

## Disposition til guidelines

### Titel

Parenteral hormonal kontraception – gestagenmetoder.

### Forfattere:

Forfatter: Kresten Rubeck Petersen

Referent: Lars Franch Andersen

### Korrespondance:

[krp@tdcadsl.dk](mailto:krp@tdcadsl.dk)

### Arbejdsgruppens medlemmer

Lars Franch Andersen

Marianne Bjerge

Anne Dreisler

Eva Dreisler

Peter Helm

Øjvind Lidegaard

Vibeke K. Lysdahl

Kresten Rubeck Petersen (tovholder)

Marie Storkholm

Steen Walther

### Status

Første udkast: Juni 2009

Diskuteret på Hindsgavl dato: September 2009

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato: 2012

Nuværende guideline erstatter tidligere guideline om samme emne fra 2003

### Indledning:

#### Baggrund:

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 en øget anvendelse af disse kontraceptionsformer kan derfor forventes at medvirke til at reducere antallet af uønskede graviditeter..

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 (Mirena®, der omtales i et separat afsnit)

## Gestagen implantat (Implanon®).

### Resumé af evidens

- Er det hidtil mest effektive reversible kontraceptionsmiddel med Pearl index under 0,5 (Ib).
- Den kontraceptive effekt er knyttet til ovulationshæmning, og blødningsmønsteret er derfor uforudsigeligt. Op til 40% udvikler amenore i løbet af det første år (IIa)
- Har gunstig effekt på dysmenore og cyklusrelaterede smertetilstande (IV)
- Ikke-blødnings relaterede bivirkninger er årsag til ophør hos ca 7 % indenfor 2 år.

Den gennemsnitlige kropsvægt er uændret, men vægtøgning > 10% af udgangsværdien kan ses hos op til 20% efter 2 år. (IIa)

Der foreligger ikke data, der tyder på, at metoden medfører øget risiko for tromboseudvikling

Metoden synes ikke at påvirke knoglesystemet vurderet ud fra Bone Mineral Density (II)

Metoden kan have nedsat sikkerhed hos kvinder, der tager medikamina, der inducerer leverenzymmer (f.eks. rifampicin og visse antiepileptika) (4)

### Resumé af kliniske rekommandationer

	Styrke af evidens
Metoden er velegnet til kvinder, der ønsker meget sikker kontraception og kvinder med dårlig compliance overfor andre metoder	B
Det er afgørende, at kvinden er informeret om og kan acceptere risikoen for ændringer i blødningsmønsteret, herunder amenore	B
Metoden kan anvendes hos kvinder med risikofaktorer for trombose	D
Bør ikke anvendes af kvinder med aktuel trombose, leverlidelse og kvinder, der behandles med leverenzyminducerende medikamina	D
Metoden har positiv effekt på dysmenore samt endometrioserelaterede smerter	B
Implantatet bør kun lægges op af læger, der har gennemgået særlig instruktion	D

## Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato:

**Juni 2009**

## Appendiks:

### Baggrund

Gestagenimplantatet (Implanon<sup>®</sup>) består af en 4 cm lang og 2 mm tyk stav af etylenvinylacetat, der placeres subdermalt 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 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 fra første 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 ved andre systemiske gestagenafhængige kontraceptionsformer.

### Anvendelse

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

Metoden kan anvendes af ammende kvinder og af kvinder med disposition til trombose, herunder kvinder med diabetes type 1 og 2 uden vaskulære komplikationer, men det anbefales at ophøre, hvis der opstår trombose under behandlingen, eller hvis kvinden har multiple risikofaktorer for arteriel trombose. Endvidere frarådes metoden hos kvinder med uforklaret vaginalblødning, mammacancer og leverlidelser, samt hos kvinder, der indtager medicin (f.eks. rifampicin, og carbamazepin), der inducerer de leverenzymmer, der medvirker til nedbrydningen af gestagener (2,3).

Metoden synes ikke at påvirke knoglesystemet vurderet ud fra målinger af Bone Mineral Density (3).

## Effektivitet

Blandt de reversible kontractionsformer giver gestagenimplantater den højeste beskyttelse mod graviditet. En række studier viser Pearl indices på 0 og i de 11 undersøgelser, der lå til grund for FDA godkendelsen af Implanon i 2006, opstod der ingen graviditeter med implantatet in situ. Der opstod i alt 6 graviditeter indenfor de første 14 dage efter fjernelse, og når disse medregnes som metodefejl - som det kræves af FDA - fås et PI 0,27 og 0,30 for hhv 1. og 2. År (6).

I en australsk post-marketing undersøgelse af registrerede graviditeter i forbindelse med brug af Implanon fandtes 1,07 graviditeter pr. 1000 insertioner, når materialet blev "renset" for kvinder, der var gravide på indsættelsestidspunktet og tilfælde, hvor der var sket fejl i forbindelse med indsættelsen (7). Blandt de kvinder, der oplevede metodesvigt, var ca 25 % i behandling med medicin, der øger omsætningen af gestagener.

## Bivirkninger ved gestagenimplantatet

Ulemperne består primært i blødningsuregelmæssigheder, der skyldes, at metoden inducerer anovulation, uden at cyklusregulationen kompenseres, som det sker under anvendelse af kombinationsmetoderne. Angivelserne af blødningsforstyrrelserne varierer i de enkelte studier, men efter 1 år kan op til 40% af kvinderne blive amenoriske og 30 % opleve oligomenore, mens en mindre del oplever hyppigere eller længerevarende blødningsperiodoer. Blødningsproblemer er den hyppigste årsag til ophør (op til 15% pr. år) (1,5,6,8).

Gestagenbetingede gener i form af vægtstigning, brystspænding og acne er den primære årsag til ophør hos ca 7% (5,6,8) (IIa). Den gennemsnitlige vægtøgning over 2 år er på linie med den, der ses hos Cu-IUD-brugere (2.6% af udgangsværdien), men betydende vægtstigning (>10% af udgangsværdien) er beskrevet hos 20% (9) (IIa). Der foreligger ikke systematiske undersøgelser, der belyser om nogle kvinder er særligt udsatte for disse ikke-blødningsrelaterede bivirkninger, men hvis kvinden tidligere har haft lignede bivirkninger i forbindelse med hormonal kontraktion, kan man evt. forsøge 2-3 måneders behandling med peroral kontractionspræparat, der udelukkende indeholder desogestrel (Cerazette<sup>®</sup>) 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 har positiv effekt på dysmenore samt endometrioserelaterede smerter (IIb) (5,8,10). Der foreligger ikke undersøgelser, der belyser metodens betydning for senere cancerudvikling.

## Særlige forhold i forbindelse med indsætning og fjernelse:

Implantatet bør kun lægges op af læger, der har modtaget instruktion heri. Producenten (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 kvinden og lægen. Hvis det ikke er tilfældet, må man være opmærksom på, at obturatoren i indføringskanylen og selve implantatet har samme farve, hvilket kan give anledning til, at disse to elementer forveksles, således at implantatet forbliver i indføringskanylen. 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 lokalisering 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, bør der forud for forsøg på fjernelse primært foretages UL-scanning med højfrekvent transducer (10-15 MHz), sekundært MR-scanning. I særlige tilfælde kan det være nødvendigt

at bekræfte tilstedeværelsen af implantatet ved måling af etonorgestrelindhold i plasma, da dette hormon ikke forekommer naturligt (11)

## Referencer:

- 1) Croxatto HB, Mäkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-97S
- 2) Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee, Peterson HB. Medical eligibility for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined vaginal hormonal ring and the etonogestrel implant. *Contraception* 2006;73:134-44.
- 3) WHO. Medical eligibility for contraceptive use. 3th ed. 2004 .  
[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9241562668index/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9241562668index/en/index.html)
- 4) Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, et al. Bone mineral density during long-term use of the progestogen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod.* 2000;15:118–122.
- 5) Hohmann H, Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:907-17.
- 6) Darney P, Patel A, Rosen K et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91:1646-53
- 7) Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception.* 2005; 71:306–308.
- 8) Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of ImplanonR. *Contraception* 1998;58:99S-107S.
- 9) Urbancsek J. An integrated analysis of non-menstrual adverse events with. Implanon® . *Contraception* 1998;58:109S-115S.
- 10) Walch K Unfried G, Huber et al. Implanon® versus medroxyprogesteron acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception* 2009;79:29-34
- 11) Shulman LP, Gabriel H. Management and localization strategies for the nonpalpable Implanon rod. *Contraception* 2006;73:325-30

## Intramuskulært depot-gestagen (Depo-provera®).

### Resumé af evidens

Metoden yder meget stor sikkerhed mod graviditet med et Pearl index under 1,0 (1b)

Den kontrceptive effekt er knyttet til ovulationshæmning, og blødningsmønsteret er derfor uforudsigeligt. Op til 50% udvikler amenoré i løbet af det første år, og efter 5 års brug har op til 80% amenoré (IIa).

Vægtstigning er en af de hyppigste årsager til ophør; kvinder, der i forvejen er overvægtige, synes at være mest disponerede (IIb)

Metoden kan påvirke knoglesystemet vurderet ud fra et fald i Bone Mineral Density (IIb). Faldet synes at være reversibelt, og der er ingen rapporter om øget frakturhyppighed under eller efter brug.

Ovariefunktionen er påvirket i længere tid efter ophør, og opnåelse af graviditet kan være forsinket i op til 9 måneder (IIb).

Metodens effektivitet påvirkes ikke af enzyminducerende farmaka (III)

### Resumé af kliniske rekommandationer

	Styrke af evidens
Metoden er velegnet til kvinder, der ønsker meget sikker kontrception og kvinder med dårlig compliance overfor andre metoder	B
Det er afgørende, at kvinden er informeret om og kan acceptere risikoen for ændringer i blødningsmønsteret, herunder amenoré, samt forsinkelse i opnåelse af graviditet efter ophør	B
Metoden kan anvendes hos kvinder med risikofaktorer for venøs trombose	D
Metoden bør undgås ved multiple risikofaktorer for arteriel trombose	D
Bør ikke anvendes af kvinder med aktuel trombose eller leverlidelse (d)	D
Den mulige risiko for påvirkning af Bone Mineral Density bør inddrages i vurderingen af behandlingsindikation hos den enkelte kvinde	D
Metoden har positiv effekt på dysmenoré samt endometrioserelaterede smerter	B

### Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: Pub-med, afsluttet juni 2009

## Appendiks:

### Baggrund

Der findes aktuelt kun et præparat tilgængeligt i Danmark (Depo-Provera®). Det indeholder 150 mg af det progesteronderiverede gestagen medroxyprogesteronacetat og administreres som 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 er den samme som beskrevet for gestagenimplantatet, og effektiviteten er på linie hermed (1). Forekomsten af gestagenbetingede bivirkninger og ændringer i menstruationscyklus synes imidlertid at være mere udtalte end ved brug af implantatet. Således angives det i ældre undersøgelser, at op mod 50% udvikler amenoré efter det første års brug, og at op til 80% har amenoré efter 5 års brug (2). Herudover er virkningsvarigheden mere uforudsigelig, idet der ikke kan forventes konception de første ni måneder efter sidste injektion (3).

Vægtstigning under Depo-Provera behandling udviser betydelige variationer og angives at være årsag til ophør hos op til 40% indenfor det første år. Der synes at være en vis racemæssig variation, og kvinder, der i forvejen er overvægtige, synes særligt disponerede (1, 4).

Metoden kan anvendes af ammende kvinder og af kvinder med disposition til trombose, herunder kvinder med diabetes type 1 og 2 uden vaskulære komplikationer, men det anbefales at ophøre, hvis der opstår trombose under behandlingen eller hvis kvinden har multiple risikofaktorer for arteriel trombose. Endvidere frarådes metoden hos kvinder med uforklaret vaginalblødning, mamma-cancer og leverlidelser (5,6). Plasmakoncentrationen af MPA synes at være tilstrækkelig høj til at kunne sikre tilstrækkelig kontraceptiv sikkerhed også ved anvendelse af enzyminducerende medikamina (1,5).

Metoden har positiv effekt på dysmenoré samt endometrioserelaterede smerter (IIb) (1,7).

Tidligere rapporter om øget risiko for mamma-cancer har ikke kunnet bekræftes i nyere undersøgelser, og risikoen for endometriecancer synes at være reduceret i mindst samme omfang som ved kombinations-p-piller (III) (1)

### Virkning på knoglesystemet.

Suppressionen af den endogene østrogenproduktion under behandling med Depo-Provera er tilstrækkelig effektiv til at forårsage øget knogleresorbtion, og rapporter om nedsat Bone Mineral density (BMD) blandt brugere fik i 2004 FDA til at udsende en advarsel om, at metoden kun skulle anvendes ud over to år, hvis andre metoder ikke var tilrådelige ("advisable").

Effekten synes imidlertid at være fuldt reversibel. Der er ikke dokumenteret nedsat BMD hos postmenopausale kvinder efter lang tids (median 9,5 års) brug, og der er ikke påvist øget risiko for frakturer blandt aktuelle eller tidligere brugere af metoden (1,6,8). På den baggrund har ACOG og Society of Adolescent Medicine anbefalet, at knogleaspektet inddrages på lige fod med andre forhold i vurderingen af, om den enkelte kvinde skal starte eller fortsætte med metoden. Den anvendes i USA hos 5-6 % af fertile kvinder (1) og anses for at være en vigtig del af indsatsen for at begrænse antallet af ikke-planlagte graviditeter, der – som alle graviditeter – medfører et fald i BMD, der er på linje med det, der ses under anvendelse af Depo-Provera (6,9).

## Referencer:

- 1) Haider S, Darney PD. Injectable contraception. Clin Obstet Gynecol 2007;50:898-906
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Bonny AE Harkness LS Cromer BA. Depot Medroxyprogesterone Acetate: Implications for Weight Status and Bone Mineral Density in the Adolescent Female. Adolesc Med Clin 2005;16:569.
- 5) WHO. Medical eligibility for contraceptive use. 3th ed. 2004  
[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9241562668index/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9241562668index/en/index.html)
- 6) ACOG Practice Bulletin: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. Obstet Gynecol 2006;107:1453-72
- 7) Walch K Unfried G, Huber et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. Contraception 2009;79:29-34
- 8) Sanches L, Marchi NM, Castro S. et al. Forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate. Contraception 2008;78:365-69.
- 9) Cromer BA, Scoles, Dreneson A et al. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents – the black box warning: a Position Paper of the Society of Adolescent Medicine. Adolesc Health 2006;39:296-301.