrum selv at kontrollere den fortsatte tilstedeværelse af spiralen ved at føle efter snoren i vagina.

Der er en vis tradition for, at spiralbrugere "kontrolleres" med gynækologisk undersøgelse en gang årligt. Denne praksis savner i nogen grad både evidensbaseret og praktisk grundlag. Frem for rutinemæssig kontrol med faste intervaller kan det forekomme mere hensigtsmæssigt, om kvinden opfordres til at henvende sig til læge for undersøgelse ved optræden af symptomer fra underlivet, specielt smerter og/eller blødningsforstyrrelse.

Fjernelse af spiral

En spiral bør normalt fjernes hvis kvindens situation ændres, således at der opstår absolut eller relativ kontraindikation for brug af spiral (se ovenfor). En spiral bør endvidere fjernes, når den godkendte anvendelsesperiode er udløbet, hvis kvinden er et år postmenopausal – eller naturligvis hvis hun har ønske om at blive gravid. Spiral kan fjernes når som helst i menstruationscyklus. Hvis spiralen fjernes omkring ovulationstidspunktet skal kvinden gøres opmærksom på muligheden for graviditet i den pågældende cyklus.

Typer

Den kontrceptive sikkerhed afhænger af arealet af den eksponerede kobberoverflade, og den anbefalede anvendelsestid afhænger af mængden af kobber på spiralen. Ved valg af spiral bør tages hensyn til de forskellige spiralers sikkerhed og bivirkningsmønstre.

Hos nulligravida kan bivirkningsforekomsten måske reduceres og oplægning lettes ved anvendelse af en relativt mindre spiral (f.eks. Flexi-T 300[®] el. Multiload[®] Cu 250 Short); disse spiraler har imidlertid en smule ringere kontraktiv effektivitet og kortere anvendelsestid.

Hos kvinder, der har født, bør generelt foretrækkes spiraler med størst mulig kobberoverflade og længst mulig anvendelsestid (f.eks. Cu-Nova-T 380[®] el. Gyne-T380[®]). Der er ingen prisforskel af betydning mellem de forskellige spiraler.

Ikke synlig spiraltråd

Formålet med spiraltråden er at

- Spiralens tilstedeværelse i uterus kan sikres ved
 - gynækologisk inspektion og ved at
 - kvinden selv med finger i vagina kan føle spiraltråden
- Spiralen kan fjernes ved træk i tråden

Undertiden forsvinder spiraltråden op i cervikalkanalen. Spiraltråden kan i så tilfælde ofte hentes frem ved hjælp af Cytobrush[®] el. lign., der forsigtigt roteres i cervikalkanalen. Er det ikke muligt at fiske spiraltråden frem, bør næste trin være visualisering af spiralens fortsatte tilstedeværelse i uterus ved ultralydsskanning. Ses her intet ekko fra spiralen, var oplægningen af spiralen ukompliceret uden særlige smerter, og især hvis spiralen tidligere er konstateret in situ, er det overvejende sandsynligt, at kvinden har tabt spiralen.

Var oplægningen kompliceret og smertefuld, og har spiralen ikke siden været konstateret korrekt beliggende, må overvejes ekstrauterin beliggenhed af spiralen via perforation af uterus. Det vil ofte være vanskeligt ultrasonisk med sikkerhed at se spiralekko udenfor uterus, og man bør i så fald overveje røntgenoversigt over abdomen. Alle spiraler indeholder røntgenfast materiale.

Findes spiralen ved ultralydsskanning velbeliggende, er der ikke grund til at foretage yderligere, såfremt kvinden kan acceptere, at hun ikke selv ved palpation kan sikre spiralens fortsatte tilstedeværelse..

Ønskes spiralen fjernet, kan dette oftest ret let lade sig gøre ved hjælp af lille, slank pean, Lister el. lign. der med omhyggelig, aseptisk teknik føres op i cervikalkanalen eller uterinkaviteten og fatter spiralen. Det vil ofte være hensigtsmæssigt at benytte lokalanalgesi, f.eks. med Citanest-Octapressin[®] som paracervikalblokade og /eller infiltration i cervix.

En til cervikalkanalen displaceret spiral vil ofte kunne føles ved forsigtig sondering.

Nødprævention

Spiral kan benyttes som nødprævention indtil fem døgn efter det formodede ovulationstidspunkt – også hos nulligravida. Spiralen kan fjernes efter næste menstruation eller kan lades in situ, såfremt kvinden ønsker fremover at benytte denne kontraceptionsmetode, og der ikke er kontraindikation for brug af spiral.
([link til Nødprævention](#))

Referencer

1. Alvarez F, Guiloff E, Brache DMV, Hess R, Fernandez E, Salvatierra AM, Guerrero B, Zacharias S. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 1978; 49.
2. Segal SJ, Alvarz-Saches F, Adejuwon CA, Brache DMV, Leon P, Faundes A. Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices. *Fertil Steril* 1985; 44:214.
3. Skjeldestad FE, Bratt H. Fertility afetr complicated and non-complicated use of IUDs. A controlled prospective study. *Adv Contracept* 1988; 4:179.
4. IMAP statement on intrauterine devices. *IPFF Medical Bulletin* 2003; vol. 37, no. 2:1-5.
5. UN Development Programme/UN Population Fund/WHO Special Programme of Research Training in Human Reproduction. Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the Tcu380A and Tcu220C. *Contraception* 1997; 56:341.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds.). Chp 24 The Intra Uterine Device (IUD). *Clinical Gynecology, Endocrinology and Infertility*, Williams & Wilkins, 6. ed. 1999; 975..
7. Farley MM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339:785.
8. Lee NC, Rubin GL, Borucki R. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Womens's Health Study. *Obstet Gynecol* 1988; 72:1.
9. Buchan H, Villard-Mackintosh L, Vessey M, Yeates D, Mc Pherson K. Epidemiology of pelvic inflammatory disease in parous women with special reference to intrauterine device use. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:780.
10. European Study Group. Risk factors for male to female transmission of HIV. *Br Med J* 1989; 298:411.
11. Sinei SK, Morrison CS, Sekadde-Kigonda C, Allen M, Kokonya D. Complications of use of intauterine devices among HIV-1-infected women. *Lancet* 1998; 351:123.
12. Wilson JC. A prospective New Zealand study of fertility after removal of copper intrauterine devices for conception and because of complications. *Am J obstet Gynecol* 1989; 160:391.
13. WHO Special Programme of Research in Human Reproduction. Task force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation. A multinational cas-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil*, 1985; 3:131
14. Marchbanks PA, Annegers JE, Coulam CB, Strathy JH, Kurland LT. Risk factors for ectopic pregnancy. A population based study. *JAMA* 1988; 259:1823.
15. Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78:291.
16. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20µg/d and the copper Tcu 380 Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61:70.
17. Franks AL, Beral V, Cates W, Hogue CJ. Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1120.
18. Cameron IT, Haining R, Lumsden M-A, Thomas VR, Smith SK. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990; 163:1120.
19. Milsom I, Andersson K, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The influence of the Gyne-T 380S IUD on menstrual blood loss and iron status. *Contraception*, 1995; 52:175.
20. Skjeldestad FE, Halvorsen LE, Kahn H. IUD users in Norway are at low risk for genital *C. trachomatis* infection. *Contraception* 1996; 54:209.
21. Walsh T, Grimes D, Frezieres R. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. *Lancet* 1998; 351:1005.

22. Riviera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 118:1263.
23. Moyer DL, Rimdusit S, Mishell DR. Sperm distribution and degradation in the human female reproductive tract. *Obstet Gynecol* 1970; 35:831.
24. UK Family Planning Research Network. Pregnancy outcome associated with the use of IUDs. *Br J Fam Plann* 1989; 15:7.
25. Belhadj H, Sivin I, Diaz S. Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/d or copper T380Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34:261.
26. Trusell J, Leveque JA, Koenig JD. The economic value of contraception. A comparison of 15 methods. *Am J Public health* 1995; 85:494.
27. Nelson AL. The intrauterine contraceptive device. Update in contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:723.
28. WHO. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. WHO 1987, Technical Report. WHO, Geneva.
29. Sivin I. IUDs are contraceptives, not abortifacients: A comment on research and belief. *Stud Fam Plan* 1989; 20:355.
30. Ortiz ME, Croxatto HB, Wayne Bardin C. Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Surv* 1996; Suppl 51:S42.
31. Struthers BJ. Copper IUDs, PID, and fertility In nulliparous women. *Advan Contracept* 1991; 7:211.
32. Guillebaud J. Contraception. Your questions answered. Chp. 6, Intrauterine Devices Churchill Livingstone, London 2003.

Gestagenspiralen som kontraception

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Forfatter: Peter Helm, referent Lars Franch Andersen

Faktuel viden

- Sikkerheden for gestagenspiralen er på højde med kvindelig sterilisation (Ib)
- Gestagenspiralen er reversibel kontraception
- Ca.20% får amenorrhé indenfor det første år (Ib)
- Den hyppigste bivirkning er pletblødninger der især ses de første 3 måneder efter spiralen er oplagt. (Ib)
- Ca. 10% oplever gestagenbivirkninger (især hovedpine, vægtændringer, brystspænding, acne og humørsvingninger (Ib)
- Der er en høj kontinuitetsrate (85% efter 1 år og 50% efter 5 år) (IIb)

Kliniske rekomendationer:

Gestagen spiralen er særlig egnet til

- Kvinder med menorrhagi og/eller dysmenorrhé (a)
- Kvinder der har født eller har været gravide (a)
- Der er ikke nogen nedre aldersgrænse. Pga. spiralens størrelse kan det være svært at få plads til spiralen hos nulligravida; men nulligravida anses ikke for en absolut kontraindikation (c)
- Sondemål bør være over 6½ cm (c)
- Kvinder med en fibromatøs forstørret uterus (caviteten>12 cm.) bør ikke tilbydes en gestagenspiral (c)
- Gestagenspiralen kan ligge forbi menopausen og kan virke som gestagentilskud i forbindelse med østrogensubstitution i klimakteriet (a)
- Gestagenspiralen kan gives til ammende kvinder uden det påvirker amningen eller barnets udvikling (a)

Baggrund

Dette afsnit omhandler gestagenspiralen som kontraception. Gestagenspiralen til behandling af blødningsforstyrrelser er omtalt i Hindsgavl guidelines for blødningsforstyrrelser. Gestagenspiralen har været i handlen i Danmark siden 1993. Der blev solgt 8300 gestagenspiraler i 2001. På hvilken indikation de er oplagt vides ikke.

(Tallene i parentes er evidensgrad ifølge DSOG's anbefalinger)

Virkningsmekanismer (Ib)

Følgende virkningsmekanismer er tilskrevet gestagenspiralen (2,7)

- Cervikalsekretet gøres tykt sejt og ugennemtrængeligt for sædcellerne
- Sædcellernes motilitet inde i uterus og salpinges hæmmes.
- Væksten af endometriet hæmmes. Hermed hæmmes en eventuel implantation.
- Hos enkelte patienter hæmmes ovulationen, især de første måneder
- Der er en svag fremmedlegeme reaktion

De vigtigste virkningsmekanismer er 1,2 og 3. Virkningsmekanismerne er således i stor udstrækning forskellig fra kobberspiralen. Især 1 og 2 gør at der næsten ikke finder fertiliseringer sted ved gestagenspiralen, Der er således flere trossamfund (jøder, Jehovas Vidner og katolikker), der accepterer gestagenspiralen i modsætning til kobberspiralen.

Tilfredshed (IIb)

Andelen af kvinder der fortsætter med spiralen efter 1 år 80-94%, efter 2 år 66-87%, efter 3 år 57-82%, efter 4 år 51-76% og efter 5 år 47-65% (15).

Kontraceptive effekt (Ib)

Den kontrceptive effektivitet for gestagenspiralen so ved sterilisation. Pearlindex er omkring 0.14 (0-0.2). (pearlindex for kobberspiral 1.4, p-piller 1.4 og sterilisation 0.13). (9,10).
Metodesvigt skyldes ofte at gestagenspiralen falder ud, uden at det er blevet opdaget

Bivirkninger (Ib)

Den hyppigste bivirkning er *pletblødninger*. Dette ses især i de første 3-4 måneder efter gestagenspiralen er oplagt.

Gestagenbivirkninger som *hovedpine, vægtstigning, brystspænding, acne og humørsvingninger* forekommer hos 10% af brugerne, hyppigst i de første måneder efter spiralen er oplagt (9).

Amenorré forekommer hos 20% efter 1 år (14). Dette anses af nogle for en fordel andre som en uønsket bivirkning (føler at den normale cyklus ikke kan aflæses og muligheden for at kunne konstatere en uønsket graviditet er ikke til stede).

Kontraindikationer: Aktiv thrombotisk sygdom og svær nedsat leverfunktion anses for relative **kontraindikation (III)**. Der er ikke påvist sammenhæng mellem gestagenspiralen og forekomsten af kredsløbssygdomme, og metoden kan derfor også anvendes til kvinder med øget risiko herfor

Det er vigtigt at informere om eventuelle bivirkninger, især den hyppigst forekomst af pletblødninger i månederne efter oplægningen. Mulighedes for amenorre bør også omtales, da de fleste kvinder acceptere dette hvis de er forberedt på det.

Ekstrauterin graviditet (IIa)

Risikoen for ekstrauterin graviditet er (0.02 per 100 kvindeår), altså betydelig lavere end for kobberspiralen. Risikoen for ekstrauterin graviditet er også lavere end for baggrundsbefolkningen (1.2-1.6 per 100 kvindeår). Årsagen til den meget lavere risiko for

ekstrauterine graviditeter må henføres til virkningsmekanismen for gestagenspiralen, som medfører betydeligt færre fertiliseringer og dermed risici for ekstrauterin graviditet.

Dysmennorré (IIa)

Gestagenspiralen har samme effekt på dysmenorré som p-piller.(IIa) Virkningsmekanismen herfor kan være både en gestagenvirkning på receptorniveau på endometriose/adenomiose-foci og/eller være sekundær til reductionen i blødningsmængden (IV) (11,12,13)

Underlivsbetændelse (IIa)

Der er en signifikant mindre risiko for underlivsbetændelse ved brug af gestagenspiral end ved brug af kobberspiraler. Årsagen må tilskrives gestagenspiralens effekt på cervikalsekretet som bliver tykt, sejt og ugennemtrængeligt både for sædceller og mikroorganismer (8). Om der ligefrem er en beskyttende mekanisme mod underlivsbetændelser er omdiskuteret men det ser ud til at kvinder får færre underlivsbetændelser ved brug af gestagenspiral i forhold til en baggrundsbefolkning.

Der er vigtigt at understrege at gestagenspiralen ikke nedsætter risikoen for chlamydia. Det er også vigtigt at understrege at gestagenspiralen ikke kan beskytte mod en kontamination under omlæggelsen af spiralen.

Nødprævention

Gestagenspiralen kan ud fra et teoretisk synspunkt ikke anbefales som nødprævention, da spiralen ikke akut forebygger at det befrugtede æg sætte sig fast i endometriet. Dette skyldes at gestagenspiralen ikke indeholder kobber.

Oplægning og kontrol (IV)

Der bør hos unge (under 30 år) foreligge en negativ chlamydiapodning

Gestagenspiralen kan oplægges ved at placere et selvholdende spekel i vagina. Der bør foretages gynækologisk undersøgelse før oplægningen, så man kan orientere sig om uterus lejring og opdage evt. ømhed tydende på underlivsbetændelse. Er man ikke helt sikre på at kvinden ikke er gravid (f. eks ved brug af p-piller op til gestagenspiralen oplægning), bør der foreligge en negativ graviditetstest. Hvis kvinden har brugt p-piller op til oplægningen af gestagenspiralen anbefales det at fortsætte med p-piller den første cyklus efter omlæggelsen for at mindske pletblødningstendensen.

For at sikre sig mod eventuel luteal-fase graviditet, som ikke kan detekteres med graviditetstest, anbefales det at lægge spiralen op indenfor 10 dage efter 1. menstruationsdag.

Det er ikke nødvendigt at foretager ultralydsscanning eller endometriediagnostik inden oplægningen af gestagenspiralen.

Det anbefales kontrol efter 1-2 måneder for at konstatere om spiralen er på plads og for at diskutere eventuelle bivirkninger.

Herefter behøves kun kontrol ved blødningsændringer.

Kvinden skal instrueres i at henvende sig ved ændringer i blødningsmønsteret. Tiltagende blødninger kan tyde på at spiralen er faldet ud.

Gestagenspiralen kan være svær at se ved hjælp af ultralydsscanning. Man kan dog få en fornemmelse af spiralen ved at lede efter skyggen der kastes bag spiralen.

Armene på gestagenspiralen kan ses på røntgen.

Gestagenspiralen kan ligge 5 år, og bør således skiftes i det 6. år efter oplægningen.

Referencer

1. Perino A, Quartararo P, Catinella E, et al. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta europaea Fertilitatis* 1987;18:137-140.
2. Pakarinen PI, Lähteenmäki P, LethonenE, Reima I. The ultrastructure of human endometrium is altered by administration of intrauterine levonorgestrel. *Hum Reprod* 1998;13: 1846-53.
3. Nielsson CG, Lähteenmäki P. Recovery of ovarian function after the use of d-norgestrel IUD. *Contraception* 1977;15:189-400.
4. Nielson CG. Fertility after discontinuation of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Contraception* 1982;25:273-8.
5. Milsom I, Andersson K, Andersch B, et al. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:879-83.
6. Balogh A, Batar I, Timonen P. Levonorgestrel-releasing IUD versus oral norethisterone in the treatment of dysfunctional bleeding. XIIIth World Congress of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Singapore 1991.
7. Andersson K. Intrauterine release of levonorgestrel. A contraceptive and therapeutic system. *Disputats Göteborg* 1993
8. Toivonen J, et al. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection; three years comparative experience of levonorgestrel – and copper releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991;77:261-4.
9. Andersson K et al. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova-T) IUD's during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49: 56-72.
10. Sivin I et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven year randomized study of levonorgestrel 20mcg/day (LNG 20) and copper Tcu 380 Ag IUD's. *Contraception* 1991;44:473-80.
11. Vercellini P et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-8.
12. Fedele L et al. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-8.
13. Fedele L et al. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
14. Barrington JW et al. The levonorgestrel intrauterine system in management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:614-6.
15. Backman T et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a nationwide study of 17.360 users *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:335-9.
16. Shain M et al. Acceptability of an experimental intracervical device; results of a study controlling for selection bias *Contraception* 1989;39 ;73-84.

Parenteral hormonal kontraception - Gestagenmetoder

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Forfatter: Kresten R. Petersen. Referent: Anne Dreisler.

Ved parenteral hormonal kontraception kan den svangerskabsforebyggende effekt opnås ved lavere og mere stabile plasmakoncentrationer af de aktive komponenter end tilfældet er ved peroral administration. Samtidig er complianceproblemet – og dermed risikoen for brugerfejl – mindre, og denne kontraceptionsform kan derfor forventes at få øget udbredelse.

Der findes to principielt forskellige former for parenteral hormonal kontraception nemlig dem, der udelukkende indeholder gestagen, og dem der indeholder både østrogen og gestagen (kombinationsmetoderne)

De gestagenbaserede metoder omfatter:

- Implantat (Implanon®)
- Depot til intramuskulær injektion (Depo-Provera®)
- Gestagenspiral (Levo-Nova®, der omtales i et separat afsnit)

Kombinationsmetoderne omfatter:

- Vaginalring (Nuva-Ring®)
- Plaster (Evra®)

Gestagen implantat.

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Faktuel viden:

- Er det hidtil mest effektive reversible kontraceptionsmiddel (Ia).
- Den kontraceptive effekt er knyttet til ovulationshæmning og blødningsmønsteret er derfor uforudsigeligt, da det ikke reguleres med østrogen. Således udvikler ca. 20% amenore, 25% oligomenore, mens ca 20 % oplever hyppige eller langvarige blødningsepisoder (Iia).se (IIa) (IIa)
- Har gunstig effekt på dysmenore og cyklusrelaterede smertetilstande (IV)

- Ikke-blødning relaterede bivirkninger er årsag til ophør hos ca 7 % indenfor 2 år. Den gennemsnitlige kropsvægt er uændret men vægtøgning > 10% af udgangsværdien ses hos ca 20% efter 2 år. (IIa)
- Metodens anvendelse hos ammende kvinder og kvinder med øget risiko for tromboser er ikke belyst.

Kliniske rekommandationer:

- Er et godt alternativ til kvinder, der overvejer sterilisation og kvinder der tidligere er blevet gravide eller har haft bivirkninger ved brug af andre kontraceptionsmidler. Herudover kan metoden være egnet til kvinder, der ønsker meget sikker kontraception og kvinder med dårlig compliance overfor andre metoder (a). Det er afgørende at kvinden er informeret om og kan acceptere risikoen for amenoré og ændringer i blødningsmønstret (b).
- Implantatet bør kun lægges op af læger, der har gennemgået særlig instruktion (d)
- Implantatet skal kunne mærkes af både læge og patient umiddelbart efter oplægning (d).

Baggrund

Gestagen implantatet (Implanon[®]) består af en 4 cm lang og 2 mm tyk stav af etylenvinyl acetat, der placeres subkutant på indersiden af overarmen med en speciel én-gangs applikator. Implantatet frigør etonorgestrel (ENG), den aktive metabolit af desogestrel, i en dosis på ca. 0,06 mg/dag det første år, faldende til 0,03 mg i løbet af 2. og 3. år. Det er godkendt til brug i 3 år.

Virkningsmekanisme:

Den kontrceptive effekt af gestagenimplantater er primært knyttet til den ovulationshæmmende effekt, der skyldes en blokering af den præovulatoriske LH stigning. Der sker derimod kun en mindre påvirkning af den hypofysære sekretion af det FSH, så østrogenproduktionen er i vid udstrækning opretholdt under behandlingen (1). Der opnås ovulationshæmmende plasmakoncentrationer af ENG efter ca. 8 timer og metoden er derfor effektiv i aktuelle cyklus, hvis den påbegyndes indenfor de første 5 dage efter menstruationens start eller i forbindelse med abortus provocatus. Der er ikke publiceret undersøgelser af fertiliteten efter ophør, men da 90% har ovuleret efter 3 måneder, er der ikke grund til at tro, at den skulle være kompromitteret (1).

Samtidig med den ovulationshæmmende effekt sker der en påvirkning af cervikalksekretet, som svarer til den virkning, der ses andre gestagenafhængige kontraceptionsformer.

Anvendelse

Metoden er velegnet til kvinder, der ønsker meget sikker kontraception og kvinder med dårlig compliance overfor andre metoder, ligesom den pga den meget høje effektivitet kan være et alternativ til sterilisation (a).

Metodens anvendelse hos ammende kvinder og kvinder med øget risiko for tromboser er ikke belyst

Effektivitet

Blandt de reversible kontraceptionsformer giver gestagenimplantater den højeste beskyttelse mod graviditet. På globalt plan er der (august 2002) rapporteret 4 graviditeter hos ca.1 million kvinder med implantatet in situ.

Bivirkninger ved gestagenimplantatet

Ulemperne består primært i blødningsuregelmæssigheder, der skyldes, at metoden inducerer anovulation uden at cyklusregulationen kompenseres, som det sker under anvendelse af kombinationspiller. Efter 2 års anvendelse af Implanon® vil omkring 40% af kvinderne have uændret blødningsmønster, 21% vil være amenoriske, 23% have blødninger med længere intervaller, og 16% vil opleve hyppigere eller længerevarende blødningsperioder (2) (IIa). Det ændrede blødningsmønster er årsagen til ophør hos 23% af kvinderne efter to år. Gestagenbetingede gener i form af vægtstigning, brystspænding og acne er den primære årsag til ophør hos ca 7% (3) (IIa). Den gennemsnitlige vægtøgning over 2 år er på linie med den der ses hos IUD-brugere (2.6 % af udgangsværdien), men betydende vægtstigning (> 10% af udgangsværdien) ses hos 20.7% (3) (IIa). Der foreligger ikke systematiske undersøgelser, der belyser om nogle kvinder er særlig udsatte for disse ikke blødningsrelaterede bivirkninger, men hvis kvinden tidligere har haft lignede bivirkninger i forbindelse med hormonal kontraception kan man evt. forsøge 2-3 måneders behandling med desogestrelholdig mini-pille (Cerazette_R) før der tages endelig beslutning om anvendelse af implantat (d).

Der er vigtigt at kvinden er orienteret om disse bivirkninger, specielt risikoen for blødningsuregelmæssigheder, før metoden anvendes (b).

Metoden kan have effekt ved dysmenore og har sandsynligvis effekt ved andre typer cyklusrelaterede smerter (IV).

Særlige forhold i forbindelse med indsætning og fjernelse:

Implantatet bør kun lægges op af læger, der har modtaget instruktion heri. Firmaet Organon har udarbejdet materiale hertil. Det er afgørende at implantatet ligger lige under huden, og efter oplægningen skal det kunne mærkes (og gerne ses, når huden spændes ud) af både læge og patient. Hvis det ikke er tilfældet, må man være opmærksom på at indføringsstiletten og selve implantatet har samme farve, hvilket kan give anledning til at disse to elementer forveksles således at implantatet forbliver i indføringsnålen. Hvis denne mulighed er udelukket må der foretages UL-scanning af området hvor implantatet er lagt ind (det indeholder ikke røntgenfaste elementer) og det bør fjernes med det samme, da lokalisation på et senere tidspunkt kan være vanskelig.

Fjernelse af implantatet er enkel, hvis det er lagt korrekt ind og kan mærkes. Hvis det ikke kan mærkes, må der foretages UL-scanning og hvis den er negativ bør der foretages måling af etonorgestrelindhold i plasma, da dette hormon ikke forekommer naturligt. Denne måling

formidles af firmaet Organon. Ved negativ UL scanning og påvisning af etonorgestrel, bør der foretages MR-scanning forud for fjernelse.

Depotgestagen til intramuskulær injektion

Der findes aktuelt kun et præparat tilgængeligt i Danmark (Depo-Provera[®]). Det indeholder 150 mg af det progesteronderiverede gestagen medroxyprogesteronacetat beregnet til intramuskulær injektion. Metoden giver beskyttelse i aktuelle cyklus hvis den gives indenfor de første 5 dage eller i tilslutning til abortus provocatus. Injektionen skal gentages hver 12. uge.

Virkningsmekanismen og effektiviteten er den samme som beskrevet for gestagen implantatet - forekomsten af gestagenbetingede bivirkninger og ændringer i menstruationscyklus synes imidlertid at være større end ved brug af implantaterne. Således angives det i ældre undersøgelser, at op mod 50% udvikler amenoré efter det første års brug (4). Herudover er virkningstiden mere uforudsigelig, idet der ikke kan forventes konception de første ni måneder efter sidste injektion (5). Disse forhold indsnævrer metodens indikationsområde som i det væsentligste vil kunne dækkes af implantatet, hvis indflydelse på cyklus er af kortere varighed.

Depotgestagen kan anvendes af ammende kvinder.

Referencer.

- 1) Croxatto HB, Mäkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-97S
- 2) Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon_R. *Contraception* 1998;58:99S-107S.
- 3) Urbancsek J. An integrated analysis of non-menstrual adverse events with Implanon_R. *Contraception* 1998;58:109S-115S.
- 4) Gardner JM, Mishell Jr DR. Analysis of bleeding pattern and resumption of fertility following discontinuation of a long acting injectable contraceptive. *Fertil Steril* 1970;21:286-91.
- 5) Schwallie P, Assenze J. The effect of depo medroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation. A review. *Contraception* 1974;10:181-90.

Parenteral hormonal kontraception – Kombinations metoder

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Vaginalring.

Faktuel viden:

- Virkningsmekanisme og effektivitet er identisk med kombinations p-piller (1b)
- De første seks måneder er der mindre forekomst af blødningsforstyrrelser end ved p-pillebehandling. Herefter er forekomsten den samme (1b)
- Forekomsten af ikke-metode relaterede bivirkninger er sammenlignelig med dem der ses ved p-piller (1b).
- Metoderelaterede bivirkninger er årsag til ophør hos under (1b)
- I forbindelse med coitus kan ringen mærkes af ca. 20% af kvinderne og ca. 30 % af deres partnere. Under 5% ophører med metoden af den grund eller pga. andre metoderelaterede bivirkninger (III)
- Ringen tabes af under 3 % i løbet af 1 års brug , og i de fleste tilfælde sker det kun en gang (III)
- Mindrer end 5% af kvinderne angiver vanskeligheder ved at indsætte eller fjerne ringen (III).
- Langtidseffekterne, herunder den mulige påvirkning af udvikling af kredsløbssygdomme er endnu sparsomt belyst.

Kliniske rekommandationer:

- Indikationer og kontraindikationer er identiske med dem, der gælder for p-piller (a).
- Ringen er mindre egnet hos kvinder med genital decensus eller anatomiske abnormaliteter i vagina (d).
- Grundig instruktion i indsættelse og fjernelse er afgørende for metodens acceptabilitet og effektivitet (d).

Baggrund.

Vaginalringen (NuvaRing^R) består af plastisk (Evatan), er 4 mm tyk og har en ydre diameter på 54 mm . Den indeholder EE og etonorgestrel, den aktive metabolit af gestagenet desogestrel, som frigives i en dosis på hhv. 15 mcg EE og 120 mcg etonorgestrel daglig, altså en lidt mindre dosis end den der gives når de samme hormoner anvendes i p-piller.

Virkningsmekanisme og effektivitet.

Virkningsmekanismen er den samme som for p-piller og i randomiserede undersøgelser er effektiviteten fundet at være på niveau hermed (1,2).

Fordele:

Fordelene ved vaginalringen ligger først og fremmest i at den har samme effektivitet som p-piller, uden skulle administreres dagligt (se nedenfor). Herudover tyder undersøgelser på at kvinder, der anvender vaginalringen, har færre blødningsurelmæssigheder de første måneder, end kvinder, der anvender p-piller (1,2).

Herudover kan det betragtes som en fordel at den daglige hormondosis er mindre end ved p-piller og at hormonindholdet i plasma er stabilt (3).

Da metoden indebærer mindre mulighed for brugerfejl end p-piller, kan den være mere egnet til kvinder med dårlig compliance.

Ulemper, bivirkninger og kontraindikationer.

Den vaginale administrationsform er uacceptabel for nogle kvinder. Det er dog under 5% af de kvinder, der anvender ringen, der oplever indsættelse og fjernelse som et problem. Ringen kan i visse tilfælde mærkes under samleje (20-30%), men det beskrives kun som et problem af et mindretal og mindre end 5% ophører med metoden af den grund eller pga. ander metoderelaterede bivirkninger (1,2).

Bivirkningerne er i deres art og karakter meget lig dem, der er beskrevet i forbindelse med p-piller. De kontraindikationer, der er beskrevet for p-piller, gælder også for vaginalringen, idet det skal understreges at der endnu ikke foreligger epidemiologiske undersøgelser til belysning af langsigtede ricici.

Anamnese og undersøgelser.

Som beskrevet under p-piller. Det er vigtigt at kvinden instrueres nøje i indsætning og fjernelse af ringen; hvis hun er i tvivl om ringens placering bør dette kontrolleres.

Administration.

Ringen kan sættes nemmest op hvis kvinden ligger ned eller står med det ene ben løftet f.eks. på en stol. Ringen klemmes sammen mellem tommel- og pegefinger og skubbes op i skeden. Det er ikke afgørende for ringens virkning hvor i skeden den placeres, men den må ikke kunne mærkes. Hvis den kan mærkes er den sandsynligvis ikke skubbet tilstrækkeligt højt op. Den fjernes ved at bøje pegefingern ind under ringen eller ved at gribe den med pege- og langfinger og trække den ud.

Ved påbegyndelse af metoden indsættes ringen omkring 4-5 cyklus dag. Hvis kvinden ikke har anvendt p-piller i den forudgående cyklus tilrådes barrieremetoden de første 10 dage. Ringen fjernes efter 21 dage og efter 7 dages pause indsættes en ny. Ringen kan fjernes i op til tre timer daglig f. eks, hvis den er til gene i forbindelse med samleje. Hvis ringen er ude i mere end tre timer tilrådes barrieremetode de næste 7 døgn.

Information til kvinden.

Hun informeres grundigt om procedure ved indsættelse og fjernelse samt om de mulige bivirkninger. Hun informeres om muligheden for at tage ringen ud i op til tre timer daglig samt om vigtigheden af at sætte den ind igen indenfor denne tidsramme.

Referencer

Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:389-95.

Dieben TOM, Roumen JME, Aptare D, efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002;100:585-93.

Mulders TMT, Dieben TOM. Use of the novel combined contraceptive vaginal NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertile steril* 2001;75:865-70.

Plaster.

Faktuel viden:

- Virkningsmekanisme og effektivitet er identisk med kombinations p-piller (1b)
- Forekomsten af ikke-metode relaterede bivirkninger er sammenlignelig med dem der ses ved p-piller. Dog er forekomsten af dysmenore og brystspænding højere ved plastermetoden.(1b)
- Plasteret giver anledning til lokale reaktioner/gener hos ca 17% men under 2% ophører af den grund (1b)
- Langtidseffekterne, herunder den mulige påvirkning af udvikling af kredsløbssygdomme er endnu sparsomt belyst.

Kliniske rekommandationer:

- Indikationer og kontraindikationer er identiske med dem, der gælder for p-piller (a).
- Grundig instruktion i indsættelse og fjernelse er afgørende for metodens acceptabilitet og effektivitet (d).

Baggrund.

Kontraceptiosplasteret (Evra®) måler 4,4x4,5 cm og placeres direkte på huden hvor der frigøres 150 mcg norelgestromin (den aktive metabolit af norgestimat) og 20 mcg ethinyløstradiol daglig. Som ved vaginalringen er dosis lidt mindre end den der gives, når de samme hormonkomponenter anvendes i p-piller.

Virkningsmekanisme og effektivitet.

Virkningsmekanismen er den samme som for p-piller og effektiviteten synes at være at være på niveau hermed, også i en randomiseret undersøgelse (1,2). En ikke-kontrolleret undersøgelse har rejst mistanke om let nedsat effektivitet hos kvinder > 90 kg (3).

Fordele:

Fordelene ved plateret ligger først og fremmest i at den har samme effektivitet som p-piller, uden skulle administreres dagligt (se nedenfor).

Herudover kan det betragtes som en fordel at den daglige hormondosis er mindre end ved p-piller og at hormonindholdet i plasma er ikke varierer så meget som ved p-piller.

Da metoden indebærer mindre mulighed for brugerfejl end p-piller, kan den være mere egnet til kvinder med dårlig compliance

Ulemper, bivirkninger og kontraindikationer.

Den transdermale administrationsform kan være uacceptabel for nogle kvinder. Ca 17% angiver gener sv.t. applikationsstedet, men under 2 % ophører af den grund (1,2,3). Bivirkningsprofilen minder om den der ses under p-pilleindtagelse. I en randomiseret undersøgelse var forekomsten af blødningsuregelmæssigheder den samme som under tre-fasisk p-pille behandling; der var flere kvinder i plaster-gruppen, der udgik p.g.a. dysmenore eller brystspænding (1)..

De kontraindikationer, der er beskrevet for p-piller, gælder også for plasteret, idet det skal understreges at der endnu ikke foreligger epidemiologiske undersøgelser til belysning af langsigtede ricici.

Anamnese og undersøgelser.

Som beskrevet under p-piller. Det er vigtigt at kvinden instrueres nøje i påsætning af plasteret.

Administration.

Plasteret placeres på et hårfrit område (ikke mammae). Plasteret skiftes en gang om ugen og efter tre uger holdes en uges pause. Behandlingen startes på 1. menstruationsdag; hvis den startes senere anbefales anden kontraception de følgende syv dage.

Hvis plasteret løsnes eller falder af og det erkendes indenfor 24 timer, påsættes et nyt plaster og der er herefter ikke yderligere foranstaltninger (dvs den planlagte behandling fortsætter). Hvis der er gået mere end 24 timer eller hvis der er usikkerhed herom påsættes et nyt plaster, som skiftes efter en uge. Der bør anvendes anden kontraception de næste syv dage.

Referencer.

1) Audet MC, Moreau M Koltun WD et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. JAMA 2001;285:2347-54.

2). Sibai BM, Odlin V, Meador ML et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch. Fertil Steril 2002;77(Suppl. 2):S19-26.

3). Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the rtho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. Fertil Steril 2002;77 (Suppl.2) S13-18.

P-piller – almindelige bivirkninger

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Forfatter: Kresten R. Petersen, referent: Anne Dreisler.

Op til 60 % af kvinder, der begynder på p-piller, ophører indenfor det første år. Den væsentligste grund til det er bivirkninger i form af blødningsforstyrrelser, vægtstigning, brystspænding o lign. og kvinder, der oplever disse bivirkninger har dobbelt så høj risiko for at holde op som kvinder uden bivirkninger .(1).

For at mindske frafaldet er det derfor væsentligt at undersøge om visse kvinder er disponerede for at udvikle disse bivirkninger og om præparater med forskelligt hormonindhold adskiller sig i deres bivirkningsfrekvens.

I det følgende beskrives – i to separate afsnit - forhold vedr. blødningsforstyrrelser og ændringer i kropsvægten i forbindelse med p-pille indtagelse.

Blødningsforstyrrelser under og efter p-pillebehandling

Konklusiv viden:

- Blødning under tabletindtagelsen (BUT) forekommer hos op til 50 % af alle p-pillebrugere de første måneder, hvorefter de sædvanligvis forsvinder. Information herom er afgørende for kvindens accept af symptomerne.
- BUT er hyppigere hos rygere, hos kvinder der glemmer tabletterne og hos kvinder, der har klamydiainfektion
- Det er mængden af ethinyl østradiol (EE), der er afgørende for forskellen mellem forskellige præparater, således at lav EE dosis giver øget blødningsrisiko. Der er – i randomiserede undersøgelser - ikke dokumentation for at enkelte gestagener giver nedsat blødningsrisiko eller at der er forskel på mono- og flerfasepræparater med samme hormonkonponenter i sammenlignelig dosis.
- Manglende blødning i tabletpausen forekommer hos ca 2-3 %. Hyppigheden tiltager med varigheden af p-pille anvendelsen. Er uden kendt medicinsk betydning men kan – udover angst for graviditet medføre en række psykiske problemer.
- Amenore og/eller infertilitet efter ophør med p-piller forekommer ikke hyppigere end sekundær amenore hos kvinder, der ikke tidligere har anvendt p-piller.

Kliniske rekommandationer:

Blødning under tabletindtagelsen:

• Der er ikke kliniske undersøgelser, der har vurderet forskellige strategier for afhjælpning af BUT, men følgende retningslinier anbefales:

- Udeluk organisk årsag , primært klamydia og celleforandringer.
- Tilråd rygeophør
- Hvis kvinden er startet med et præparat med indhold af 20 mcg EE skiftes til præparat med 30 mcg og samme gestagenindhold.
- Hvis blødningen kommer på samme tidspunkt i hver cyklus kan der gives østrogen tilskud (f.eks. 2 mg østradiol daglig i syv dage).
- Hvis BUT forekommer i de sidste dage i cyklus, kan denne afbrydes og genoptages efter 7 dage.
- Hvis blødningen kommer på samme tidspunkt i hver cyklus kan der gives østrogen tilskud (f.eks. 2 mg østradiol daglig i syv dage) startende umiddelbart før det forventede blødningstidspunkt (d)Skift til præparat med andet gestagenindhold eller forsøg flerfasepræparat (eller monofase, hvis kvinder er startet på flerfasepræparat).

Manglende blødning i tabletpausen:

Skift til præparat med højere EE dosis eller giv østrogen tilskud (feks, 2 mg østradiol) sammen med p-pillerne.

Amenore efter ophør.

Udredning og behandling følger almene retningslinier for sekundære amenore

Baggrund.

Blødningsproblemer.

Definition:

1). Vaginalblødning under tabletindtagelse (BUT). I litteraturen defineres disse blødningen ofte som pletblødning (spotting) eller gennembrudsblødning (break-through-bleeding). Definitionen af disse enheder er ofte uklar, afvigende fra studie til studie og følger ikke altid WHO's anbefalinger (2). I det følgende skelnes der derfor ikke mellem disse blødningsformer.

2). Manglende blødning i pillepausen

3). Post pille amenore

Metodologiske problemer.

P-pillebrugere synes at have færre blødningsuregelmæssigheder end kvinder der anvender anden kontrception (3) men der foreligger ingen randomiserede, placebokontrollerede studier, der belyser om der er forskel på blødningsmønsteret hos p-pillebrugere og kvinder, der ikke anvender kontrception.

Der er talrige observationelle undersøgelser, der rapporterer forekomsten af BUT under behandling med en bestemt p-pille. Disse inddrages ikke i grundlaget for guidelines, der kun medtager randomiserede undersøgelser, der omfatter mere end 100 kvinder i hver gruppe, som er fulgt i mere end 6 måneder. Når det nedenfor anføres at der er forskel på 2

behandlinger baserer udsagnet sig på et signifikansniveau på 5 %. Der er udelukkende medtaget undersøgelser af præparater, som er tilgængelige i Danmark.

Der er ingen randomiserede undersøgelser af forekomsten af post-pill amenore.

Almene forhold.

Blødning under tabletindtagelse ses uanset præparattype hos op til 50% i første behandlingscyklus og falder i løbet af de følgende cykler således at ca 5-10 % af de

24

kvinder, der fortsætter, har blødningsforstyrrelser efter 6 måneder. Herefter falder forekomsten kun i mindre grad. Tilstanden antages at bero på at p-pillerne inducerer atrofi af endometriet og at gestagenet forårsager en decidualisering af endometriestromaet, som bl.a. medføre at karvæggene bliver fragile.

Følgende forhold disponerer for blødning under tabletindtagelsen:

Ryging. I de tre undersøgelser som har taget hensyn til rygestatus (omfattende 16506 cykler hos 2956 kvinder) er der fundet signifikant højere frekvens af blødning under tabletindtagelse hos rygere. Tendensen var afhængig af antallet af cigaretter, således at kvinder, der røg mere end 16 cigaretter pr dag havde tre gange så stor forekomst af blødning efter seks måneder som ikke rygere. Fundet var det samme ved forskellige præparater (4).

Klamydia: Intracervikal tilstedeværelse af Chlamydia Trachomatis (CT) kan give anledning til intermenstruelle blødninger og CT ses med øget hyppighed hos kvinder, der anvender p-piller (5,6). Hos - i øvrigt asymptomatiske - p-pillebrugere med blødning under tabletindtagelsen er der påvist CT hos tre gange så mange som hos p-pillebrugere uden disse gener (7). Ingen af kvinderne i denne undersøgelse anvendte samtidig kondom.

Glemte tabletter. Amerikanske undersøgelser har vist at op til 50% af p-pillebrugere glemmer en eller flere tabletter i løbet af hver cyklus (1). Risikoen for blødning ved glemte tabletter af mindre betydning i første cyklus end i de senere. Den relative risiko for blødning i cyklus 1 er således ca. 1.6, mens den i cyklus 6 er ca 4., hvis der glemmes en eller flere tabletter (8)

Manglende blødning i tabletpausen:

Forekommer hos ca 2 % i det første år og stiger de følgende år op til ca 5%. Tilstanden antages at skyldes en overvægt af gestagenet, som inducerer en reversibel atrofi af endometriet.

Randomiserede sammenlignende undersøgelser

Der forligger enkelte randomiserede undersøgelser der sammenligner

- 1) Monofasiske præparater med identisk østrogenindhold men forskellig dosis af samme gestagen.
- 2) Monofasiske præparater med identisk østrogenindhold men forskellige typer gestagen
- 3) Monofasiske præparater med identisk gestagenindhold men forskellig dosis af samme østrogen

4) Præparater med indhold af samme hormonkomponenter i mono- og flerfase.

Monofasiske præparater med identisk østrogenindhold men forskellig dosis af samme gestagen.

Ikke relevant for DK.

Monofasiske præparater med identisk østrogenindhold men forskellige typer gestagen

Undersøgelser af præparater med 30 mcg ethinyl østradiol (EE) i kombination med 75 mcg gestoden (GST) eller 150 mcg desogestrel (DSG) viser ingen forskel, hverken i den første eller de følgende cykler (8,9,10) (Ib).

²⁵

Der er heller ikke påvist forskel på forekomst af BUT ved kombinationer af 30 mcg EE og 150 mcg desogestrel eller 3 mg drospirinon (11) (Ib).

Det samme gælder kombinationer af 20 mcg EE og 75 mcg GST eller 150 mcg DSG (12,13) (Ib)

Herudover er der ikke foretaget randomiserede undersøgelser af præparater på det danske marked.

I ingen af de refererede undersøgelser var der forskel på forekomsten af manglende blødning i p-pillepausen

Monofasiske præparater med identisk gestagenindhold men forskellig dosis af samme østrogen

Undersøgelser af 75 mcg gestoden kombineret med 20 eller 30 mcg EE viser færre tilfælde af BUT ved 30 mcg EE (13) (Ib). Samme relation er beskrevet i forbindelse med 150 mcg DSG, hvor kombination med 30 mcg EE gav færre blødningsuregelmæssigheder end med kombination med 20 mcg EE (15), og tilsvarende er det vist at præparater med 50 mcg EE har lavere forekomst af BUT end tilsvarende præparater med 30 eller 20 mcg EE (16.) (Ib).

I de refererede undersøgelser var der flere kvinder der ikke havde blødning p-pillepausen i 20 mcg EE grupperne. Det angives dog ikke om forskellene er signifikante.

Præparater med indhold af samme hormonkomponenter i mono- og flerfase.

Der er kun foretaget få randomiserede undersøgelser af præparater med relation til præparater på det danske marked.

Generelt er der ikke forskel på blødningsmønsteret ved anvendelse af samme hormonkomponenter i forskellig, fasisk sammensætning og der er ikke holdepunkter for at anvendelse af flerfasepræparater indebærer bedre cyklusregulation end monofasiske præparater (17,18,19) (Ib).

Post-pille amenore:

Forekomsten af amenore 12 måneder efter ophør med p-piller er knap 1 %, hvilket ikke adskiller sig fra forekomsten i baggrundbefolkningen og kvinder, der ophører med p-piller er ikke længere tid om at opnå graviditet end andre (20,21) (III). Der er derfor ikke holdepunkter

for at infertilitet eller sekundær amenore forekommer oftere efter p-pillebrug og disse tilstande bør – hos tidligere p-pillebrugere – udredes og behandles efter almene retningslinier.

Referencer .

- 1). Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J*)
- 2). Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. *Contraception* 1986;34:253-60
- 3). Mishell DR Jr. Noncontraceptive health benefits of oral steroidal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:809-16
26
- 4). Rosenberg MJ, Waugh MS, Steven CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:628-32.
- 5). Washington AE, Gove S, Schachter J, Sweet RL. Oral contraceptives, *Chlamydia trachomatis* and pelvic inflammatory disease: a word of caution about protection. *JAMA* 1985;253:2246-50.
- 6). Bontis J, Vavilis D, Panadis D et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women: relationship to history, contraception and cervicitis. *Adv Contracept* 1994;10:309-15
- 7). Krettek JE, Arkin SI, Chaisilwattana P, Monif GRG. *Chlamydia trachomatis* in patients who used oral contraception and had intermenstrual spotting. *Obstet Gynecol* 1993;81:728-31
- 8). Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE. The effect of desogestrel, gestoden and other factors on on bleeding and spotting. *Contraception* 1996;53:85-90
- 9). Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:113-20.
- 10). Zichella L, Sbrignadello C, Tomassine A et al. Comparative study of te acceptability of two moders monophasic oral contraceptive preparations: 30 mcg ethinyl estradiol combined with 150 mcg desogestrel or 75 mcg gestodene. *Adv Contraception* 1999;15:191-200.
- 11). Huber J, Foidart JM, Wuttke JM et al. Efficacy and tolerability of a monphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34.
- 12). Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 mcg ethinyl estradiol and either 150 mcg desogestrel or 75 mcg gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:179-89.
- 13). Endrikat J Dusterberg B, Ruebig A et al. Comparison of efficacy, cycle control and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. *Contraception* 1999;60:269-74
- 14). Endrikat J, Muller U Dusterberg. . A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception*. 1997;55:131-7.
- 15). Åkerlund M, Røde A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effekts of two oral contraceptive formulations containing 150 mcg desogesterl and either 30 or 20 mcg ethinyl estradiol. *Br. J Obstet Gynecol* 1993;100:632-8
- 16). Appel TB, Arman KA, Birdsall C et al. A comparison a new graduated estrogen formulation with three constant-dosed oral contraceptives. *Contraception* 1987;35:523-32

- 17). Van Vliet H, Grimes D, Helmerhorst F, Schultz K. Biphasic versus monophasic oral contraceptios for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD002032.
- 18). Van Vliet H, Grimes D, Helmerhorst F, Schultz K. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD003283.
- 19). Cedars MI. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. Fertil Steril 2002;77:1-14.
- 20). Royal College of General Practitioners. the outcome of pregnancies in former oral contraceptive users. Br J Obstet Gynecol 1976;83:608-612.
- 21). Jacobs HS, Knuth UA Hull MGR et al. Post pille amenorrhea – cause or coincidence. Br Med J

P-piller og ændringer i kropsvægten.

Over 50% af (amerikanske) kvinder mener at p-piller giver vægtstigning og op til 20% angiver dette som den vigtigste årsag til ikke at ville påbegynde behandling (1). Samtidig angives vægtstigning som den vigtigste årsag til ophør typisk af ca 10%..

Spørgsmålet er, om der er dokumentation for om p-piller giver vægtstigning og om der er forskel på forskellige præparater.

Konklusiv viden.

- Det er ikke dokumenteret at brug af p-piller medfører ændringer i kropsvægten (III).
- Blandt p-pillebrugere er vægten i løbet af 12 måneder uændret hos ca 70 % og andelen af kvinder, der tager mere end 2 kg på er den samme som andelen, der taber sig 2 kg eller mere (Ib).
- Enkelte kvinder synes dog at være disponerede for betydelig vægtstigning under p-pilleanvendelse, men der er ikke anvist metoder til at udpege dem på forhånd (IV).
- Der synes ikke at være afgørende forskelle på de enkelte præparater, men enkelte undersøgelser tyder på større gennemsnitlig vægtstigning ved brug af 30 mcg EE fremfor 20 mcg (Ib)
- Drospirinon medfører et fald i kropsvægten som er større end det der fandtes ved tilsvarende præparat indeholdende desogestrel. Andelen af kvinder, der tog mere end to kg på var dog den samme i de to grupper (Ib)

Kliniske rekommandationer:

- Andelen af kvinder, der oplever vægtændringer på mere end to kg er den samme i de foreliggende undersøgelser af forskellige præparater. Der er derfor ikke grundlag for generelle rekommandationer m.h.t. præparatvalg, da de statistiske signifikante forskelle på de gennemsnitlige vægtændringer ikke skønnes at have klinisk betydning.

Metodologiske problemer.

Der foreligger kun få kontrollerede, randomiserede undersøgelser hvoraf to er blindede.

Herudover angives det sjældent om kvinderne er vejet under kontrollerede forhold eller om angivelserne baserer sig på selvrapporering. Det fremgår heller altid ikke om kvinderne er vejet på samme tidspunkt i cyklus. Samtidig er det sjældent angivet hvor mange kvinder, der oplever en betydelige vægtstigning (f.eks > 10%), eller hvor mange af kvinder der udgik af undersøgelserne, der havde en sådan vægtstigning. Der er talrige observationelle undersøgelser, der rapporterer forekomsten vægtændringer under behandling med en bestemt p-pille. Disse inddrages ikke i grundlaget for guidelines, der kun medtager randomiserede undersøgelser, der omfatter mere end 100 kvinder i hver gruppe, som er fulgt i mere end 6 måneder. Når det nedenfor anføres at der er forskel på to behandlinger baserer udsagnet sig på et signifikansniveau på 5 %. Der er udelukkende medtaget undersøgelser af præparater, som er tilgængelige i Danmark

Giver p-piller ændringer i kropsvægten ?

En dokumentation heraf kræver påvisning af en udvikling i kropsvægten, der - indenfor et givet tidsrum - er anderledes hos p-pillebrugere end hos kvinder, der anvender anden eller ingen prævention.

Der foreligger to placebokontrollerede studier og i ingen af disse var der forskel på forekomsten af vægtændringer i de to grupper indenfor seks måneder (2,3) (Ib).

Der foreligger en kontrolleret undersøgelse af vægtændringer under p-pillebehandling og her fandtes der ingen forskel på ændringerne i kropsvægten hos p-pillebrugere i forhold til kvinder der anvendte depot-gestagen eller gestagenimplantat i løbet af et år (4) (III).

Er der forskel på forskellige præparater ?

Monofasiske præparater med identisk gestagenindhold men forskellig dosis af samme østrogen

Undersøgelser af 75 mcg gestoden kombineret med 20 eller 30 mcg EE viser at der i 20 mcg gruppen var 12,8%, der i løbet af 12 måneder tabte mere end to kilo, 16,2 % tog mere end to kg på, men 71% ikke ændrede deres vægt (indenfor 2 kg). De tilsvarende tal i 30 mcg gruppen var 11,5%, 15,4% og 73,1%. Forskellen er ikke signifikant og undersøgelsen viser således at der er stort set lige mange kvinder, der taber sig (Ib) som der tager på. Spredning eller andelen af kvinder med vægtstigning > 10 % er ikke angivet (5).

Undersøgelser af 150 mcg DSG kombineret med 20 eller 30 mcg EE viser signifikant større vægtstigning i 30 mcg EE gruppen efter 12 måneder (0.57 kg vs 0.21 kg). (Ib). Spredning eller andelen af kvinder med vægtstigning > 10 % er ikke angivet (6).

Monofasiske præparater med identisk østrogenindhold men forskellige typer gestagen

Undersøgelser af præparater med 20 mcg ethinyl østradiol (EE) i kombination med 75 mcg gestoden (GST) eller 150 mcg desogestrel (DSG) viser ingen forskel på ændringer i kropsvægten mellem præparaterne (7,8).

Der foreligger en randomiseret undersøgelse af vægtændringer under behandling med kombinationer af 30 mcg EE og 150 mcg desogestrel eller 3 mg drospirinon (DSP) (9). Her er der fundet gennemsnitligt vægttab i løbet af 12 måneder på -0.46 kg i DSPgruppen og -0.19 kg i DSG gruppen. Forskellen er signifikant, men andelen af kvinder med uændret vægt (inden for to kilo) var 61% i begge grupper og der var ingen forskel på andelen af kvinder, der tog mere end to kilo på (13,8% i DSP-gruppen mod 17,1 % i DSG gruppen) (Ib).

Præparater med indhold af samme hormonkomponenter i mono- og flerfase.

Der er kun foretaget få randomiserede undersøgelser af præparater med relation til præparater på det danske marked.

Generelt er der ikke forskel på blødningsmønsteret ved anvendelse af samme hormonkomponenter i forskellig, fasisk sammensætning og der er ikke holdepunkter for at anvendelse af flerfasepræparater indebærer bedre cyklusregulation end monofasiske præparater (10).

Referencer.

- 1). Wysocki S. A survey of American women regarding the use of oral contraceptives and weight gain. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:114.
- 2). Goldzieher JW, Moses LE, Averkin et al. A placebo-controlled double blind crossover investigation of the side effects contributed to oral contraceptives. *Fertil Steril* 1971;22:609-23.
- 3). Coney P, Washenik K, Langley RGB et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302.
- 4). Moore L, Valuck R, McDougall C et al. A comparative study of one-year weight gain among users of medroxyprogesteron acetate, levonorgestrel implants and oral contraceptives. *Contraception* 1995;52:215-20.
- 5). Endrikat J, Muller U Dusterberg. . A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception*. 1997;55:131-7.
- 6). Åkerlund M, Røde A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 mcg desogestrel and either 30 or 20 mcg ethinyl estradiol. *Br. J Obstet Gynecol* 1993;100:632-8
- 7). Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 mcg ethinyl estradiol and either 150 mcg desogestrel or 75 mcg gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:179-89.
- 8). Endrikat J Dusterberg B, Ruebig A et al. Comparison of efficacy, cycle control and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. *Contraception* 1999;60:269-74
- 9). Huber J, Foidart JM, Wuttke JM et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34.
- 10). Cedars MI. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. *Fertil Steril* 2002;77:1-14.

P-piller - kredsløbssygdomme

Tilbage til Indholdsfortegnelse :

Forfatter: Øjvind Lidegaard. Referent Erik Fangel Poulsen

Omkring 350.000 danske kvinder benytter pp (pp). Blandt yngre kvinder benytter mere end hver anden pp. Den væsentligste risiko og bekymring ved brug af pp er en øget risiko for udvikling af arteriel og venøs trombose. Da der er tale om et lægemiddel som gives til raske kvinder, er det væsentligt, at den information der gives i forbindelse med ordination af disse også rummer en nøgtern information om risici, der måtte være forbundet med brugen af pp.

Konklusiv viden

- Risikoen for udvikling af tromboembolisk sygdom ved brug af pp influeres både af østrogendosis og gestagetype (II).
- Den absolutte risiko for venøs tromboemboli (VTE) (dyb venøs trombose + lungeemboli), akut myokardieinfarkt (AMI) og cerebral trombose (CT) er pr. 10.000 ikke gravide kvinder per år hhv 1-2, 0,6 og 1-2. Dødeligheden ved de tre blodprotyper er hhv 1%, 25% og 2% (III).
- Den absolutte risiko for tromboemboliske komplikationer stiger eksponentielt med alderen. Stigningen med alderen er mest markant for de arterielle tromboser (I).
- Den relative risiko for udvikling af tromboemboliske komplikationer under brug af pp er ens i forskellige aldersgrupper (III).
- Den relative risiko for udvikling af VTE, AMI og CT ved brug af lav-dosis pp med anden generations gestagener (*levonorgestrel eller norgestimat*) er 3,0, 1,5 og 2,5 hhv (II)
- Den relative risiko for udvikling af VTE, AMI og CT ved brug af lav-dosis pp med tredje generations gestagener (*desogestrel eller gestoden*) er hhv 4,0, 1,5 og 1,5 (II)
- Risikofaktorer for VTE er: Familiær disposition, Leiden faktor V, overvægt, åreknuder (II).
- Risikofaktorer for arterielle tromboser er: Familiær disposition, rygning, hypertension, migræne (CT), diabetes og hyperlipidæmier (I).
- Risikoen for tromboembolisk sygdom ved brug af pp med (4. generationsgestagenet) *drosperinon* kendes ikke for indeværende.
- Der er ikke dokumenteret mindre risiko for tromboliske komplikationer ved brug af pp med 20 i forhold til 30µg ethinylestradiol (III).
- Minipiller indebærer ingen øget risiko for tromboembolisk sygdom (II)

31

Kliniske rekommandationer

- Start med lavdosis pp dvs med 20-30µg ethinylestradiol (b).
- Til kvinder med risikofaktorer for VTE: Minipille eller lavdosis 2. generations pp (c).
- Til kvinder med risikofaktorer for arteriel trombose: Lavdosis 3. generations pp (d).
- Alle kvinder skal informeres om den tromboemboliske risiko ved brug af pp.
- Kvinder, som tidligere har udviklet tromboembolisk sygdom, bør ikke ordineres kombinationspiller (c).

- Kvinder med aktuell parenchymatøs leversygdom bør ikke anvende kombinations pp (d).

Dokumentation

P-pilletter

Der er i Danmark mere end 30 forskellige pp på markedet. Der er imidlertid kun tre komponenter, som varierer, nemlig østrogendosis, gestagendosis og gestagen type. Alle pp indeholder samme type østrogen; ethinylestradiol (EE).

Østrogendosis

Pp med mere end 50µg EE blev trukket ud af det danske marked for mere end 20 år siden. På markedet er således præparater med 50, 30-40, 20 og 0 (mini-piller) µg EE. Der er konsensus om, at risikoen for udvikling af tromboembolisk sygdom ved brug af pp er mindsket i takt med reduktionen i pp'nes østrogendosis. Fra starten af 1980'erne har pp med 30-40µg EE domineret markedet.

Gestagentyper

Det var først med publikationen af fire nye epidemiologiske studier i midten af 1990'erne, at det blev klart, at også gestagentyperne kunne spille en rolle for størrelsen af risikoen for at udvikle tromboembolisk sygdom (1, 2). Man inddeler gestagenerne i generationer. Første generation omfatter de typer, som blev markedsført først, i Danmark væsentligt pp med norethisteron. Anden-generations gestagenerne omfatter *norgestrel* og *levonorgestrel*. *Norgestim* blev introduceret samtidig med de nye tredje-generations gestagener *desogestrel* og *gestoden*. Da hovedparten imidlertid metaboliseres til levonorgestrel, er det mest logisk at rubricere norgestim sammen med anden-generations gestagenerne.

32

Tromboemboliske sygdomme blandt yngre kvinder

De fire væsentlige tromboemboliske sygdomme, som kan ramme yngre kvinder, er cerebral trombose og transitorisk cerebral iskæmi tilsammen cerebrale tromboemboliske angreb (CTA), akut myokardieinfarkt (AMI), samt dyb venøs trombose og lungeemboli tilsammen venøs tromboemboli (VTE). Incidensraten, mortaliteten og "case-fatality"-raten er angivet for disse tre kliniske end points i Tabel 1 (3). Ved vurderingen af den kliniske betydning af tromboemboliske sygdomme er det imidlertid ikke nok blot at se på incidens- og mortalitetsrater. Følgevirkningerne blandt de, som overlever, og langtidsoverlevelsen er også væsentlig. Som det fremgår af Tabel 1, har omkring en tredjedel af de, som rammes af en arteriel trombose, væsentlige langtidspåvirkninger. Langtidsoverlevelsen påvirkes væsentligt efter AMI, kun beskedent efter cerebral trombose, og næsten ikke efter VTE.

Pp og cerebral trombose

Der forekommer i Danmark 150 cerebrale tromboemboliske angreb blandt 1 mio kvinder i fertil alder pr. år (Tabel 1). Mortaliteten er 2-3%, og omkring en tredjedel af de, som rammes heraf, vil have langvarige følgevirkninger af deres sygdom. Ældre studier, som har kortlagt risikoen for cerebral trombose blandt brugere af pp, er mindre relevante i dag, fordi de moderne lavdoserede pp synes at indebære en væsentligt mindre risiko end de ældre

højdoserede pp. I Tabel 2 er opført nyere studier, som har kortlagt risikoen ved de moderne p-pilletter (4-6).

Tabel 1

Thromboembolisk sygdom blandt ikke gravide kvinder 15-44 år (3).

DK 1980-93	CTA	AMI	VTE
Incidens per million	150	60	170
Mortalitet per million	3.0	15	2.3
Case-fatality rate	2.3%	25%	1.3%
Svære følgevirkninger	30%	30%	5%
Langtidsoverlevelse	«	« «	..

Tabel 2

*Studier vedrørende cerebral trombose og pp
Studierne er opført efter publikationsår.*

Studie (ref)	Land	PDS	cases/kontr	2. generation	3. generation
WHO (4)	World	89-93	489/3967	2.7 (1.8-4.1)	1.7 (1.2-2.5)
Heinemann (5)	Europe	93-96	220/439	2.7 (1.5-4.6)	3.4 (1.9-6.4)
Lidegaard (6)	DK	94-98	626/4054	2.2 (1.6-3.0)	1.4 (1.0-1.9)

Det fremgår af Tabel 2 at også brugen af de nye lavdoserede pp øger risikoen for udvikling af CT. Risikoen er muligvis større blandt brugere af 2. generations pp (signifikant øget i tre ud af tre studier med odds ratioer på mellem 2,2 og 2,7) end blandt brugere af 3. generations pp, hvor risikoen var øget signifikant i to af tre studier, med risiko estimer på 1,4, 1,7 og 3,4. Et amerikansk studie, hvor hovedparten af p-pillebrugerne havde benyttet en lavdosis p-pille med første-generations gestagen fandt ingen øget risiko for cerebral trombose blandt brugere af pp sammenlignet med ikke brugere; OR 1.1 (7).

Pp og akut myokardieinfarct (AMI)

Blandt ikke gravide kvinder i alderen 15-44 år forekommer der i Danmark 60 AMI per en million per år (Tabel 1). Mortaliteten blandt kvinder, som rammes af AMI, er 25%. Det indebærer, at mortaliteten blandt fertile kvinder er fem gange højere som følge af AMI end som følge af cerebral trombose.

Der foreligger otte nyere studier vedrørende risikoen for at udvikle AMI ved brug af pp (8-15). Resultaterne af disse otte studier fremgår af Tabel 3. Det ses, at pp generelt indebærer

mindre risiko for AMI end for CTA (og VTE). Af de seks nyere studier, som specifikt har kortlagt risikoen blandt brugere af pp med hhv. anden- og tredje-generations gestagener, fandt to studier (10) en signifikant øget risiko for AMI blandt brugere af pp med anden-generations gestagener. Fem af de seks studier fandt en lavere risiko blandt brugere af pp med tredje-generations gestagener end med anden-generations gestagener, forskellen var signifikant i de to. Hvis risikoen for AMI er øget ved brug af lavdosis pp er øgningen under alle omstændigheder beskedent, og af størrelsesordenen 50%.

Tabel 3

Studier vedørende risikoen for akut myokardieinfarkt (AMI) blandt brugere af pp. Studierne opført efter publikationsår

34

Studie (ref)	Land	PDS	cases/kontr	2. generation	3. generation
Thorogood (8)	UK	89-93	161/309	1.9 (0.7-4.9)	-
	USA	91-94	130/339	1.7 (0.5-5.9)	-
Sidney (9)	Europe	91-95	182/635	3.0 (1.5-5.7)	0.8 (0.3-2.3)*
Lewis (10)	UK	91-94	10/cohort	1 (reference)	0.7 (0.1-8.2)
Jick (11)	Europe	89-95	198/480	1.6 (0.5-5.5)	1.0 (0.1-6.7)
WHO (12)	UL	93-95	448/1728	1.3 (0.6-2.6)	1.8 (0.8-4.1)
MICA (13)	NL	90-95	248/925	2.5 (1.5-4.1)	1.3 (0.7-2.5)
Tanis (14)	DK	94-98	264/4054	1.2 (0.6-2.3)	1.8 (1.1-3.0)
Lidegaard (15)					

Cigaretrygning spiller en afgørende rolle for risikoen for AMI, og ikke mindre end 80% af alle AMI-tilfælde blandt yngre kvinder ville forsvinde, hvis de ophørte med at ryge. Risikoen for AMI øget 4-12 gange, afhængigt af hvor mange cigaretter man ryger. Tager man pp øges denne risiko yderligere 50%. Er man ryger, er der derfor et rationale i at benytte pp med lav dosis østrogen.

Pp og venøs tromboemboli (VTE)

Blandt ikke gravide kvinder i alderen 15-44 år forekommer der 170 tilfælde af VTE per en million om året, eller mellem 1 og 2 per 10.000 (Tabel 1). Dødeligheden er 1-2% og kun få procent har væsentlige følgevirkninger af deres sygdom. Under 30 år forekommer der flere venøse end arterielle tromboembolier, mens billedet er omvendt over 30-års alderen (3).

Der er gennemført en lang række studier over sammenhængen mellem brug af pp og VTE. De ti nyeste er opført i Tabel 4 (15-25). Fælles for disse nyere studier er, at deres overordnede risikoestimer ligger på linje med de risikoestimer, som fandtes i den periode, hvor man (også) anvendte højøstrogene pp. Der synes således ikke at være indtruffet samme reduktion i den med pp forbundne risiko for udvikling af VTE, som vi så det med de arterielle tromboser. Fælles for de

ti studier i Tabel 4 er endvidere, at de har udregnet specifikke risikoestimer for 2. og 3. generations pp. Som det fremgår, har alle studierne fundet større risiko for VTE blandt brugere af 3. generations pp end blandt brugere af 2. generations pp. Forskellen er signifikant i otte af de 10 publikationer.

Tabel 5

Studier vedrørende risikoen for udvikling af venøs trombose blandt brugere af 2. og 3. generations pp. Studierne opført efter tidspunktet for dataopsamling (PDS)

35

Studie (ref)	Land	PDS	cases/kontr	2. generation	3. generation
Andersen (15)	DK	77-95?	67/134	5.2 (1.6-16.4)	48 (5.6-423)
Blomenkamp (16)	NL	88-92	126/159	3.8 (1.7-8.4)	8.7 (3.9-19.3)
WHO (17)	Europe	89-93	433/1044	3.6 (1.4-7.9)	7.4 (4.2-12.9)
Jick (18)	UK	91-94	80/cohort	1 (reference)	1.8 (1.0-3.2)
Spitzer (19)	Europe	91-95	471/1772	3.2 (2.3-4.3)	4.8 (3.4-6.7)
Lewis (20)	Europe	93-95	502/1864	2.9 (1.9-4.2)	2.3 (1.5-3.5)
Farmer (21)	UK	91-95	85/cohort	3.1* (2.1-4.5)	5.0* (3.7-6.5)
Lidegaard (22)	DK	94-95	375/1041	1.8 (1.1-2.9)	3.2 (2.3-4.4)
Todd (23)	UK	92-97	99/cohort	1 reference	1.4 (0.7-2.8)
Bloemenkamp (24)	NL	94-98	185/591	3.7 (1.9-7.2)	7.0 (?)
Lidegaard (25)	DK	94-98	987/4054	2.9 (2.2-3.8)	4.0 (3.2-4.9)

Generelt styrker følgende epidemiologiske forhold mistanken om, at relationen mellem en eksposition og risikoen for blodprop er kausalt betinget:

- Der er konsistente fund i de forskellige epidemiologiske studier
- Forekomsten af VTE blandt yngre steg selektivt blandt kvinder på det tidspunkt, hvor pp med tredje-generations gestagener blev introduceret.
- De gennemførte studier har taget højde for relevante confoundere (andre risikofaktorer med association til brug af pp).
- Hvis vi har en god biologisk forklaring på de epidemiologiske fund.
- Forekomsten af VTE faldt selektivt blandt yngre kvinder i de lande og på det tidspunkt hvor brugen af pp med tredje-generations gestagener faldt væsentligt i midten af 1990erne (England, Norge og Tyskland).

Konsistens

Bortset fra det først anførte studie (18) er der en acceptabel og god overensstemmelse mellem de forskellige nyere studier. Forskellen mellem studierne er lidt større for pp med tredje-generations gestagener, hvilket delvis kan tilskrives, at risikoen falder med varigheden

af brugen, således at de angivne risikoestimer vil være afhængig af fordelingen af brugere i relation til længden af deres brug af pp.

Udvikling i VTE over tid blandt yngre kvinder og mænd

Et dansk studium har påvist, at forekomsten af VTE blandt yngre kvinder steg med omkring 17% i den periode, pp med tredje-generations gestagener blev introduceret (26).

36

Man kunne ikke konstatere en tilsvarende stigning blandt mænd, men *dødeligheden* efter VTE var stabil for begge køn. En "lidt irriterende" detalje er det forhold, at incidensen i VTE blandt gravide (få af hvilke må antages at tage pp) i samme periode steg med 250%. Der må altså være andre faktorer, som har påvirket registreringen af VTE, i hvert fald blandt gravide i den periode.

Kontrol for confoundere

Flere har været relevant bekymrede for, at forskellene i risikoen for VTE kan hænge sammen med, at de nye pp specielt hyppigt ordineres til risiko-kvinder, således at denne gruppe kvinder med øget risiko systematisk er blevet skiftet over på pp med tredje-generations gestagener. Endvidere at der er særligt mange kort-tidsbrugere blandt de nye p-pillebrugere, som typisk får ordineret nyere pp (med tredje-generations gestagener). Begge forhold kan være en fejlkilde i nogle af de gennemførte studier, men forklarer på den anden side næppe hele den påviste forskel.

Biologiske mekanismer

Der er publiceret en plausibel mekanisme, ved hvilken de to generationer af pp udøver deres effekt, og som kan forklare forskellen i de epidemiologiske fund, nemlig en specifik påvirkningen af APC-resistensen (27). Denne differentierede effekt mellem gestagentyperne er nu bekræftet af andre forskergrupper. Det øger selvsagt troværdigheden af de epidemiologiske fund, at der er identificeret en plausibel biologisk model.

Fald efter mindsket brug af 3. generations pp?

Hvis 3. generations pp indebar en dobbelt så stor risiko for venøs trombose som pp med 2. generations gestagener, ville vi med det store skift fra tredje til anden generations pp, som fandt sted i Tyskland, England og Norge, forvente et fald i forekomsten af venøs trombose fra udgangen af 1995, hvor skiftet skete. Farmer et al har publiceret en opgørelse over VTE blandt brugere af pp i perioden januar 1993-oktober 1995 og sammenlignet forekomsten med forekomsten i perioden november 1995-december 1998 (28). Han kunne ikke påvise noget fald. Interessant nok har Jick et al tre måneder senere publiceret en opgørelse af samme data, men med modsatte konklusion, nemlig at forekomsten af VTE blandt brugere af pp faldt i England efter skiftet fra tredje til anden-generations pp (29). De metodologiske forhold i sidstnævnte opgørelse fremstår mere overbevisende end i førstnævnte analyse.

Pp og VTE: Konklusion

Skønt de primært publicerede arbejder langt fra har taget højde for alle relevante confoundere, må vi alligevel konstatere, at flere forhold taler *for* end *imod* en kausal forskel på

indvirkningen af 2. generations sml med 3. generations pp, og at sidstnævnte således foreløbig må formodes at indebære en risiko for udvikling af VTE som ligger lidt over

37

risikoen blandt brugere af 2. generations pp. For begge produkters vedkommende gælder, at risikoen aftager med tiden pp er brugt. Der er således dobbelt så stor risiko for at udvikle venøs trombose gennem det første års brug i forhold til risikoen under de følgende års brug. Det betyder desværre ikke, at risikoen er elimineret efter første års brug, men kun at risikoen er blevet halvt så stor som det første år, og i gennemsnit ca. tre gange øget.

Samlet vurdering og valg af p-pillette

Som det fremgår, tyder meget på, at der er en differentieret risiko for udvikling af tromboser ved brug af pp med hhv. anden- og tredje-generations gestagener således at førstnævnte kunne indebære en større risiko for udvikling af cerebral trombose, mens sidstnævnte synes at indebære en lidt større risiko for VTE. Hvis man ordinerer pp til kvinder med særlig disposition for venøs trombose (overvægt, familiær disposition, genetisk disposition), vil det derfor være nærliggende foreløbig at vælge en minipille eller en 2. generations pp. Ordinerer man omvendt pp til en kvinde med disposition for arteriel trombose (rygere, kvinder med AMI eller cerebral trombose i familien, kvinder med hypertension, hypercholesterolæmi, eller migræne) ville et naturligt førstevalg være en 3. generations pp eller minipille. Til kvinder uden særlig risiko for tromboembolisk sygdom kan man ordinere alle lavdoserede pp.

Information om risiko for tromboemboli ved ordination af pp

Det er altid en balancegang at informere om sjældne men alvorlige mulige bivirkninger ved brug af et givet lægemiddel. Ved ordination af en lavdosis p-pille bør kvinden informeres om, at der foreligger en flere gange øget risiko for udvikling af VTE og en let øget risiko for cerebral trombose. Det er væsentligt at præcisere, at der er tale om sjældne sygdomme, og at en øget risiko for en meget sjælden sygdom stadig indebærer en meget lille absolut risiko for udvikling af sygdommen. Vi plejer at formulere det på den måde, at alder er den væsentligste risikofaktor for tromboembolisk sygdom generelt, og at man ved at benytte pp øger sin risiko for VTE svarende til, at man var 10 år ældre, og for cerebral trombose svarende til at man var to år ældre.

Referencer

1. Lidegaard Ø, Schjødt AV, Poulsen EF. P-piller og trombose. Ugeskr Læger 2001; 163: 4549-53.
2. Lidegaard Ø, Bygdeman M, Milsom I, Nesheim B-I, Skjeldestad FE, Toivonen J. Oral contraceptives and thrombosis. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 142-9.
3. Lidegaard Ø. Thrombotic diseases in young women and the influence from oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: S62-7.
4. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. Lancet 1999; 354: 301-2.
5. Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic stroke in young women. Contraception 1998; 57: 29-37.
6. Lidegaard Ø, Kreiner S. Oral contraceptives and cerebral thrombosis. A five-year national case-control study. Contraception 2002; 65: 197-205.
7. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women. Stroke 1998; 29: 2277-84.

8. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Is oral contraceptive use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction. Report of a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 1245-53.
9. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP, Klatsky AL, Ziel HK, Wolf S. Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 939-44.
10. Lewis M, Heinemann LAJ, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. *Contraception* 1997; 56: 129-140.
11. Jick H, Jick SS, Myers MW, Vasilakis C. Risk of acute myocardial infarction and low-dose combined oral contraceptives. [Letter]. *Lancet* 1996; 347: 627-8.
12. World Health Organization Collaborative Study on cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-9.
13. Dunn NR, Thorogood M, Faragher B, De Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann RD. Oral contraceptives and myocardial infarction: Results of the MICA case-control study.
14. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and acute myocardial infarction. A five-year nationwide case-control study [Abstract]. *Eur J Contraception Reprod Health Care*, 2000; 5: suppl 1, 29.
15. Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, Steffensen FH, Sørensen HT, Baech J, Gregersen H. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 28-31.
16. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
17. World Health Organization Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-8.
18. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
19. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
- 39
20. Lewis MA, MacRae KD, Kühl-Habich D, Bruppacher R, Heinemann LAJ, Spitzer WO. The differential risk of oral contraceptives: the impact of full exposure history. *Hum Reprod* 1999; 14: 1493-9.
21. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
22. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 1998; 57: 291-301.
23. Todd J-C, Lawrenson R, Farmer RDT, Williams TJ, Leydon GM. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: A re-analysis of the MediPlus database. *Hum Reprod* 1999; 14: 1500-5.
24. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Büller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Int Med* 1999; 159: 65-70.
25. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
26. Mellemkjær L, Sørensen HT, Dreyer L, Olsen J, Olsen JH. Admission for and mortality from primary venous thromboembolism in women of fertile age in Denmark 1977-95. *BMJ* 1999; 319: 820-1.
27. Rosing J, Tans G., Nicolaes GAF, Thomassen MCLGD, Oerle RV, Ploeg PMENV, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematology* 1997; 97: 233-8.
28. Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database. *BMJ* 2000; 321: 477-9.

29. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with Levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190-5.

P-PILLER OG CANCER

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Forfattere: Erik Fangel Poulsen og Øjvind Lidegaard.

P-pillers eventuelle indvirkning på risikoen for udvikling af forskellige cancerformer spiller en væsentlig rolle i en samlet vurdering af fordele og ulemper ved brug af p-piller. Vurderingen kompliceres af, at en eventuel indflydelse kan vise sig mange år efter endt brug af p-piller og ved at mange forskellige generationer af p-piller har været anvendt gennem seneste 40 år.

De cancerformer, som i det følgende vil blive vurderet i forhold til brug af p-piller er: ovariecancer, endometriecancer og cervixcancer (EFP) samt mammacancer (Øli).

Konklusiv viden

Gynækologisk cancer generelt (incl mammacancer)

- Nettoeffekten af p-pillebrug på den samlede cancerrisiko (ovarie- + endometrie- + mamma- + cervixcancer) er neutral (evidens III)

Ovariecancer

- Talrige epidemiologiske undersøgelser har vist en konsistent reduktion i risikoen for udvikling af ovariecancer blandt kvinder, som benytter eller har benyttet p-piller (III).
- Reduktionen er på 40-50 procent blandt current users (III).
- Beskyttelsesgraden øges med varigheden af brugen af p-piller (III).
- Beskyttelsen indtræder efter 1 års brug (III).
- Reduktionen er af samme størrelsesorden for brugere før 1972 (højdosist østrogen/gestagen), mellem 1972 og 1980 og efter 1980, hvor nye lavdoserede p-piller kom på markedet (III)
- Reduktionen ved brug af 3. generations p-piller kendes endnu ikke, men er formentlig af samme størrelsesorden som for 1. og 2. generations p-piller (<IV)
- Beskyttelsen varer mindst 10 år efter ophør med p-piller (III)

Endometriecancer

- Data fra talrige studier viser en konsistent reduktion i risikoen for endometriecancer blandt kvinder som benytter eller har benyttet p-piller (III)
- Reduktionen er på omkring 50 procent efter fem års brug (III)
- Brug af p-piller i 10 år yder op til 80 procent reduktion af risikoen (III)
- Reduktionen er uafhængig af p-pillens sammensætning, med forbehold for at kun få postmenopausale kvinder (hvor risikoen for udvikling af endometriecancer er størst) har anvendt de nyere p-piller (III-IV)
- Beskyttelsen varer efter mindst fem års brug i mindst 10 år (III)

Cervixcancer

- Invasiv cervixcancer er den næsthøypigste cancerform blandt alverdens kvinder (I).
- De præinvasive forandringer – dysplasi og carcinoma in situ – betragtes som forstadier mod udviklingen af cervixcancer (I).
- Årsagen til udvikling af cervixcancer er kun delvis kortlagt, men mange risikofaktorer er identificeret, herunder infektion med human papillomavirus (HPV)(III).
- Flere case-control og kohortestudier har vist en øget risiko for udvikling af cervixcancer blandt current users af p-piller med RR på fra 1,3 til 6 (III).

Mammacancer

- Risikoen for brystkræft er *ikke* generelt øget blandt kvinder, som aktuelt benytter p-piller eller tidligere har benyttet p-piller (II).
- Blandt kvinder med genetisk disposition for sygdommen kan p-piller indebære en øget risiko for at udvikle sygdommen (IV).

Baggrundslitteratur

Ovariecancer

Franceschi et al har samlet resultaterne fra 20 case-control og 4 kohorte studier fra perioden 1977 til 1995. Den relative risiko for ovariecancer for ever- versus never-users var under 1 i 22 undersøgelser (RR: 0,4 - 0,8). I de fleste studier viste langvarig brug af p-piller særlig lav risiko (RR: 0,4). I fire af undersøgelserne blev der fundet vedvarende beskyttelse i op til 19 år – dog med nogen dæmpning efter 5-10 år. (1)

Roberta B Ness et al fandt samme reduktion af risikoen ved brug af "høj-dosis p-piller" (før 1972) og "lav-dosis p-piller", som har domineret markedet efter 1980. Reduktionen viste sig allerede efter brug af p-piller i ét år og blev stadig mere markant over tid. (2)

Konklusion: For kvinder, der bruger og har brugt p-piller, er risikoen for ovariecancer væsentligt nedsat. **Endometriecancer**

Franceschi et al har samlet resultaterne fra 14 case-control og 4 kohorte studier fra perioden 1980 til 1995. Den relative risiko for endometriecancer for ever- versus never-users var under 1 i 17 undersøgelser (RR: 0,1 – 0,6). Brug af p-piller formodes at nedsætte risikoen med 50 procent. Langvarig brug nedsætter muligvis risikoen med 80 procent. Der er taget forbehold for disse estimater, da kun relativt få postmenopausale kvinder havde haft mulighed for at bruge p-piller i deres reproduktive år. De fleste studier tyder på en lavere cancerrisiko i op til 20 år efter ophør med brug af p-piller.

Det antages at p-pillers gestagen komponent har betydning for reduktionen i cancer risiko. Da der ikke er fundet væsentlige forskelle i den beskyttende virkning for forskellige gestagen komponenter, antages det at gestagenindholdet i alle tilfælde er tilstrækkeligt til at reducere cancer risikoen. Forbehold må dog tages ved brug af de nyere p-piller. (1)

- **Konklusion:** For kvinder, som tidligere har brugt p-piller, er risikoen for endometriecancer væsentligt nedsat.

Cervixcancer

Shiffmann et al anfører at baggrunden for udvikling af cervixcancer stadig er ukendt. Visse former for human papilloma virus (HPV) er nødvendige for udviklingen af dysplasi og cervixcancer. (3)

Franceschi anfører at det stadig er uklart hvorvidt brug af p-piller (alene) øger risikoen for cervixcancer. Forskningsresultater har været vanskelige at fortolke og sammenligninger har været inkonsistente på grund af undersøgelsesernes varierende design, hvilket fremgår af data fra 20 case-control og kohorte studier fra perioden 1990-1996. Adskillige af disse studier viser dog en moderat øget risiko (RR: 1,3 – 2,2) (1)

Brosch et al og **Eluf-Neto et al** påpeger i deres undersøgelser af kvinder med dokumenteret HPV-infektion at risikoen for invasiv cancer er 6 gange højere blandt p-pille brugere end blandt ikke-brugere (4,5).

Moreno et al har i en undersøgelse med data fra 8 case-control studier med kvinder med histologisk verificeret cervixcancer og 2 studier med kvinder med carcinoma in situ vurderet effekten og risikoen ved brug af p-piller. Kvinderne blev efterfølgende interviewet med hensyn til brug af p-piller. 94 procent af 1561 kvinder med cervixcancer, 72 procent af 292 kvinder carcinoma in situ og 13 procent af 1916 kontrolpatienter var positive for HPV. Kvinder som havde anvendt p-piller i mindre end 5 år havde ingen øget risiko for cervixcancer. Ved brug af p-piller i 5-9 år var odds ratio 2.8, og ved brug i mere end 10 år var odds ratio 4.0 (6).

Konklusion: Det må foreløbig antages, at p-piller øger risikoen for cervixcancer. P-pillebrug indebærer muligvis en større relativ (og absolut) risiko for udvikling af cervixcancer blandt kvinder med samtidig HPV infektion. Seksualvaner er en væsentlig confounder, som langt fra alle studier har kontrolleret effektivt for.

Mammacancer

I 1996 blev der publiceret en **metaanalyse** over risikoen for at udvikle brystkræft under brug af p-piller (7). Arbejdet omrattede 53.297 kvinder med brystkræft og 100.239 kontroller. Studiet dokumenterede en 7% øget risiko for brystkræft blandt kvinder, som nogensinde havde anvendt p-piller sammenlignet med kvinder, som aldrig havde benyttet p-piller. Samtidig kunne man påvise, at brystkræft opstået under p-pillebrug var mindre fremskreden (sjældnere havde spredt sig) end brystkræft opstået blandt ikke brugere af p-piller, således at ever-users havde en risiko for at få diagnosticeret en dissemineret brystkræftsygdom, som var 30% mindre end kvinder, som aldrig havde benyttet p-piller.

Siden metaanalysen er der publiceret fire væsentlige studier:

Ursin et al undersøgte brugen af p-piller blandt 14 BRCA1 eller BRCA2 positive kvinder med brystkræft diagnosticeret før 40 år, og sammenlignede denne med brugen blandt 36 kvinder med brystkræft i samme alder, men uden positiv BRCA status (8).

Studiet fandt en positiv korrelation mellem længden af p-pillebrug og risikoen for at være BRCA positiv og konkluderede, at p-piller kan indebære en særlig risiko for kvinder som er genetisk disponerede for brystkræft (BRCA positive)

Beral et al publicerede i 1999 follow-up data efter 25 år fra den store Royal College of General Practitioners' oral contraception study, hvor 46.000 kvinder, halvdelen brugere af p-piller ved inklusionstidspunktet er fulgt op. Man opgjorde risikoen for død af specifikke sygdomme i follow-up perioden (9). Risikoen for at dø af brystkræft var ikke øget blandt brugere af p-piller, ligesom den samlede risiko for død af cancer ikke var øget.

Marchbanks et al opgjorde data fra 4.575 kvinder med brystkræft, 35-64 år på diagnose-tidspunktet, og 4.682 kontroller i samme alder (10). Risikoen for at udvikle brystkræft blandt current users var 1,0 (0,8-1,3) og blandt ex-users 0,9 (0,8-1,0). Konklusionen var, at hverken aktuel brug eller tidligere brug af p-piller øger risikoen for brystkræft. Studiet fandt ingen forskel på risikoen blandt kvinder som havde benyttet højdosis hhv lavdosis p-piller.

Grabrick et al gennemførte en undersøgelse af 322 døtre, 72 søstre og 1.427 børnebørn til 426 kvinder med brystkræft, for at undersøge, om disse familiært disponerede kvinder havde en særlig risiko for at udvikle brystkræft efter eller under brug af p-piller (11).

Der fandtes blandt søstre og døtre en relativ risiko for at udvikle brystkræft på 3.3 (1,6-6,7) blandt de, som på et eller andet tidspunkt havde benyttet p-piller sammenlignet med samme gruppe kvinder, som aldrig havde benyttet p-piller. Der var ingen øget risiko ved p-pillebrug blandt børnebørnene.

Man konkluderede, at p-piller muligvis kan øge risikoen mere blandt familiært disponerede end ikke disponerede. Der var ingen kontrolgruppe af ikke familiært disponerede kvinder i studiet.

Konklusion

Risikoen for brystkræft er *ikke* generelt øget blandt kvinder, som aktuelt benytter p-piller eller tidligere har benyttet p-piller. Blandt kvinder med genetisk disposition for sygdommen kan p-piller indebære en øget risiko for at udvikle sygdommen.

Referencer

1. Evidence-guided prescribing of the pill, Edited by P.C.Hannaford and A.M.C.Webb. The Parthenon Publishing Group Ltd. 1996.
2. Roberta B Ness et al. Risk of ovarian Cancer in Relation to Estrogen and Progestin Dose and Use – Characteristics of Oral Contraceptives. Am. J Epidemiol 2000; 152,3: 233-241.
3. Shiffman, M.H. et al. In Schottenfeld,D and Fraumeni, J. Cancer, Epidemiologi and Prevention, 2.udgave (New York: Oxford University Press) 1996.
4. Brosch. F.X. et al. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. Int, J, Cancer, 1992, 52: 750-758.
5. Eluf-Neto, J. et al. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil Br. J. Cancer. 1994, 69: 114-19.

6. Moreno, V et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-1092 (med kommentar p.1080-1081).
7. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
8. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRACA1/BRACA2 mutations more than in other women. *Cancer Res* 1997; 57: 3678-81.
9. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96-100.
10. 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. *JAMA* 2000; 284: 1791-8.
11. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-32.

P-piller til kvinder med særlige risici

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Forfatter: Øjvind Lidegaard. Referent: Erik Fangel Poulsen

Valget af kontraception til kvinder, mænd og par er altid baseret på en individuel helhedsvurdering, hvori indgår klientens egne ønsker, hidtidige kontraceptive erfaringer, samt eventuelle risikofaktorer.

Der er i dag kun få absolutte kontraindikationer for brug af p-piller. Der foreligger til gengæld mange relative kontraindikationer, som i hvert enkelt tilfælde må opvejes imod de risici alternativerne indebærer. Nærværende guidelines er et forsøg på at udstikke nogle retningslinjer ved ordination af p-piller under tilstedeværelse af forskellige risikofaktorer. Der kan i konkrete tilfælde selvfølgelig godt afviges fra disse rekommandationer, fordi specielle forhold kan indebære særlige risici også ved brug af alternative kontraceptions-former, ligesom non-kontrceptive fordele ved brug af p-piller kan opveje relative kontra-indikationer.

Konklusiv viden

- Det er overvejende vurderingen af risikoen for udvikling af tromboemboliske komplikationer, som kræver en risikovurdering ved ordination er p-piller (I).
- De kvantitativt og kvalitativt vigtigste risikofaktorer for denne vurdering er:
 - Kvindens alder, rygning, familiær disposition til tromboembolisk sygdom, migræne, hypertension, diabetes, koagulopati og eventuelle tidligere tromboemboliske episoder hos kvinden (III).
 - Alder er en nøgle parameter, fordi risikoen for alle typer tromboemboliske komplikationer stiger eksponentielt med stigende alder. Stigningen er mest markant for de arterielle blodpropper i hjerte og hjerne (II).
 - Rygning øger risikoen for hjerteinfarkt med en faktor 2-8 afhængigt af, hvor mange cigaretter kvinden ryger om dagen. Risikoen for blodprop i hjernen er øget med omkring 50%, mens risikoen for venøs trombose kun påvirkes beskedent af rygning i fertil alder; relative risici mellem 1 og 1,5 (III)
 - Familiær forekomst af arterielle blodpropper øger risikoen for udvikling af arterielle blodpropper, men ikke risikoen for udvikling af venøse blodpropper. Omvendt øger en familiær forekomst af venøs trombose alene risikoen for venøse blodpropper (III).
 - Ved vurdering af den familiære disposition er især forældre og søskende relevante. Jo yngre alder, disse har udviklet deres sygdom i, og jo flere medlemmer, der har oplevet blodpropper, desto større er risikoen for at en given kvinde vil udvikle blodpropper (III).
 - Migræne øger risikoen for udvikling af cerebral trombose tre gange. Foreligger der migræne med aura, er risikoen øget seks gange, mens migræne uden aura øger risikoen omkring to gange (III).
 - Der er ikke nogen generel association mellem brugen af p-piller og migræne (III).
 - Hypertension og diabetes øger risikoen for arterielle blodpropper flere gange. Risikoens størrelse afhænger af sværhedsgraden og varigheden af tilstanden (II).
- Minipiller indebærer ingen øget risiko for tromboembolisk sygdom (III).

- Omkring 10% af alle kvinder er genetisk disponerede for at udvikle venøs trombose (III).
- Hos omkring halvdelen af alle yngre kvinder, som udvikler venøs trombose, kan der identificeres en koagulopati (III).

Kliniske rekommandationer

- Ved ordination af p-piller bør følgende anamnesticke forhold kortlægges: Tidligere tromboembolisk sygdom, aktuel leversygdom, familiær disposition for specifikke typer af tromboembolisk sygdom, rygning, migræne, hypertension, diabetes samt eventuelle koagulopatier (c).
- Tidligere tromboembolisk sygdom, aktuel parenchymatøs leversygdom samt homozygoti for Leiden faktor V udgør absolutte kontraindikationer for brug af kombinations-p-piller (c).
- Når og hvis p-piller ordineres til kvinder med relative kontraindikationer imod brug af p-piller, bør man journalføre hvilke bevægegrunde, man har haft til at ordinere p-piller trods disse risikofaktorer.
- Når og hvis p-piller ordineres til kvinder med relative kontraindikationer for brug af p-piller, bør kvinden informeres om omtrentlige relative og absolutte tromboemboliske risiko.
- Relative kontraindikationer skærpes med stigende alder, For kvinder over 35 år, bør der sædvanligvis foreligge maksimalt en relativ kontraindikation ved ordination af kombinations-p-piller (c).
- Forekomst af venøs trombose hos en søskende eller hos en forælder før 40års alderen eller hos to af samme før 50-års alderen bør udløse en koagulationsudredning før ordination af p-piller (c).
- Minipiller kan være et relevant alternativ, hvis risikoen for tromboembolisk sygdom ved brug af kombinations-p-piller er for stor (c).
- Ved tilstedeværelse af flere risikofaktorer er kvindens samlede relative risiko for udvikling af en given blodprotype som udgangspunkt de enkelte risikofaktorerers relative risiko multipliceret med hinanden (c).

Dokumentation

Alder

Den med alderen stigende absolutte risiko for udvikling af tromboembolisk sygdom er velkendt og veldokumenteret¹⁵. Incidensraten af specifikke tromboemboliske end points blandt ikke gravide kvinder i fertil alder fremgår af Tabel 1.

Tabel 1.

Den absolutte risiko for tromboembolisk sygdom blandt yngre ikke gravide kvinder

Alder	Cerebral trombose	Akut myocardiiefarkt	Venøs trombose
15-29	Incidens/100.000/år	Incidens/100.000/år	Incidens/100.000/år
30-44	5	0,6	11
	22	11	23

Det fremgår, at forekomsten af venøse blodpropper er hyppigere end arterielle blodpropper blandt kvinder under 30 år, mens de arterielle dominerer efter 30-års alderen.

Selv om den relative risiko for udvikling af tromboembolisk sygdom ved forskellige risikofaktorer er konstant i forskellige aldersgrupper, er den absolutte risiko, som øges stigende med stigende alder. Derfor skærpes de relative kontraindikationer med stigende alder.

Tidligere trombose

Da hovedparten af de arterielle tromboser og en væsentlig del af de venøse opstår uden, at man kender den præcise patogenese, er en normal koagulationsstatus hos en kvinde, som har oplevet en tromboembolisk komplikation, ikke nogen garanti for, at hun ikke kan opleve en ny episode. Derfor bør man generelt ikke anvende p-piller efter at have oplevet en tromboembolisk komplikation, uanset om man har en kendt genetisk disposition eller ej. Det gælder både arterielle og venøse tromboser.

Rygning

Da omkring en tredjedel af alle kvinder i fertil alder ryger, vil denne risikofaktor være den hyppigste, man vil stå overfor, når man ordinerer p-piller.

Rygning har kun beskeden eller ingen betydning for risikoen for at udvikle venøs trombose^{6, 10, 20, 24}, men indebærer en sikkert øget risiko for arterielle komplikationer, specielt AMI^{1, 12-15, 17, 19, 20, 25, 29} (Tabel 2). Der er tale om en dosis-respons sammenhæng, således at risikoen for AMI er større, jo flere cigaretter kvinden ryger^{1, 12, 13, 19, 20}. Et enkelt studie tyder på, at rygning indebærer særlig stor risiko for cerebral trombose, hvis kvinden samtidig lider af migræne¹⁷.

Da den absolutte risiko for tromboemboliske komplikationer, specielt AMI er meget lav blandt yngre kvinder, udgør rygning ikke nogen kontraindikation for p-piller til yngre fertile kvinder. Har kvinden passeret 35 år bør hun tilrådes at ophøre med rygning. Hvis det daglige antal cigaretter er lavt (<10 om dagen) udgør rygning kun en relativ kontraindikation, også hos kvinder over 35 år.

⁴⁸

Familiær disposition

Kvinder med nære slægtninge (forældre eller søskende) med arteriel eller venøs trombose har en øget risiko for selv at udvikle trombotisk sygdom (Tabel 2). Er der mindst en sådan

slægtning med arteriel trombose, er kvindens risiko for selv at udvikle en arteriel trombose øget med 50-100%. Risikoen for venøs trombose er ikke øget. Kun arteriel trombose i ung alder blandt familiemedlemmer (<50 år) kan - på grund af sygdommens store udbredelse blandt ældre – betragtes om en relativ kontraindikation imod p-piller, og den er relativt svag, fordi p-piller kun øger risikoen for arterielle komplikationer beskedent.

Hvis omvendt der er mindst et nærtstående familiemedlem med venøs trombose, er risikoen for venøs trombose øget ca. tre gange, mens risikoen for arteriel trombose næppe er påvirket. Den familiære disposition slår altså kraftigere igennem for de venøse, fordi en del af koagulopatiene er arvelige (jf. senere).

Jo yngre alder, de nære slægtninge har udviklet deres tromboemboliske sygdom i og jo flere der er af dem, desto større er risikoen hos den pågældende kvinde.

Familiær forekomst af venøs trombose indebærer således en relativ kontraindikation for brug af kombinations-p-piller. Kontraindikationen skærpes jo flere og jo yngre familiemedlemmer, der har udviklet sygdommen.

Vedrørende screening, henvises til senere afsnit.

Hypertension

Hypertension forekommer hos 1-2% af kvinder i fertil alder, væsentligt blandt de, som nærmer sig menopausen. Hypertension indebærer en signifikant øget risiko for arterielle komplikationer, mod kun en beskedent øget risiko for venøs trombose (Tabel 2)^{4, 6, 9, 10, 13, 14, 16, 19, 22, 28, 29}. Jo sværere hypertension og jo vanskeligere den er at kontrollere, desto større er den relative kontraindikation overfor brug af p-piller.

En velreguleret let hypertension hos en yngre kvinde udgør ikke nogen kontraindikation imod brugen af p-piller. Efter 35-års alderen, hvor incidensraten af de arterielle komplikationer stiger væsentligt, bør der ud over en velreguleret hypertension ikke være andre til arterielle tromboter disponerende risikofaktorer til stede, hvis p-piller skal benyttes.

Migræne

Migræne forekommer blandt 6% af kvinder i fertil alder^{4, 29}. Der er ikke nogen generel association mellem brugen af p-piller og migræne, idet nogle oplever at udvikle migræne efter start på p-piller, mens andre oplever, at den bliver bedre eller at de får færre anfald på p-piller.

Migræne i sig selv øger ikke risikoen for venøse tromboter, men øger risikoen for stroke med en faktor 2-6, afhængigt af, om den ledsages af aurafænomener^{4, 5, 17, 23, 29}. Hvis der således er tale om en simpel migræne uden aura, som indebærer en relativ risiko for stroke på omkring 2, kan p-piller benyttes frem til omkring 35-års alderen. Hvis en kvinde oplever, at hendes migrænetilfælde bliver færre eller lettere, eller at hendes tidligere optrædende auratilfælde forsvinder under brug af p-piller, ville det være ulogisk at betragte dem som en kontraindikation.

Hvis omvendt en kvinde debutterer med migræne efter at være startet på p-piller, og specielt hvis hun udvikler aura i relation til disse, bør p-pillerne i almindelighed seponeres.

Tabel 2.

Den relative risiko for forskellige typer af tromboembolisk sygdom ved eksposition for forskellige risikofaktorer.

CT=cerebral trombose, AMI=akut myokardieinfarkt, VTE=venøs tromboemboli

Risikofaktor	Prævalens	CT	AMI	VTE
Rygning	30%	1,5	2-8	1,5
Hypertension	1-2%	5	5	<1,5
Migræne	6%	2-6	1-2	1
Familiær CTA	6%	1,5-2	2	1
Familiær AMI	13%	1,5-2	2	1
Familiær VTE	5%	1-1,5	1	3
Diabetes	0,4%	5	1,5-2,5	1
Overvægt*	5%	2	2-5	2-5

*) Overvægt: BMI >30

Tabel 3

Koagulopatier. Forekomst og indflydelse på risikoen for venøs trombose.

Risikofaktor	Forekomst, kvinder	Risiko for VTE
Leiden faktor V mutation, heterozygot	5%	8
	0,2%	64
Leiden faktor V mutation, homozygot	0,2%	15
Protein C mangel	<0,1%	>10
Protein S mangel	0,02%	50
Antitrombin mangel	2%	3
Protrombin 20210A	3%	3
Hyperhomocysteinæmi (heterozygot)		

Kvinder med hyppig migræne med aura, som indebærer en mere end fem gange øget risiko for at udvikle cerebral trombose, bør vælge en anden kontraceptionsform end kombinations-piller.

Hvis p-piller benyttes af kvinder med migræne, vil et logisk førstevalg være en 3.generations p-pille.

Diabetes

Diabetes forekommer blandt 1/2% af kvinder i fertil alder. Det vides med sikkerhed, at risikoen for at udvikle arterielle komplikationer er øget blandt kvinder med diabetes, mens risikoen for venøs trombose ikke synes at være væsentligt påvirket^{4, 12, 18, 27, 28}. For cerebral trombose er risikoen ca. fem gange øget, og for AMI omkring 2 gange øget.

For diabetikere gør sig desuden det specielle forhold gældende, at deres graviditeter helst skal være planlagte, da det indebærer mindre risiko for graviditetskomplikationer, end hvis graviditeten er uplanlagt.

Så selv om risikoen for arterielle komplikationer ved diabetes er øget, plejer man at acceptere, at kvinder med diabetes uden diabetiske sen-komplikationer anvender p-piller frem til omkring 35-års alderen. Herefter skærpes kontraindikationen, og der bør sædvanligvis findes alternativ kontraception.

Koagulopati

Vores viden om og forståelse af koagulationssystemet er øget væsentligt gennem seneste årti. Det er i dag muligt at påvise risikofaktorer hos omkring halvdelen af alle kvinder, som udvikler venøs trombose i fertil alder^{18, 25, 27}.

Omkring 5% af danske kvinder er heterozygote for mutation i faktor-V (Leiden faktor V). Denne mutation indebærer en otte gange øget risiko for udvikling af VTE. Sjældnere koagulationsdefekter omfatter mangel på eller nedsat aktivitet af antitrombin, protein C og protein S.

Det ligger ikke inden for denne guidelines kommissorium at gennemgå alle koagulopati i detaljer, men en nylig norsk disputats om hormonsubstitution og venøs trombose²⁴, en oversigtsartikel af Vandenbroucke²⁷, samt et italiensk originalstudium¹⁸ resumerer meget godt vores nuværende viden. I Tabel 3 er anført de væsentligste koagulopati, deres forekomst og deres indflydelse på risikoen for at udvikle venøs trombose.

Billedet er imidlertid mere komplekst, end disse gennemsnitstal lader ane, fordi hver tilstand dækker over mange forskellige typer mutationer, som indebærer større eller mindre aktivitet af det protein, hvis gen er muteret, og derfor indebærer større eller mindre risiko. De, som helt mangler protein C, S eller antitrombin, dør ofte og aborteres tidligt.

Det fremgår at omkring 10% af alle kvinder (og mænd) er genetisk disponeret for at udvikle venøs trombose. Kvinder med protein C, protein S eller antitrombin mangel bør ikke anvende kombinations p-piller. Det samme gælder kvinder, som er homozygote for Leiden faktor V mutation.

Tilbage er kvinder med heterozygoti for Leiden faktor V (omkring 5%) samt kvinder med Protrombin 20210A (omkring 2%) eller hyperhomocysteinæmi (heterozygot)(omkring 3%). De to sidstnævnte grupper kan godt anvende p-piller, da den relative risiko for venøs trombose kun er øget omkring tre gange. Kvinder som er heterozygote for Leiden faktor V har en otte gange øget risiko for at udvikle venøs trombose. Hvis dette kombineres med p-piller øges risikoen yderligere 3-5 gange, eller til i alt 24-40 gange.

Da basisrisikoen for at udvikle venøs trombose hos yngre kvinder er omkring 1 pr. 10.000 pr. år vil den absolutte risiko øges til omkring 30 pr. 10.000 pr. år. Benytter en sådan kvinde p-piller gennem 10 år, er hendes absolutte risiko for at udvikle venøs trombose omkring 300 per 10.000 eller 3%. Det ville de fleste finde er en uacceptabelt høj risiko,

51

selvom 97% altså ville gå fri. Der er således tale om en relativ kontraindikation. Ordineres p-piller til en sådan kvinde, bør der i hvert fald ikke være andre til venøs trombose disponerende risikofaktorer til stede, og hun bør informeres om størrelsen af risikoen for at udvikle venøs trombose.

Screening for koagulopatis

Det er for indeværende for omstændeligt og dyrt generelt at screene kvinder for koagulopatis forud for ordination af p-piller. Det er endvidere ganske arbitrært, hvornår man finder indikationen tilstrækkelig stor til, at der bør effektueres en screening.

Vores praktiske anbefaling er for indeværende at hvis en af forældrene eller en søskende har udviklet venøs trombose i ung alder (før 40 år) eller to før 50 år, da bør der gennemføres en koagulationsmæssig screening før der ordineres p-piller. Denne grænse kan rykkes efterhånden som vi får kendskab til flere koagulopatis eller prisen på dem falder væsentligt. At screene alle med nær familiær disposition uanset i hvilken alder disse familiemedlemmer oplevede deres venøse trombose indebærer både en for lav sensitivitet og specificitet af genetisk disposition²⁴.

Overvægt

Overvægt øger risikoen for især venøs trombose^{6, 10, 28}, men også for AMI^{12, 26}. Der er tale om en dosis-respons relation, hvor risikoen øges jo mere desto højere body mass index (BMI). Kvinder med BMI over 30 har således en relativ risiko for venøs trombose og AMI på omkring 5, mens kvinder med BMI mellem 25 og 30 har en relativ risiko på omkring 2.

Overvægt udgør således en relativ kontraindikation imod kombinations p-piller. Igen skal risikoen vejes op imod non-kontraceptive fordele ved p-piller. Kvinder med BMI over 30 bør ikke benytte p-piller, hvis de er over 35 år, er genetisk disponerede til venøs trombose, eller er rygere.

Flere samtidige risikofaktorer

De citerede studier har i alt væsentligt dokumenteret af de forskellige risikofaktorer er uafhængige, dvs ikke interagerer med hinanden. Det betyder i praksis, at hvis en given kvinde er disponeret for flere risikofaktorer samtidigt, er den samlede relative risiko svarende til en multiplikation af de til en given trombose type enkelte risikofaktorer relative risici. Det betyder også, at hvis man har passeret 35 år, overskrider man sædvanligvis en acceptabel risiko ved tilstedeværelse af to eller flere risikofaktorer. Hos helt unge kvinder kan man tolerere flere, fordi den absolutte risiko for tromboemboliske komplikationer er så lav.

Hvilken p-pille skal man vælge til de trombotisk disponerede kvinder?

Hvis man ordinerer p-piller til en yngre kvinde med risikofaktorer til arteriel trombose, ville et naturligt førstevalg være en 3. generations p-pille (med desogestrel eller gestoden) da disse i

nogle undersøgelser synes at indebære mindre risiko for arteriel trombose end p-piller med 2. generationsgestagenet levonorgestrel.

Hvis man ordinerer p-piller til en yngre kvinde med risikofaktorer til venøs trombose, ville et naturligt førstevalg være en lavdoseret p-pille med et 2. generations gestagen, fordi mange undersøgelser tyder på, at 2. generations p-piller indebærer en mindre risiko for venøs trombose end p-piller med 3. generations gestagener (jf. guidelines om p-piller og trombose).

Referencer (opført efter publikationsår og derefter førsteforfatter)

- 1.Lidegaard Ø. Oral contraception and risk of a **cerebral thromboembolic attack**: results of a case-control study. *BMJ* 1993; 306: 956-63.
- 2.Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of **deep-vein thrombosis** associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
- 3.Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of ideopathic cardiovascular death and nonfatal **venous thromboembolism** in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
- 4.Lidegaard Ø. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: The influence of **diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease**. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 153-9.
- 5.Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of **migraine** and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310: 830-3.
- 6.World Health Organization Collaborative Study on 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.
- 7.Dourakis SP, Halikias IX, Vlachopapadopoulou E, Tolis G. Can the pill be given to women with particular needs. Sickle cell disease, thalassemia and **liver disease**. In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 283-97.
- 8.Lidegaard Ø. Oral contraceptives and **migraine**. In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 299-306.
- 9.Poulter NR. Oral contraceptives and **blood pressure**. In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 77-88.
- 10Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of **venous thromboembolic disorders**: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
- 11.Webb AMC. Do currently available combined oral contraceptives cause **weight gain** and other minor side-effects? In Hannaford PC, Webb AMC (Ed). Evidence-guided prescribing of the pill. The Parthenon Publishing Group. London 1996; 263-9.
- 12.Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of **acute myocardial infarction** in young women. *Contraception* 1997; 56: 129-140.
- 13.World Health Organization Collaborative Study on cardiovascular disease and steroid hormone contraception. **Acute myocardial infarction** and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-9.
- 14.Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoss-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic **stroke** in young women. *Contraception* 1998; 57: 29-37.

- 15.Lidegaard Ø. **Thrombotic diseases in young women** and the influence of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S62-7.
- 16.Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. **Stroke** and use of low-dose oral contraceptives in young women. *Stroke* 1998; 29: 2277-84.
- 17.Chang CL, Donaghy M, Poulter N. **Migraine** and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 13-18.
- 18.De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S, et al. Prevalence of mild hyperhomocysteinaemia and association with **thrombophilic genotypes** (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 106: 564-8.
- ⁵³
- 19.Dunn N, Thorogood M, Faragher B, Caestecker LD, McDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and **myocardial infarction**: Results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318: 1579-83.
- 20.Lidegaard Ø. **Smoking** and use of oral contraceptives. Impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S357-63.
- 21.WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect on **stroke** of different progestagens in low dose oestrogen oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 301-2.
- 22.Gillum LA, Mamidipudi SK, Hohnston SC. **Ischemic stroke** risk with oral contraceptives. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-8.
- 23.Tzourio C, Kittner SJ, Bousser M-G, Alperovitch A. **Migraine** and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000; 20: 190-9.
- 24.Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of **family history** in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: Observational study. *BMJ* 2001; 322: 1024-5.
- 25.Høibraaten E. Hormone replacement therapy and risk of **venous thromboembolism**. Diss. University of Oslo 2001.
- 26.Tanis BC, Bosch MAAJVD, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, Graaf YVD, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of **myocardial infarction**. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787-93.
- 27.Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of **venous thrombosis**. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-35.
- 28.Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Contraceptives and **venous thromboembolism**. A national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
- 29.Lidegaard Ø, Kreiner S. Contraceptives and **cerebral thrombosis**: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 197-205.

Nødprævention.

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Forfatter: Kresten R. Petersen, Referent: Anne Dreisler

Det er uvist, hvor mange uønskede graviditeter, der forebygges ved hormonal nødprævention, men der sælges ca 30.000 pakninger årligt (2001). Da effektiviteten er ca 75%, er der næppe tvivl om at en øget og korrekt anvendelse, vil kunne medvirke til at nedsætte antallet af provokerede aborter yderligere.

Konklusiv viden:

- Hormonal nødprævention kan gives som :
 - 1). Levonorgestrel 0,75 mg givet 2 gange med 12 timer interval.
 - 2). En kombination af 0,1 mg ethinylestradiol og 0,5 mg levonorgestrel givet 2 gange med 12 timers interval (Yupzes regime).
- Behandlingen bør startes indenfor 72 timer efter eksposition, men der er beskrevet effekt i også i intervallet 72-120 timer (IIa).
- Effektiviteten er størst hvis behandlingen startes hurtigst muligt efter ekspositionen. (Ib).
- Levonorgestrel alene fås i håndkøb mens kombinationsbehandlingen er receptpligtig
- Begge behandlinger har en effektivitet på ca 75% (Ia)
- Forekomsten af bivirkninger er mindst ved levonorgestrel alene (Ib).
- Efter hormonal nødprævention forrykkes tidspunktet for næste menstruation med mere end tre dage hos ca. halvdelen. Forskydningen kan gå i begge retninger (Ib).
- Der er ingen absolutte medicinske kontraindikationer mod hormonal nødprævention (IV).
-

Kobberspiral:

- Kobberspiral oplagt indtil 6 dage efter det formodede ovulationstidspunkt har en effektivitet på 99 % (IIa).

Kliniske rekommandationer:

- Der bør oplægges spiral, hvis kvinden er motiveret for denne metode som langsigtet kontraception og skønnes egnet hertil (d)
- Hvis der er usikkerhed om kvindes cyklusforhold tages graviditetstest før behandlingen (d)

- Ved hormonal nødprævention startes behandlingen hurtigst mulig indenfor de første 72 timer (a)
- Behandlingen kan gives op til 5 døgn efter ekspositionen, men effektiviteten vil da være reduceret (b).
- Der gives to doser levonorgestrel 0,75 mg med 12 timers interval med mindre særlige forhold gør sig gældende (a)
- Hvis kvinden behandles med kombinationsbehandlingen bør hun medgives recept på antiemetikum, som tages 1 time før (d)
- Hvis der er behov for det kan hormonal nødprævention anvendes flere gange i samme cyklus.(d)
- Graviditet er eneste absolute kontraindikation mod hormonal nødprævention, men hvis kvinden har aktuel tromboembolisk lidelse, leverlidelse eller svær migræne med fokalt præg må man ligeledes overveje muligheden for oplægning af spiral. Hvis det ikke er muligt, bør hun behandles med levonorgestrel alene (d).
- Uanset hvilken metode, der anvendes, skal kvinden informeres om at foretage graviditetstest ca. 2 uger efter næste forventede menstruationstidspunkt. Hvis der er anvendt hormonale metoder, skal hun ligeledes tilrådes lægekontakt m.h.p sikker kontraktion (d).

Baggrund.

Nødprævention eller post-coital kontraktion omfatter metoder, der tilstræber at forhindre graviditet efter ubeskyttet samleje, svigt af anden prævention eller seksuelle overgreb. Hormonal nødprævention udgøres i dag af det såkaldte Yupze regime og af gestagen metoden. Førstnævnte består af 0,1 mg ethinylestradiol (EE) og 0,5 mg af gestagenet levonorgestrel (LNG) givet 2 gange med 12 timers mellemrum, første gang senest 72 timer efter ekspositionen og gestagen (eller LNG-) metoden hvor der tilsvarende gives 0,75 mg LNG 2 gange, første gang senest 72 timer efter ubeskyttede samleje.

Andre p-pille- eller gestagenpræparater med et hormonindhold, der er sammenligneligt med de nævnte, kan sandsynligvis anvendes som nødprævention, men dokumentation herfor savnes. På længere sigt vil mifiproston, der har vist sig særdeles effektivt som post-coital kontraktion, muligvis kunne finde praktisk anvendelse som nødprævention (1).

Kobber-spiral opsat i indtil 6 dage efter det formodede ovulationstidspunkt giver en større sikkerhed end de aktuelt tilgængelige hormonale metoder og yder samtidig svangerskabsbeskyttelse på længere sigt .

Virkningsmekanisme.

De fleste studier af de mulige virkningsmekanismer ved disse metoder er udført på den kombinerede behandling, men de antages også at være gældende ved behandling med LNG alene. Undersøgelsesresultaterne er ikke altid overensstemmende og det er sandsynligt, at et samspil af de enkelte faktorer er påkrævet for at behandlingen er effektiv. Hvis behandlingen

gives før ovulationen, sker der en påvirkning af den hypofysære gonadotropinsekretion. Det kan forsinke eller eventuelt forhindre ovulationen og herigennem også påvirke corpus luteum funktionen, der også forstyrres, hvis behandlingen gives efter ovulationstidspunktet. Det er uklart om en påvirkning af corpus luteum funktionen i sig selv har nogen betydning for metodens effektivitet, men ved behandling efter ovulationstidspunktet sker der en påvirkning af den modningsproces i endometriet, der er nødvendig for at implantationen kan finde sted. Der er ingen holdepunkter for at tubafunktionen eller selve fertiliseringsprocessen påvirkes, men gestagenindholdet nedsætter cervikalsekretets gennemtrængelighed for spermatozoer og dermed muligheden for konception (2,3). Behandlingen påvirker ikke udviklingen af et allerede implanteret embryo, og ved en løbende registrering af børn født efter svigt af hormonal nødprævention, er der ikke påvist øget forekomst af medfødte misdannelser (4) (III). Der er således ikke grundlag for at tilråde abort efter svigt af nødprævention (c). Virkningen ved spiral anvendt som nødprævention antages at bero på implantationshæmning.

Effektivitet.

Angivelser af effektiviteten af nødprævention er i sagens natur usikre, idet den vurderes som forholdet mellem det observerede og det forventede antal graviditeter. De fleste undersøgelser viser at Yupzes regime reducerer antallet af graviditeter med ca 75%. (2,3) (Ia). I den hidtil største, randomiserede, sammenlignede undersøgelse af Yupzes regime overfor LNG alene fandt man dog at Yupzes regime havde en effektivitet på 57% mod en tilsvarende værdi for LNG alene på 85 % (5). Undersøgelsen viste samtidig at effektiviteten af begge behandlinger var mere end dobbelt så høj, hvis den blev givet indenfor det første døgn end efter at de to første døgn var passeret (Ib).

En enkelt undersøgelse tyder på at der er effekt af hormonal nødprævention i op til 5 døgn (6) (IIa).

Effektiviteten af kobberspiral oplagt indtil 6 dage efter det formodede ovulationstidspunkt angives at ligge på 99 % (3) (IIa).

Bivirkninger.

Kvalme og opkastninger er de hyppigste bivirkninger ved hormonal nødprævention. Ved Yupzes regime rapporteres kvalme hos ca 70 % og 25 % kaster op (2) (a); antiemetika har vist sig at være effektive som forebyggelse heraf, men har næppe nogen effekt hvis generne har manifesteret sig. De gastrointestinale bivirkninger er mindre hyppige ved anvendelse af LNG alene (a). Herudover ses en række andre bivirkninger som svimmelhed, hovedpine og brystspænding, som generelt forekommer mindre hyppigt ved anvendelse af LNG alene. Tidspunktet for næste menstruation kan påvirkes af hormonal nødprævention, men der synes ikke på dette punkt at være forskel mellem de to metoder. Det er således fundet at lidt over halvdelen af kvinderne får menstruation indenfor 3 dage i forhold til det forventede, hos 15% kommer den mere end 3 dage tidligere og hos de resterende mere end 3 dage senere, heraf mere end 7 dage forsinket hos 13 % (5) (Ib).

Kontraindikationer.

En stor del af de kontraindikationer, der eksisterer for for p-piller, tager sigte på at forebygge tromboemboliske komplikationer. Kendskabet til forekomsten af sådanne lidelser hos brugere af hormonal nødprævention er sparsomt. Der er ikke rapporteret tilfælde i USA, og i Storbritanien er

der indtil 1996 indberettet tre tilfælde af venøs trombose (heraf et fatalt) og tre tilfælde af cerebral trombose ud af ca 4 millioner behandlinger med Yuzpes regime (3) (III). I ingen af disse tilfælde var forbindelsen til behandlingen entydig og der er ikke publiceret epidemiologiske undersøgelser, der tyder på at anvendelse af hormonal nødprævention skulle være forbundet med øget risiko for trombose (2,3,7). Ifølge såvel World Health Organisation som International Planned Parenthood Federation (IPPF) er graviditet den eneste absolutte kontraindikation mod hormonal nødprævention (2,3) (d).

Praktisk anvendelse af nødprævention.

Hvis kvinden ikke er indstillet på at anvende spiral og behandlingen kan påbegyndes indenfor de første 72 timer bør der primært tilbydes behandling med 0,75 mg LNG givet to gange med 12 timers interval. Denne behandling anbefales på grund af den tilsyneladende højere effektivitet og den lavere forekomst af bivirkninger herunder specielt kvalme og opkastninger (a). Hvis der har været cyklusuregelmæssigheder forud for henvendelsen eller der af anden årsag kan være mistanke om graviditet, bør dette udelukkes før behandlingen startes (d).

Kvinden informeres om mulige bivirkninger og at tidspunktet for den næste menstruation kan forrykkes. Hun informeres om vigtigheden af at anvende kontraception resten af indeværende cyklus, men bør samtidig opfordres til at komme igen, hvis der atter skulle optræde svigt, for selvom det anbefales at metoden kun anvendes en gang i hver cyklus, synes der ikke at være dokumentation for væsentlige bivirkninger ved gentagen behandling (d). Der aftales kontrolbesøg ca. 2 uger efter forventet menstruationstidspunkt med henblik på graviditetstest og diskussion af fremtidig kontinuert kontraception. Kvinden kan påbegynde p-pillebehandling ved første menstruation efter nødprævention, men graviditetstest må tilrådes under alle omstændigheder. Hvis man vælger Yuzpes regime bør kvinden have recept på antiemetikum, der skal indtages 1 time før hormontabletterne (d). Hun bør endvidere medgives ekstra tabletter eller recept, da det tilrådes at behandlingen gentages, hvis der kommer opkastning de første fire timer efter tabletindtagelsen. Selvom der ikke er absolutte medicinske kontraindikationer mod hormonal nødprævention, må man overveje spiral hvis kvinden har aktuel tromboembolisk lidelse, leversygdom eller svær migræne med fokalt præg. Hvis det ikke er muligt, bør hun behandles med LNG alene (d).

Oplægning af spiral bør også overvejes hos kvinder, der i øvrigt kunne være motiverede for denne kontraceptionsform, ligesom den kan oplægges, hvis tidsfristen for de hormonale metoder er overskredet med op til 3 døgn. Hvis kvinden i et sådant tilfælde ikke ønsker at fortsætte med metoden kan spiralen fjernes efter næste menstruation.

Referencer:

- 1). Ashok PW, Stalder C, Wagaarachchi PT, Flett GM, Melvin L, Templeton A. A randomised study comparing a low dose of mifepristone and the Yuzpe regimen for emergency contraception. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 553-60
- 2). LaValleur J. Emergency contraception. Obstet Gynecol Clin North America 2000;27:817-39.
- 3). Glaiser A. Emergency Postcoital Contraception. N Engl J Med 1997;337:1058-64.
- 4). Cardy CG. Outcome in pregnancies after failed hormonal postcoital contraception: an interim report. Br J Fam Plann 1995;21:112-5.
- 5). 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.

- 6). Rodriues I, Grou F, Joly J. Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:531-7.
7. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59:79-83.

STERILISATION

[Tilbage til Indholdsfortegnelse :](#)

Forfatter: Frank Vous Kristiansen

Referenter: Peter Helm og Kresten Rubeck Petersen

Det årlige antal af kvinder der bliver steriliserede i Danmark ligger stabilt, 4566 i år 1999. Metoden må betragtes som et permanent alternativ til andre lige så sikre metoder (gestagenspiral og gestagenimplantat). Metoden indebærer ikke kontrol eller skift af et hormonbærende agens. Sterilisation af kvinder er dyrere og behæftet med flere alvorlige komplikationer end sterilisation af mænd.
(Ang. Sterilisation af mænd se specielt afsnit).

Konklusiv viden

- sikkerheden ved sterilisation ligger mellem 96 og 100% (Pearl-index 0,14) mere afhængig af operatørens erfaring end af metoden (Ib)
- komplikationer i forbindelse med sterilisation er langt overvejende relaterede til laparoskopien (Ia)
- laparoskopisk anbringelse af clips eller ringe anses for den metode der optimalt kombinerer operationstid og sikkerhed metode (Ib)
- minilaparotomi i forbindelse med sterilisation anvendes kun hvor laparoskopi mislykkes eller er kontraindiceret og giver ikke øget sikkerhed mod uønsket graviditet (IIb)
- 1% af laparoskopierne må konverteres til laparotomi på grund af dårlig oversigt, blødning eller organskader (III)
- Sterilisation af BRCA1-bærere nedsætter risikoen for ovaricancer til RR 0,39 (0,28 ved forudgående P-pillebehandling). Risikoen nedsættes ikke hos BRCA2-bærere (Ib)
- 17% af steriliserede amerikanske kvinder patienter bliver senere hysterectomeret; 40% af disse havde blødningsuregelmæssigheder eller kendt endometriose inden sterilisationen.
- sterilisation har en let, reversibel påvirkning af lutealfunktionen uden klinisk betydning (III)
- et egentligt poststerilisationssyndrom eksisterer ikke (Ib)

Kliniske rekommandationer

- rådgivning omkring indgrebets art, sikkerhed (herunder om alternativer til sterilisation) og risici foregår hos henvisende speciallæge

⁵⁹

- tilstedeværelse af sterilisationsbegæring eller evt. bevilling sikres af opererende læge
- sterilisation foregår ved laparoskopisk anbringelse af clips eller ringe medmindre særlige forhold taler for anvendelse af anden metode (B)
- patientens accept af laparotomi på vital indikation skal indhentes. Patienten spørges om accept af laparotomi i tilfælde af utilstrækkelig oversigt ved laparoskopien

- sterilisation anbefales udført i proliferationsfasen medmindre der bruges sikker AC. P-pillebehandling fortsættes cyclus ud. Ved usikkerhed om cyclusforhold bør eventuel IUD eller Implanon først fjernes efter næste menstruation (B)

Dokumentation

Antallet af kvinder der steriliseres var i år 1999 4566 (det årlige antal mænd der steriliseres ligger generelt lidt højere, i 1999 var det 5766).

DET LOVMÆSSIGE GRUNDLAG

Lov om sterilisation og kastration fra 1973 med senere ændringer giver kvinder over 25 år med bopæl i Danmark juridisk ret til sterilisation ved begæring på særlig blanket. Kvinder mellem 18 og 25 år og kvinder uden dansk personnummer, men med tilknytning til Danmark, kan steriliseres efter bevilling fra det stedlige, amtskommunale samråd. Kvinder under 18 år kan bevilges sterilisation, hvis ganske særlige forhold taler herfor. Indgrebet kan udføres på offentlige eller private sygehuse eller i speciallægepraksis.

Den skriftlige ansøgning behøver ikke at foreligge på det opererende sygehus hvis henvisende læge har attesteret at den foreligger i konsultationen. Dette har betydning for de elektroniske henvisninger ¹

Afslag på en sterilisationsbegæring kan ankes til et i henhold til lov om svangerskabsforebyggelse oprettet ankenævn.

METODER

I Danmark anvendes **kirurgisk resection** ved mislykket laparaskopi. Sundhedsstyrelsens opgørelse af sterilisationsmetoder kunne ud fra operationsdiagnosen (LGA 00, LGA 10 og LGA 20) indebære en laparotomi, men dels er 300 af 967 indgreb kodet som ambulante og deldøgnspatienter, dels er der ingen opgørelse over hvilke indgreb der er foretaget i forbindelse med laparotomi af anden årsag, så et nøjagtigt tal for antallet af sterilisationer ved laparotomi kan ikke udledes, det er sandsynligvis lavt.

Laparoskopisk anbringelse af **Filshie-** eller **Hulka Clips** eller **Faloperinge** er den mest anvendte metode. Hulka clips anvender et fjedersystem som automatisk afklemmer tubalumen mens Filshieclips klemmes sammen om tuba og aflåses. Faloperinge anbringes over en tubaslynge med specielt apparatur.

Mono- og bipolar brænding med koagulation af 3-4 cm af tuba, med eller uden overlipning af tubae er fuldt så effektiv som de ovennævnte metoder men medfører, lidt større risiko for organskader, rekanalisering og fisteldannelse.^{4,5}

Andre metoder:

Endotherm (koagulation med termostatstyret bipolar brænding og overlipning er anvendt enkelte steder). Metoden fremhæves af enkelte, den kræver specielt udstyr og har større antal metodesvigt end de andre metoder.^{6,7}

Hysteroskopiske metoder med anbringelse af siliconepropper, injektion af en acrylmonomer i tubae og endoluminal koagulation har ikke vundet større indpas i Danmark.^{8,9}

Culdoskopisk adgang til peritonealhulen er anvendt i nogle få serier, men synes kun at frembyde fordele ved stærkt adipøse patienter.¹⁰

Tidspunkt for sterilisation:

proliferationsfasen bør foretrækkes for at undgå at overse en tidlig graviditet. Ved anvendelse af anden form for AC: se under kliniske rekommandationer.

post partum stiger risikoen for komplikationer med tiden og sterilisation i puerperiet efter 4. dag bør udsættes 6 uger.⁵ Sterilisation i forbindelse med abort er lige så sikker som sterilisation af ikke-gravide.⁵

Anæstesi:

Indgreb udføres i regional eller generel anæstesi.¹¹ De enkelte afdelinger bør følge den i huset indøvede teknik. Administration af lokalanaestesi i troikarsteder og pådrypning på tubae mindsker painscore i den postoperative fase.^{12,25}

Sikkerhed:

Anbringelse af clips eller ringe, laparoskopisk eller i forbindelse med laparotomi giver sikkerhed mod graviditet på mellem 99,3 og 96%, mindre afhængig af metoden end af operatørens erfaring.²

Center for Disease Control and Prevention forventer metodesvigt efter 2 år i 18,2 hos 10.000 steriliserede kvinder (Pearl-index <1)^{3,14} stigende med observationstiden og for forskellige aldersgrupper på sterilisationstidspunktet.¹⁴ Randomiserede multicenterundersøgelser med erfarne operatører har et betydelig lavere antal metodesvigt.^{2,3}

50% af graviditeterne vil være ekstrauterine som ofte diagnosticeres sent.¹⁵

Visse centre anbefaler graviditetstest den dag patienten kommer til sterilisation.¹⁶

Komplikationer:

Skuldersmerter er hyppige det første døgn efter laparoskopien.

De postoperative smerter er vurderet til at være lidt højere ved anvendelse af clips end ved koagulationsmetoderne.¹⁴

Banale infektioner i troicartstedet er hyppigste umiddelbare komplikation (1%)

Risikoen for laparotomi i forlængelse af forsøg på laparoskopisk sterilisation er ca. 1%,¹³ hovedsagelig som følge af laparoskopien, men organskader og blødninger fra kar i parametriet ses i forbindelse med anbringelse af clips og ringe.^{5,13} Ved elektrokoagulation, såvel mono- som bipolær er beskrevet sent symptomgivende termiske skader på bl.a tarme i 0,6% af tilfældene. Overvægt og tidligere abdominale indgreb og infektioner prædisponerer til komplikationer.³

Mortaliteten ved sterilisationsindgrebet 4 per 100.000 patienter, halvdelen på grund af anæstesiologiske problemer.¹⁴

Andre effekter:

Umiddelbar postoperativt er der fundet ændringer i lutealfunktionen, men denne normaliseres efter et år og lader ikke til at påvirke menstruationsmønsteret.^{18,19} De blødningsforstyrrelser der måtte komme, er hovedsagelig korreleret til ophør med p-piller, og lutealfunktionen normaliseres efter et år.^{17,18,19}

Risikoen for ovariecancer synes generelt let nedsat hos steriliserede, lavere jo tidligere sterilisation har fundet sted.^{20,21} Teoretisk skyldes den nedsatte risiko en nedsat humoral transport af potentielle carcinogener gennem tubae. Sterilisation mindsker klart risikoen for ovaricancer hos BRCA1 bærere hvorfor sterilisation tilbydes disse som alternativ indtil præklimakteriet hvor ovarierne kan fjernes. Risikoen hos BRCA2 bærere påvirkes ikke.²⁰

Steriliserede (og spiralbærere) synes at have nedsat risiko for pladeepithelcellecancer i cervix de første fem år efter indgreb. Jo yngre patienten var på sterilisationstidspunktet des mindre risiko. Efter 5 år normaliseres risikoen.²²

Risikoen for mammacancer nedsættes let, jo yngre patienten var på sterilisationstidspunktet des mindre risiko.²³

Risikoen for hysterectomi er 17% hos steriliserede amerikanske kvinder; hovedparten af disse havde inden sterilisationen blødningsforstyrrelser eller kendt endometriose.²⁴

Et egentligt "poststerilisationssyndrom" eksisterer ikke.^{21,5}

En ny undersøgelse af efterforløbet af sterilisationer viser tendens til dannelse af cyster på op til 20 mm det første halve år efter indgrebet.

Refertilisering:

5-7% af kvinderne fortryder indgrebet, af disse bliver 15% forsøgt reanastomoserede.

Fortrydelsesprocenten øges jo yngre patienten har været ved indgrebet.²⁶

Størst chance for refertilisering ses efter anvendelse af clips og ringe, mindre ved brænding.

Den kirurgiske teknik har mindre betydning for succes end kirurgens erfaringsniveau. Der skal være mindst 6cm intakt tuba til rådighed hvis reoperation skal lykkes.²⁷

Adgangen til assisteret befrugtning er så gode, kan vi regne med at behovet for kirurgisk korrektion vil falde til et minimum. Almindelig omhyggelig kirurgisk refertilisering synes at have tilstrækkelig gode resultater med succesrater på 50%.²⁷

62

Litteratur:

- 1) Vejle Amts juridiske afdeling: Elektronisk kommunikation til gyn/obst. Afdelinger, 2002 jr. Nr. 2-55-18-01
- 2) Peterson HB, Xia Z, Wilcox LS et al US Collaborative Review of Sterilization Working Group. Pregnancy after tubal sterilization with silicone rubber band and spring clip application. *Obstetrics and Gynecology* 2001; 97: 205-210. (III)
- 3) Dominik R, Gates D, Sokal D, Cordero M, et al. Two randomized controlled trials comparing the Hulka and Filshie Clips for tubal sterilization. *Contraception* 2000; 62: 169-175. (Ib)
- 4) Dorsey JH, Holtz PM, Henderson JW, Sharp HT. Five Methods of Tubal Sterilisation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996 Aug;3(4, suppl.);S10 (IIb)
- 5) Sumiala S. Later effects of female sterilisation. Thesis 2001 University of Turku, Finland (Ia)
- 6) Pedersen T.K. og Blaakær J. Laparoskopisk sterilisation *Ugeskr Læger* 1995;157:6705-07 (III)
- 7) Semm K, Philipp E. Prevention of spontaneous recanalization of the fallopian tube after sterilization. *Gynakol. Prax.* 1980; 4: 63-74. (IV)
- 8) Kerin JF, Carignan CS, Cher D. The safety of a new hysteroscopic method for permanent birth control: results of the first Essure pbc clinical study. *Aust NZ Obstet Gynecol* 2001 Nov;41(4):364-70 (IV)
- 9) Spörri S, Bell B, Dreher E et al. Tubal sterilization by means of endoluminal coagulation: an in vivo study in rabbits. *Contraception* 2000; 62: 141-147.
- 10) Hartfield VJ. Female sterilisation By the Vaginal Route; A Positive Reassessment. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1993 Nov;33(4)408-12 (IV)

- 11) Collins LM, Vaghadia H. Regional anesthesia for laparoscopy. *Anesthesiology Clinics of North America* 2001; 19: 43-55. (IV)
 - 12) Dreher JK, Nemeth D, Limb R. Pain relief following day case laparoscopic tubal ligation with intra-peritoneal ropivacaine:a randomised double blind control study *Aust NZ Obstet Gynaecol* 2000 Nov;40(4):434-7 (Ib)
 - 13) Hendrix N W, Suneet PC and Morrison JC. Sterilisation and Its Consequences. *Obstet Gynecol Survey* 1999;54:766-77 (III)
 - 14) Family Planning Handbook, The Sexual and Reproductive Health Approach, IPPF Medical Publications, 1997 (Ia)
 - 63
 - 15) Hendrix NW, Chauhan SP, Maier RC. Ectopic pregnancy in sterilized and nonsterilized women. Acomparison. *J Reprod Med* 1998;43:515-20 (III)
 - 16) Kasliwal A, Farquharson RG. Pregnancy testing prior to sterilisation *BJOG* 2000 Nov;197(11):1407-9 (III)
 - 17) Sumiala S, Tuominen J, Irjala K et al. Luteal function declines after laparoscopic sterilization by Hulka or Filshie clips. *Contraception* 2000; 62: 177-180 (IIa)
 - 18) Peterson HB, Jeng G, Folger S et al. The risk of Menstrual Abnormalities after Tubal Sterilisation. *NEJM* 2000;62:t(23):1681-87 (IIa)
 - 19) Thranov I, Hertz JB, Kjer JJ et al. Hormonal and menstrual changes after laparoscopic sterilisation by Falope-rings or Filshie-clips. *Fertil Steril* 1992 Apr;57(4):751-5 (IIa)
 - 20) Narod SA, Sun Pghadirian P, H. Lynch,et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357: 1467-1470 (III)
 - 21) Ylikorkola O. Tubal ligation reduces the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:875-77 (Ib)
 - 22) Li H, Thomas DB and The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Tubal ligation and risk of cervical cancer. *Contraception* 2000; 61: 323-328 (III)
 - 23) Calle EE, Rodriguez C, Walker KA et al. Tubal sterilization and risk of breast cancer mortality in US women. *Cancer Causes & Control: CCC* 2001; 12: 127-135 (III)
 - 24) Hillis S.D., Marchbanks L.R., Tylor L.R. and Peterson H.B. Tubal sterilisation and long-term risk of hysterectomy: findings from the United States Collaborative review of sterilisation. The U.S.Collaborative Review of Sterilisation Working Group. *Obstet Gynecol* 89(1997)pp.609-614 (III)
 - 25) Garwood S, Reeder M, Mackenzie IZ et al. Tubal surface lidocaine mediates pre-emptive analgesia in awake laparoscopic sterilisation: A prospective, randomised clinical trial *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:383-88 (IIb)
 - 26) Schouenborg LØ. Følger efter laparoskopisk sterilisation. *Ugeskr Læger* 995;157:6703 (III)
 - 27) Silber SJ. Microsurgical reversal of tubal sterilisation. *Obstet Gynecol* 1984;64:679-82 (IV)
- Øvrig litteratur af interesse:

Benagiano B, Non-surgical female sterilization with quinacrine: an update. *Contraception* 2001; 63: 239-245.

Bendsen A.K., Bauer T. og Johansen T.P. Richterhernie i trokarsted efter laparoskopisk herniotomi Ugeskr Læger 1995;157:6438-39

Briton-Jones C, Lok IH, PM. Et al. Regulation of human oviductin mRNA expression in vivo. Fertility and Sterility 2001; 75: 942-946.

Figuroa-Damian R, Zesati RV. Demographic and clinical profile of human immunodeficiency virus-infected postpartum women who undergo sterilization. Contraception 2000; 62: 79-82

Habib A, Sharpe P, Anderson S, et al. Buscopan for the treatment of pain after laparoscopic sterilisation. Anaesthesia 2001; 56: 174-176.

Lammes FB. Spontaneous opening of the Filshie clip as a cause of sterilisation failure. BJOG: an International Journal of Obstetrics and gynaecology 2001; 108: 657-658.

Neil J.R., Hammond A.D., Noble A.D. et al. Late complications of sterilisation by laparoscopy and tubal ligation. A controlled study Lancet 2 (1975), pp 699-700

Peterson HB, Jeng G, Folger SG et al. The risk of Menstrual Abnormalities after Tubal Sterilisation. NEJM 2000 Dec;7(23)1681-87

Siegle JC, Cartmell LC, Rayburn WF. Microlaparoscopic technique for partial salpingectomy using bipolar electrocoagulation. Journal of Reproductive Medicine 2001; 46: 632-636.

Twigg J, Evans J. Spontaneous tubal re-canalisation: A late complication of falope ring sterilisation. Journal of Family

Rioux JE, Daris M. Female sterilization: an update. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 2001; 13: 377-381.

Sangi-Haghpeykar H, Horth F, Poindexter AI. Condom use among sterilized and nonsterilized hispanic women. Sexually Transmitted Diseases 2001; 28: 546-552

S.D.Hillis, Planning and Reproductive Health 2001; 27: 156-157.

Yadav R, Reddi R, Bupathy A. Fertility outcome after reversal of sterilisation. J Obstet Res Dec;24(6):393-400

Wilken-Jensen C. Sterilisation Ugeskr Læger 2001;163:4556-8

Gynækologiske guidelines

Mandlig sterilisation. Vasektomi.

Tilbage til Indholdsfortegnelse :

Forfatter: Steen Sørensenⁱ

Referent: Frank Vous Kristiansen

Det årlige antal af mænd der steriliseres i Danmark ligger generelt lidt højere end antallet af kvindelige sterilisationer. I 1999 steriliseredes 5766 mænd.

Vasektomi anses for et hurtigt og effektivt indgreb med få komplikationer. Ved ukompliceret indgreb er rekanaliserings risikoen under 1 % (1).

Mænd over 25 år kan få foretaget vasektomi. Der anmodes om sterilisation sædvanligvis via praktiserende læge. Patienten skriver under på, at han ønsker indgrebet, og at han orienteres om indgrebets effektivitet, komplikationer og at sandsynligheden for senere at omgøre indgrebet er ringe. Indgrebet foregår i lokal infiltrations anæstesi.

Vasektomi kan foregå enten med dobbeltsidig skrotal incision eller am Li med en lille, ikke sutur krævende incision i raphe scroti. Der fjernes ca 1,5 cm af ductus deferens. Materialet sendes til mikroskopi. Operationstiden er 20 – 30 minutter.

Indgrebet er effektivt idet 95 – 98 % opnår permanent sterilisation.

Der kan opstå komplikationer til indgrebet idet 38 – 86 % angiver operativt og postoperative smerter. Vedvarende smerter ses hos 8 – 33 %.

Hæmatomdannelse ses hos 5 – 31 %. Lokal infektion forekommer hos 1 – 18 %. Granulom dannelse ses hos 8 – 35 %.

Der er ingen association mellem vasektomi og 1) arteriosklerose, 2) testis- eller prostatacancer eller 3) impotens.

Indgrebet er først effektivt, når alle sædceller er udtømt fra sædvejene, dette tager op til 3 mdr. Derfor afleveres en sædprøve ca. 3 mdr. efter indgrebet. Der benyttes sædvanlig antikonception indtil svaret på sædprøven foreligger. Hvis der findes levende sædceller, afleveres en ny sædprøve efter yderligere 3 mdr. (2); viser denne også levende sædceller tilbydes patienten ny vasektomi i generel anæstesi.

Ventetiden på indgreb er generelt kort.

1) Nielsen MF, Sørensen VT, Sørensen S. Frekvensen af rekanalisering ved vasektomi. Ugeskr Læger 2002; 164: 2394 – 7.

2) Sundhedsstyrelsen. Kontrolundersøgelser efter sterilisation ved vasektomi. Ugeskr Læger 1982; 144:1056.

ⁱ Ad hoc medlem af DSOG's kontraceptionsgruppen, overlæge på urologisk afdeling, Fredericia Sygehus