

Akut preventivmedel

Emergency Contraception



Kristina Gemzell Danielsson,
Kvinnokliniken/ WHO center
Karolinska Sjukhuset/ Institutet



Disclosures of Financial Relationships

Gemzell-Danielsson has received honorarium as an advisory board member and/or invited speaker at Merck (MSD), Bayer, Exelgyn, Actavis, Gedeon Richter, Mithra, Exeltis, Natural Cycles, NetdoctorPro, and HRA-Pharma

Akutpreventivmedel

Används **efter** oskyddat samlag för att **förhindra** oönskad graviditet

Ska erbjudas kvinnor som inte vill bli gravida:

> Vid oskyddat samlag när som helst under menscykeln

➤ Från d 21 d postpartum

➤ Från d 7d efter en abort

”the woman ought, in the moment during coitus when the man ejaculates his sperm, to hold her breath, draw her body back a little so that the semen cannot penetrate into the os uteri, then immediately get up and sit down with bent knees, and in this position, provoke sneezes. She should then wipe out the vagina carefully or drink cold water in addition”

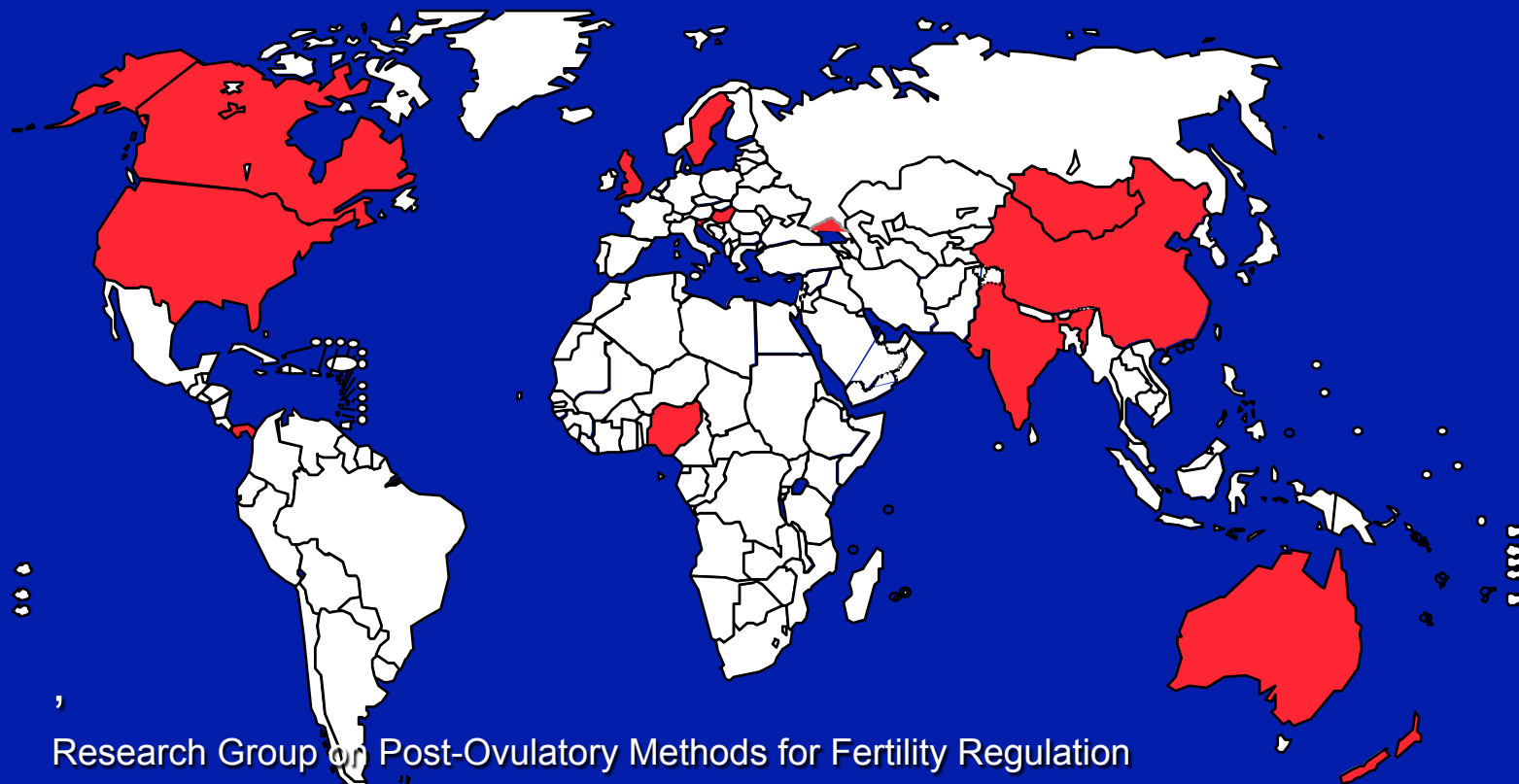
Soranos of Ephesus 98-138 A.D

Tillgängliga metoder

- “Yuzpe” metoden:
0.1mg etinylestradiol + 0.5 mg levonorgestrel.
Upprepas efter 12 h.
- Levonorgestrel:
1.5 mg LNG. (0.75 mg x 2)
- Progesteronreceptor modulerare ellaOne,
(mifepristone)
- IUD (Cu)
säker, effektiv (99%), logistik, utbildad personal

Levonorgestrel vs the Yuzpe regimen for emergency contraception

Multicentre (21 centres, 14 countries), Double-blind, RCT



Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation
UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development
and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization

K Gemzell Danielsson

"Emergency Contraception"

LNG versus Yuzpe

- LNG är mer effektiv än Yuzpe regimen.
- LNG har färre biverkningar
- Med båda alternativen är tidig behandling mer effektivt

Lancet 1998

Akutpreventivpiller i Sverige

- Norlevo[®](Nycomed) Maj 2000
- Receptfritt (OTC) sedan April 2001
- Gratis på ungdomsmottagningar
- Postinor[®](Schering AG) Maj 2003
- Levonorgestrel 1.5 mg singeldos
- 2009 ellaOne (30mg UPA (ulipristal acetate))
- 2011 Barnmorskors förskrivningsrätt av ellaOne
- 2014, nov. EMA rekommendation; ellaOne, OTC
- 2015 EMA godkänner UPA, Sverige; OTC april-15

Akutpreventivmedel

- Efter hur långt tid efter ett oskyddat samlag är akutpreventivmedel effektiva?
- Kopparspiral?
- Norlevo?
- ellaOne?

Kopparspiral

- Kan sättas in upp till 120 timmar efter oskyddat samlag
- ELLER
- (5 dagar efter ägglossning)

Levonorgestrel-EC

- Studerat upp till 120h
- Registrerat för 72h,
- Ej effektivt efter 96 timmar,
- Effektiviteten avtar
- Kan ges om samlag också skett tidigare i cykeln
(skadar ej en ev graviditet)

ellaOne

- Effektivt upp till 120 h efter oskyddat samlag
- PRM = progesteron receptor modulerare
- innehåller UPA som binder till progesteronreceptorn
- Kan ges om samlag också skett tidigare i cykeln
(skadar ej en ev. graviditet)

Finns det kontraindikationer?

Kopparspiral

- Kontraindikationer - som för reguljär användning
- Obs! kan användas vid våldtäkt etc etc

Levonorgestrel

- Överkänslighet
- Graviditet

ellaOne

- Överkänslighet
- Graviditet
- UPA-EC is not suitable for use by women who have severe asthma controlled by oral glucocorticoids.
- Obs! Interaktion med gestagen

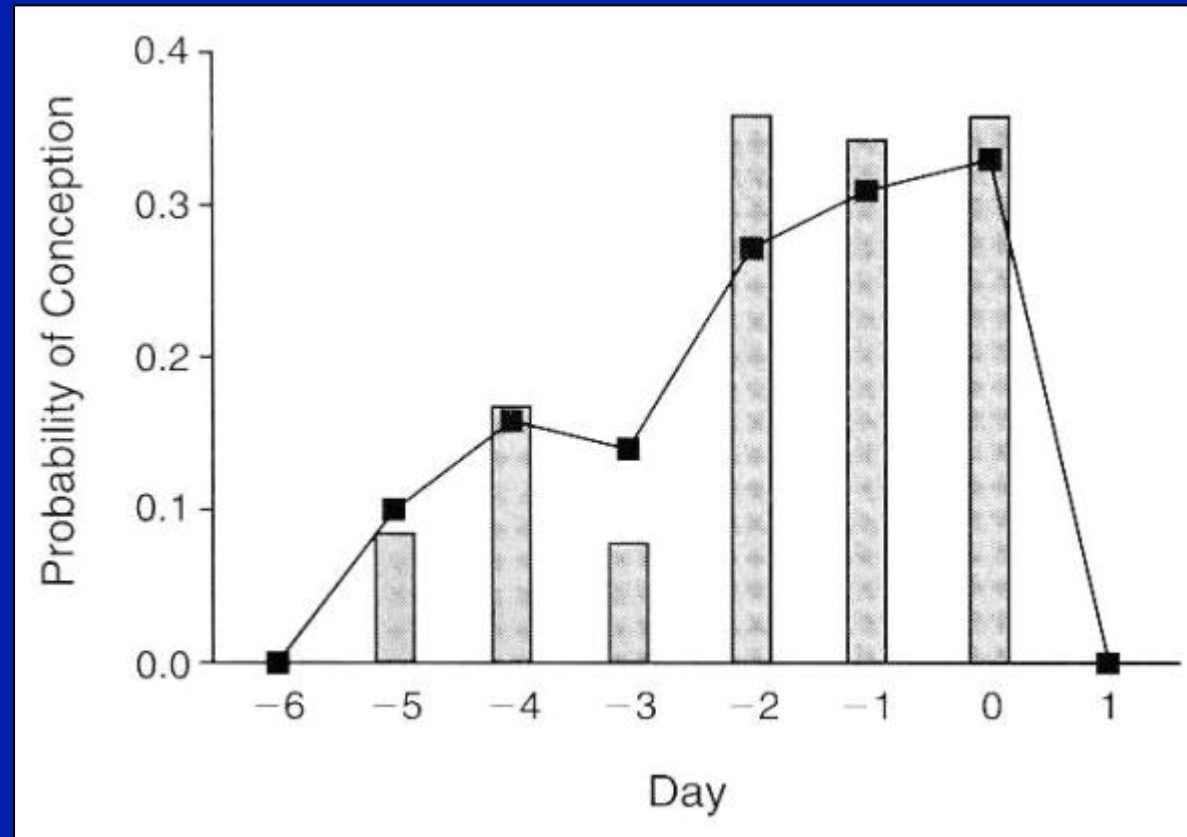
Vad gäller vid amning?

- Cu-IUD: breastfeeding women have a significantly increased risk of uterine perforation during insertion of intrauterine contraception.
 - UPA label: pumpa och släng i 1v
 - MEN mifepriston (högre dos, liknande molekyl, kontraindicerar inte amning)
-

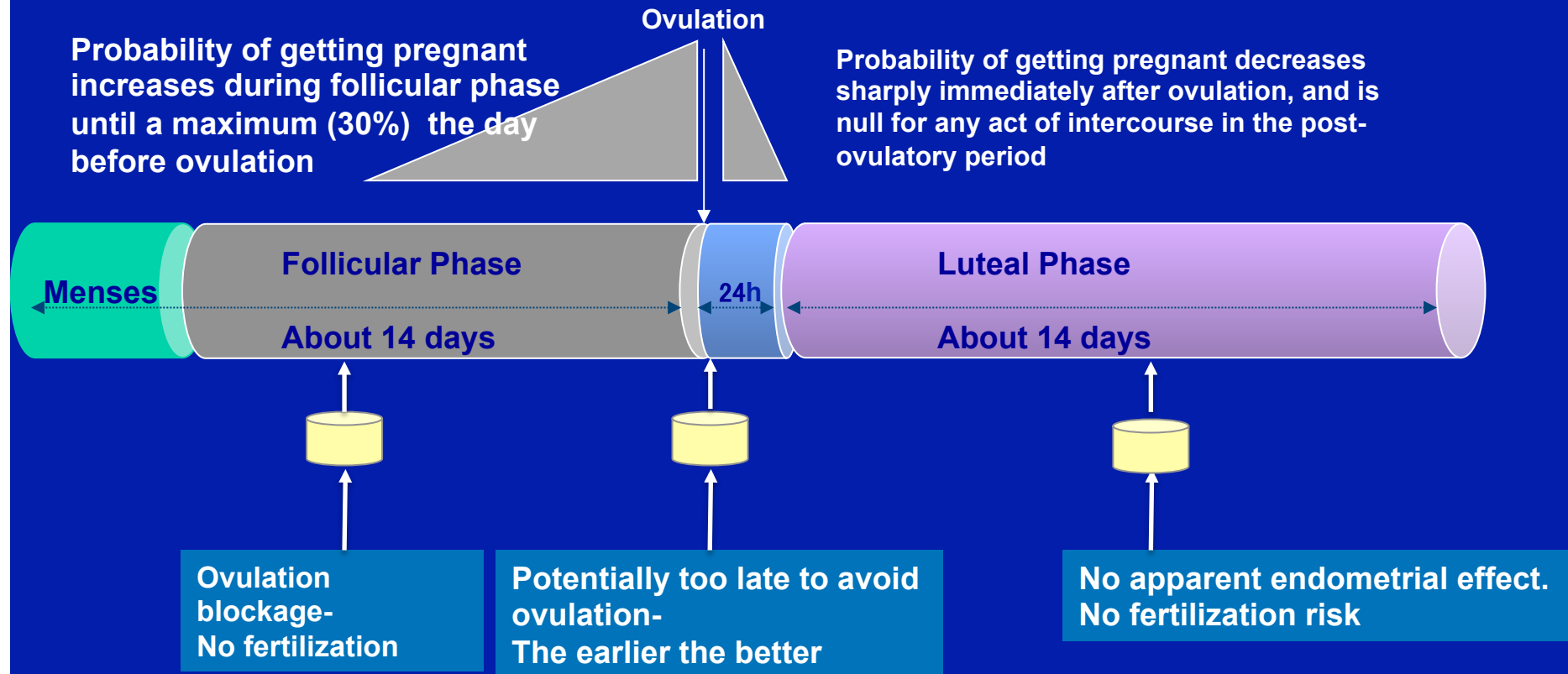
Hur fungerar akutpreventivmedel?

Probability of conception in relation to the day of ovulation

(Wilcox AJ et al New England J. Medicine 1995)



EC Verkningsmekanismer



Croxatto et al., 2009

K Gemzell Danielsson

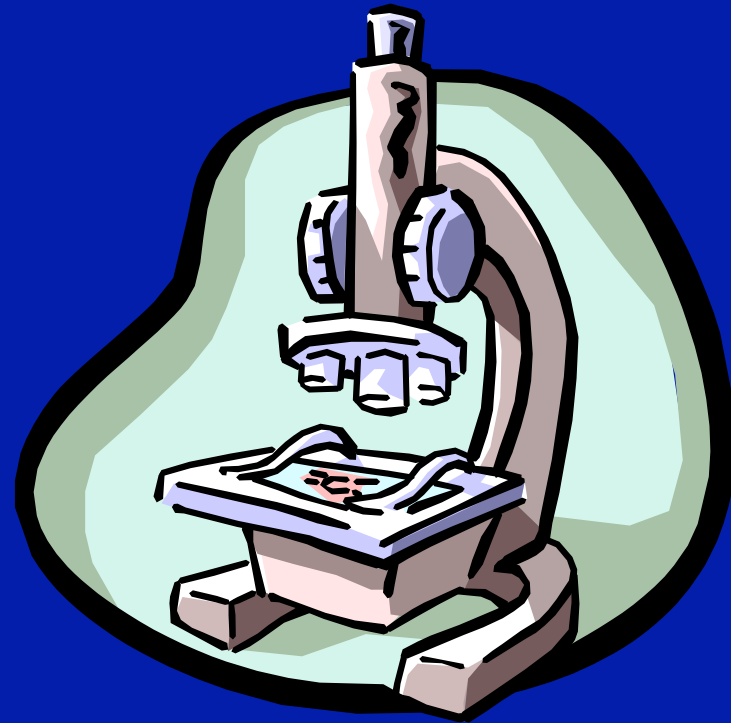
Verkningsmekanismer

Vilken är den huvudsakliga verkningsmekanismen för akut p-piller?

- Spermietransport
 - Follikeltillväxt
 - Ovulation
 - Fertilisering
 - Tubartransport
 - Implantation
 - Corpus luteum
-

Spermiens väg mot målet

- 90 sek endocervix
- 5 min äggledare



Effekter av LNG på ovulationen

- Hämning av LH peak
- Varierande effekt:
 - Fördröjd follikel utveckling, ovulation
 - Hämmad ovulation
 - Persisterande follikel, ingen ovulation
- LNG: ingen effekt om LH börjat stiga
- Ingen effekt på endometriet

Marions et al. 2002

LNG efter ovulation

Effekt på endometriet

- Cykellängd opåverkad
- Hormonnivåer opåverkade
- Endometrieutveckling opåverkad

Marions et al. 2001

Ulipristal

Effekt på ovulation och endometriet

- Follikel- och Ovulationshämning
- Effekt även efter det att LH börjat stiga
- Cykellängd opåverkad
- Endometrieutveckling opåverkad

HRA-Pharma

K Gemzell Danielsson

Verkningsmekanism

- Akutpreventivpiller verkar främst genom att hämma eller förskjuta ovulationen
- Akutpreventivpiller påverkar inte endometriet eller implantationen
- Akutpreventivpiller kan inte avbryta eller skada en graviditet
- Akutpreventivmedel är inte ett abortmedel

Levonorgestrel eller ellaOne?

- Vilket är mest effektivt?

Effektivitetsberäkning

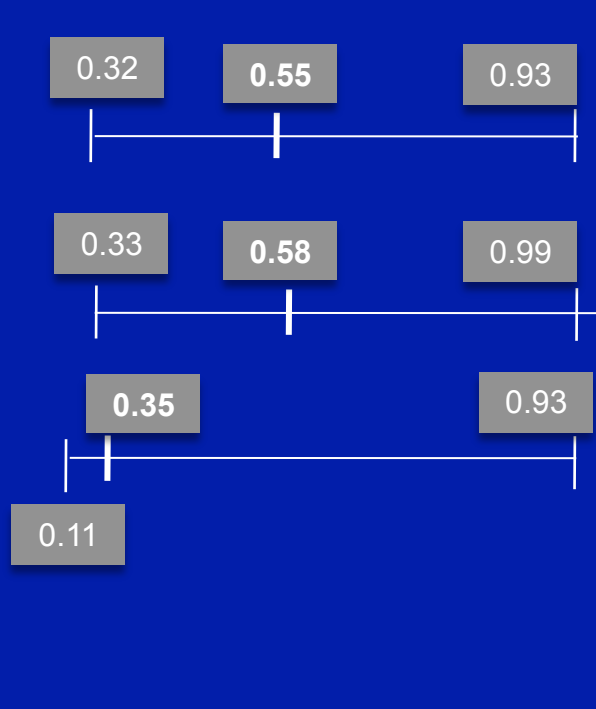
- Effektiviteten kan inte jämföras med reguljära preventivmedel (PI)
- Flera osäkerhetsfaktorer, antal samlag, cykeldag, fertilitet etc.
- Oskyddade samlag kan ske när som helst under menscykeln. Graviditetsrisken efter ett oskyddat samlag okänd
- "Window of fertility" 6 dagar:
5d innan ovulation till 24h efter ovulation (Wilcox)
- "Säkra perioder" finns inte!

Metaanalys LNG vs. UPA

Effektivitet beroende på tid från oskyddat samlag till behandling

Effektivitet och tidsintervall

Odds ratio (UPA/LNG) och 95% CI



Meta analysis
(0-120hrs)
n = 3 445

Meta analysis
(0-72hrs)
n = 3 228

Meta analysis
(0-24hrs)
n = 1 180

Akut p-piller och vikt

Läkemedelsverket ändrade (efter ansökan från HRA-Pharma) rekommendation till:

LNG avtagande effektivitet vid vikt över 75 kg, ingen effekt vid vikt >80 kg

Kraftiga protester →

Metaanalys av 3 RCT WHO studier;

Ingen minskad effekt av LNG-EC beroende på vikt ??

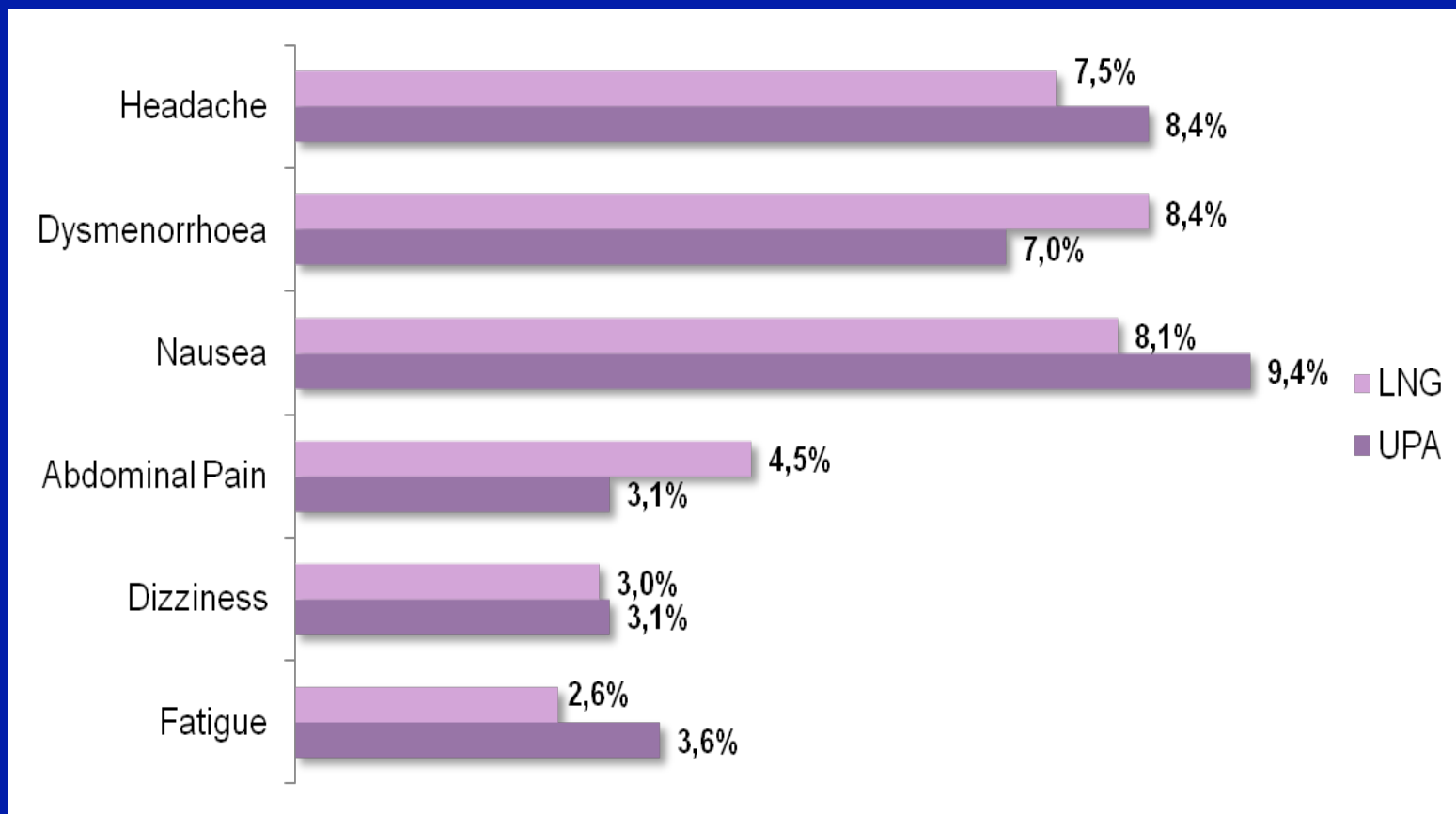
EMA; Ingen restriktion av LNG-EC beroende på vikt/BMI

Faktorer som påverkar effektiviteten

- Tidsintervallet sex-till- EC
- WHO 1998; Högre effektivitet med kortare intervall
- Ingen tydlig association mellan BMI/vikt och effektivitet för LNG-EC (EMA 2014)
- Sex vid tidpunkten för peak fertility
- Upprepade oskyddade samlag efter EC

Safety & tolerability

Liknande biverkningar till UPA och LNG



Spiral (IUD) som akutpreventivmedel

- Hög effektivitet
- Långsiktig preventivmedels metod
- Kan användas upp till 120 tim efter coitus
- Ej ökad risk för bieffekter el utstötning
- Logistik, tränad personal, kontraindikationer

IUD-verkningsmekanismer

- Hämning av den sekretoriska omvandlingen av endometriet - främmande kropp
- Koppars påverkan på endometriet
- Embryotoxisk effekt av koppar

Interaktioner

- Vid användning av enzyminducerande läkemedel-kan effektivitet av UPA-EC och LNG-EC påverkas (reduceras).
- Cu-IUD skall om möjligt erbjudas!.
- Dubbeldos dvs 3mg dos LNG kan övervägas (LV)
- MEN “women should be informed that the effectiveness of this regimen is unknown” (RCOG).

Interaktioner

- Effektivitet av UPA-EC kan påverkas (reduceras) av läkemedel/preparat som höjer gastric pH.
- Effektivitet av UPA-EC kan påverkas (reduceras) vid användning av gestagen;
 - **7 dagar innan och inom**
 - **5 dagar efter UPA-EC.**

Akutpreventivmedel

Kan behandlingen upprepas under samma menscykel?

Akutpreventivmedel

- Levonorgestrel eller ellaOne
- Upprepad behandling vb.
- Men ökad risk för oregelbundna blödningar
- Mindre effektivt än reguljära preventivmetoder
- ECPs behöver inte tas mer än en gång per 24h.
Även om oskyddat sex x flera inom denna tidsram.

Tänk på att....

- Om UPA-EC använts i samma cykel – LNG-EC ska ej tas under de kommande 5 dagarna!
- LNG-EC tidigare cykeln; LNG-EC kan upprepas.
- Om LNG-EC använts i samma cykel - UPA-EC ska ej tas under de kommande 7 dagarna!

Vad gäller vid QuickStart?

Start av reguljär preventivmetod

Obs risk för graviditet vid uppskjuten ovulation och fortsatta oskyddade samlag

UPA

Vid start av hormonell metod:

Vänta 5d efter UPA (eller det oskyddade samlaget)

Använd barriärskydd under dessa dagar och därefter fram till att den påbörjade metoden blir effektiv 7d (9d Qlaira)

Effektiviteten av hormonell metod påverkas inte

LNG

Quickstart av hormonell metod

Barriärmetod fram till att preventivmetoden blir effektiv. 7d



Konklusion

- Akut preventivpiller verkar främst genom att hämma eller förskjuta ovulationen
- Akut preventivpiller är inte ett abortmedel
- Akut preventivmedel med LNG är mest effektivt ju tidigare efter samlaget det ges medan ellaOne är lika effektivt upp till 120 h efter samlaget
- Ingen ökad risk för ektopisk graviditet

Aktuella rekommendationer

- Kopparspiral, ellaOne eller levonorgestrel 1.5 mg, så snart som möjligt eller inom (72)120 h
- Akut p-piller Kan upprepas i samma cykel men risken för oregelbundna blödningar ökar
- Inga egentliga kontraindikationer för hormonell metod (graviditet, överkänslighet) avbryter inte graviditet
- Preventivmedelsrådgivning
- Interaktion!
- Back up 7 d. när reguljär prev metod påbörjas