



**Karolinska
Institutet**

Hormonell antikonception – gestagena metoder

Lena Marions Docent Överläkare
Karolinska Institutet Södersjukhuset
Lena.marions@ki.se

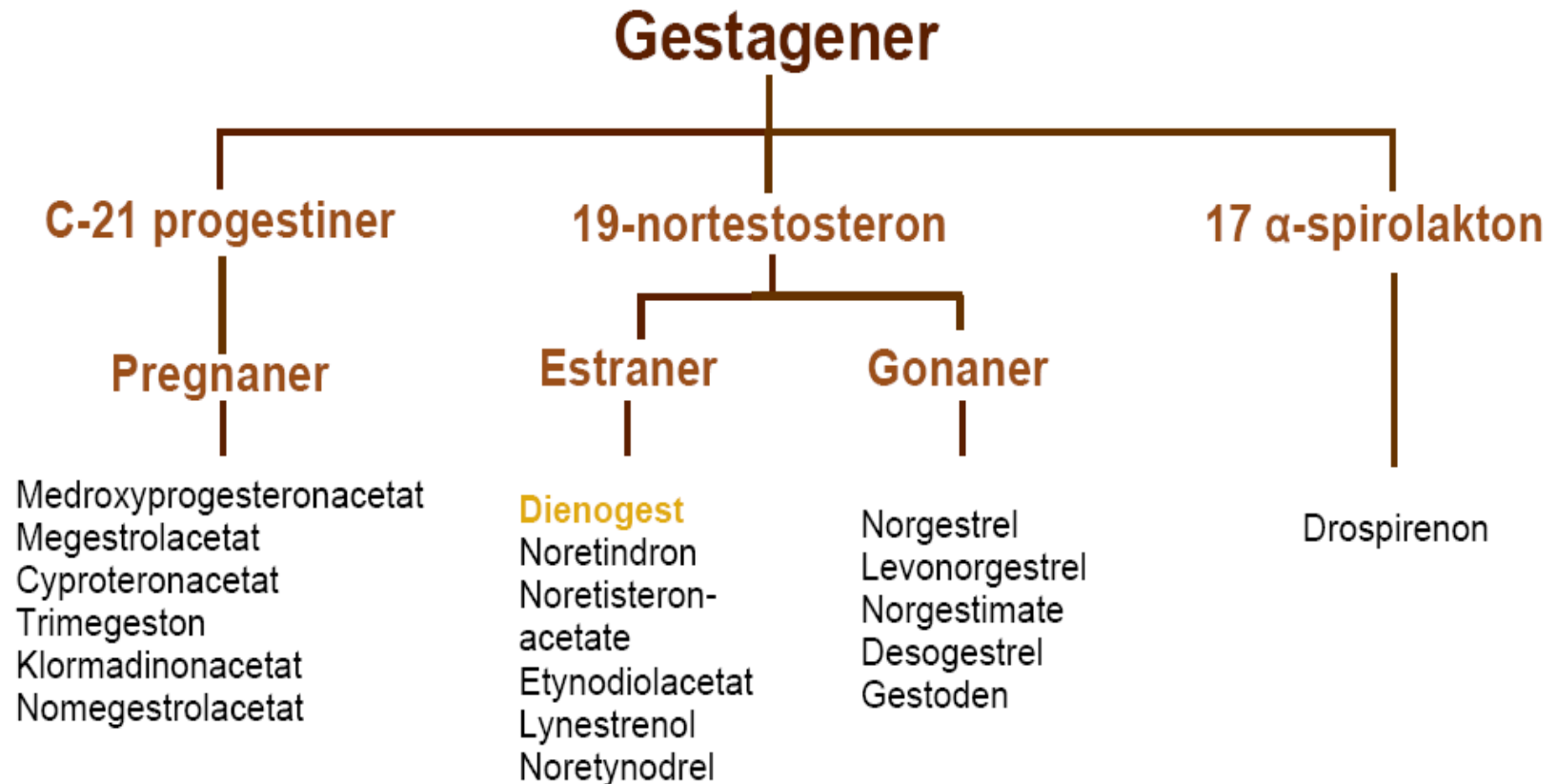
Hormonella preventivmedel

- Kombinerade metoder (piller, plåster, vaginal ring)
- Gestagena metoder (piller, implantat, spiral, injektion)

Typ av gestagen – steroider med progesteron liknande effekter

- Strukturellt utvecklade från progesteron, testosteron eller spironolakton
- Binder till PR, kan också interagera med AR, ER, GR, MR
- Agonistiska eller antagonistiska effekter
- Nya gestagener binder mer specifikt till PR –

Klassificering av syntetiska gestagener



Exempel på ”nya” gestagener

- Dienogest
- Nomegestrol acetat
- Drospirenon

Gestagener

- Hämmar ovulationen
- Påverkar cervixsekretet

Gestagen har den kontraceptiva effekten, östrogen den kosmetiska!

Historik

- 1672 Corpus luteum beskrivs
- 1850 Corpus luteum skyddar mot graviditet
- 1929 Progesteron visar sig hämma ovulationen
- 1933 Progesteron isoleras
- 1934 strukturformeln bestäms
- 1951 Norethindrone syntetiseras (NET)

Utveckling av ovulationshämning

- Corpus luteum skyddar mot graviditet genom progesteron

- 1mg progesteron = 2500 grisar



- Carl Djerassi och medarbetare framställde första syntetiska progesteronet (noretisteron) 1951

Fördelar

- Kan användas av kvinnor med kontraindikationer mot kombinerade metoder
- Finns nya långverkande metoder

Nackdelar

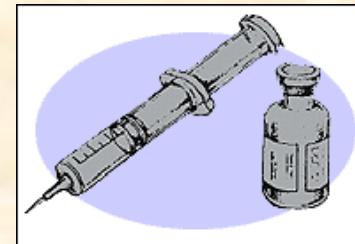
- Blödningsproblem vanligt
- Minipiller måste tas regelbundet, kort ”glömske period” – på väg ut ur marknaden
- Högdos gestagen- p-spruta negativ effekt på benmassa

Vanliga gestagena biverkningar

- Androgena: acne hirsutism
- Blödningsrubbnings
- Bröstspänningar
- Humörförändringar

Gestagena metoder

- Lågdos gestagen
minipiller, hormonspiraler
- Mellandos gestagen
Stavar Nexplanon
(etonorgestrel)
Mellanpiller (desogestrel 75
ug)
- Högdos gestagen
P-spruta Depo-Provera



Gestagena effekten och eventuella sidoeffekter beror på

- Typ av gestagen
- Dos av gestagen
- Administrationsväg

Lågdoserande gestagener

- Hämmar endometriet (proliferation, sekretion, receptorttryck)
- Påverkar cervix sekretet (ogenomträngligt för spermier, sker tidigast 9 timmar efter intag)
- Hämmar inte alltid ovulationen
- Påverkar inte hypofys-hypothalamus
- Mini-piller, hormonspiraler

Minipiller

- Kräver dagligt intag
- "Amningspiller"
- Lämpligt alternativ till kvinnor med låg risk för graviditet
- Amenorre < 10%
- 35-45% normal ovarial funktion
- 15-25% helt hämmade
- Ingår ej i högkostnadsskyddet

Mellanpiller (DSG)

- Hämmar ovulation hos 97%*
- Endometrie proliferationen hämmas
- Vanligt med blödningsproblem framför allt initialt
- Amenorre 22-40%

*Rice et al Hum Repr 1999

Implantat, P-stav

- Gestageninnehållande subcutana inlägg
- En (eller två) stav(ar)
- 3(eller 5) års effektivitet
- Compliance
- Blödningsproblem, amenorre (22-40%)



Implantat

- Norplant Sverige 1985 – 6 stavar med LNG för 5 år – avregistrerat
- Jadelle – 2 stavar LNG – 5 år –avregistrerat i Sverige 2010
- Implanon – 1 stav ENG – 3 år – avregistrerat 2010
- Nexplanon – förbättrad Implanon – registrerat 2010

Nexplanon*

- Etonogestrel - ENG
- Ovulationshämmande plasma nivåer efter 8 timmar
- 60 ug/dag i 3 mån
- 30 ug/dag därefter
- *Röntgentätt material
- *Säkrare införare

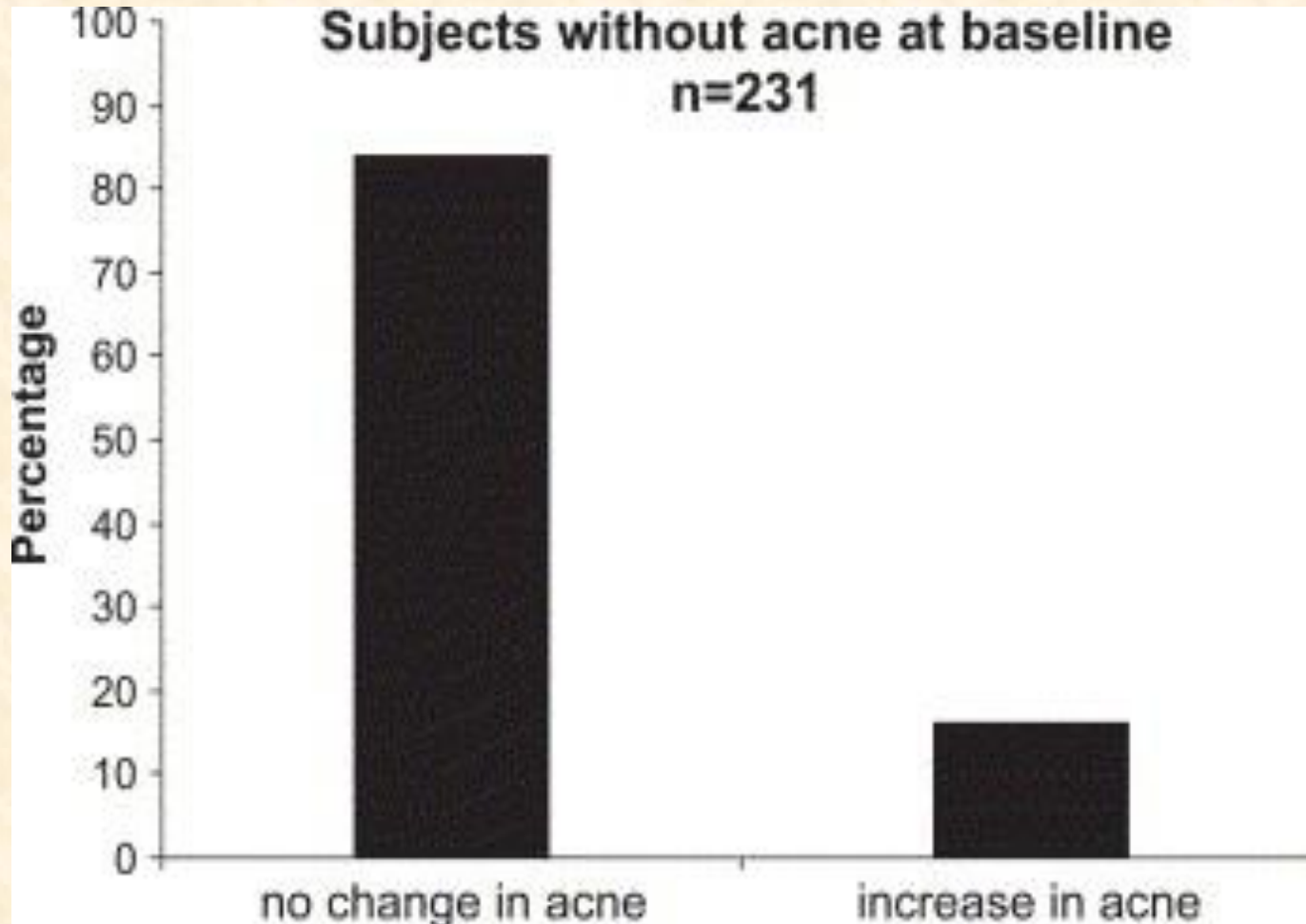
25-30ug/d ENG krävs för ovulation inhibition**

** Diaz et al 1991, Olsson et al 1990

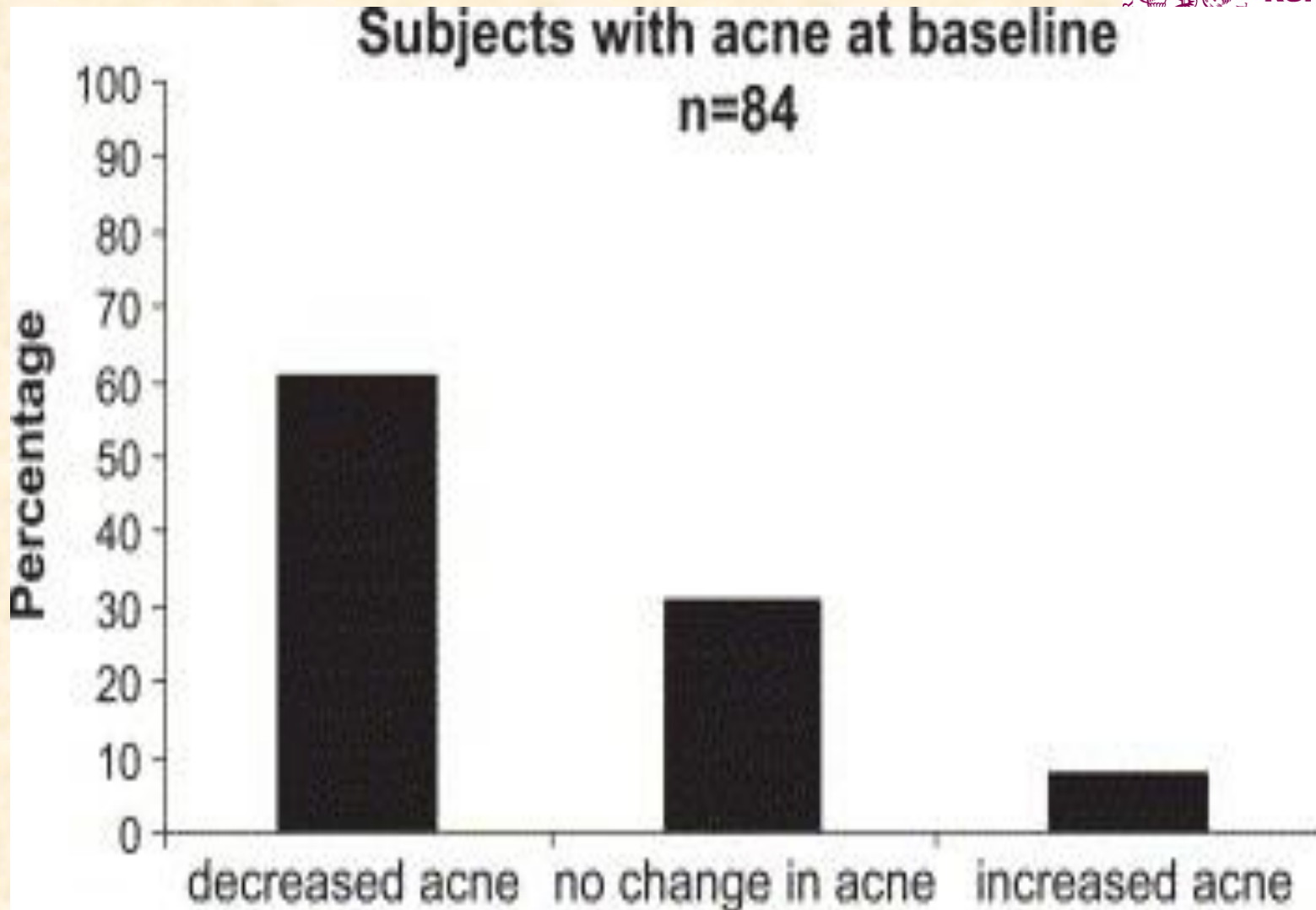
Fördelar implantat

- Långverkande metod
- Effektiv
- God compliance
- Lätt att applicera – extrahera
- Blödningpåverkan – 20% amenorre

<http://www.msdkvinnohalsa.se/filmer/nexplanon/>

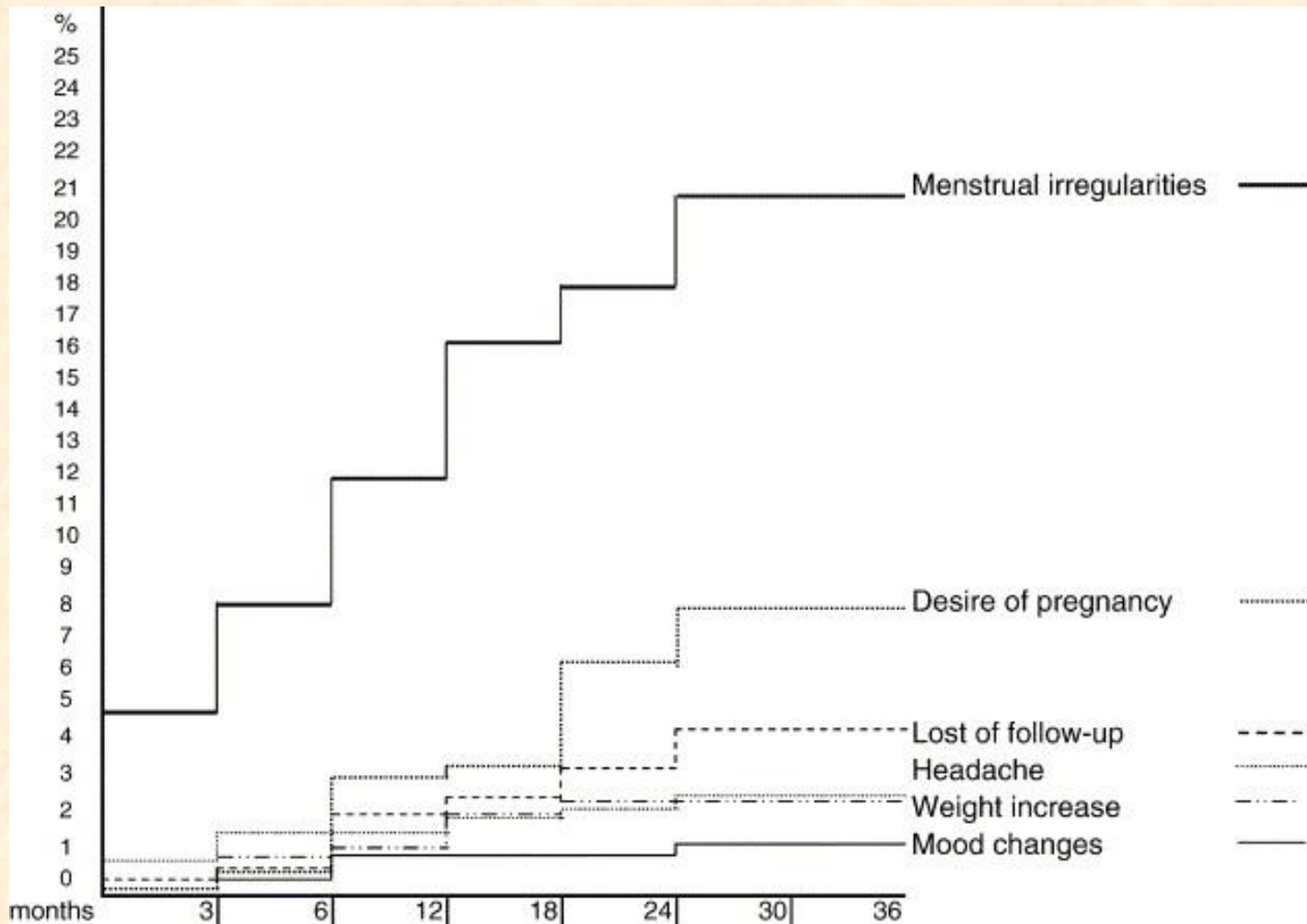


Implanon US Study group 2005



Implanon US Study group 2005

Discontinuation – reasons Implanon



Blödningsproblem

- Vanligaste orsaken till förtida uttag
- Mindre vanligt hos kvinnor med lägre vikt

Högdoserade gestagener P-spruta

- Kompletthämning av hypofys-hypotalamus
- Kompletthämning av ovarialfunktionen
- Endometriatrofi
- Hypoöstrogent tillstånd



DMPA

- FDA godkänt 1960 – endometrios
- Antikonception 1980 i 80 länder
- USA 1992
- Används av 8-9 milj kvinnor
- 150mg im var 3:e mån



Verkningsmekanism

- Hämmar LH och FSH
- Hämmar endometriet – atrofi
- Övriga gestagena effekter – mucus
- Fertilitet efter behandling 5-7 månader (median)

Hur påverkas endometriet av exogent gestagen?

- Initialt decidualisering, senare nedreglering av ER - atrofi av körtlar och stroma
- Skörhet i ytliga kärl
- Minskad genomblödning – hypoxi – stimulerad angiogenes
- Mer leukocyter hos kvinnor med genombrottsblödning
- 50-60% av DMPA användare har atrofiskt endometrium efter 6 månader

Utredning av gestagenorsakade blödningsproblem > 6 månader efter behandlingsstart

- Uteslut graviditet, STI och cx-cancer
- Gynekologisk undersökning överväg andra orsaker (PCO, endometriecancer)
- Erbjud tillfällig behandling (COC t.ex om ej kontraindicerat)
- Byt metod



Effekter av DMPA

- Ingen ökad risk för cancer i ovarier, bröst eller cervix
- Skyddar mot endometriecancer
- Effekt på benmassa vid långtids behandling – dock reversibelt
- Ingen ökad risk för depressiva symptom visad

Gestagensers effekt på benmassa

- Minskad syntes av östrogen kan medföra minskad täthet i benmassa (Cromer et al 1996)
- Ingen påvisad korrelation till ökad frakturrisik (Lopez et al 2011)
- Effekten reversibel (Harel et al 2010)
- Försiktighet rekommenderas avseende DMPA till unga kvinnor samt kvinnor nära menopaus (WHO 2009)

Gestagener och blödning

- Blödning vanligaste skälet till metodbyte
- Oregelbundna blödningar eller amenorre vanligast
- Blödningsproblem mest uttalat första månaderna
- Metoder för att effektivt återställa normalt blödningsmönster saknas
Viss effekt av tranexamsyra, antiprogesteron+östrogeen samt doxycyklin (Abdel-Aleem et al 2013)

Gestagen och vikt

- Ingen minskad effekt hos kvinnor med högt BMI (Rice et al 1999)
- Ingen påvisad säkerställd viktökning hos gestagenanvändare jämfört med andra preventivmedelsanvändare (Lopez et al 2013)
- Unga överviktiga kvinnor förefaller ha en ökad risk för ytterligare viktökning vid användning av DMPA

Gestagen och hjärtkärlsjukdom

- Ingen riskökning avseende VTE vid användning av låg och mellandoserade metoder (Mantha et al 2012)
- Antydd riskökning avseende DMPA (Mantha et al 2012)
- Ingen riskökning för myokardsjukdom hos friska användare av gestagena metoder men möjlig riskökning om flera riskfaktorer (WHO 1998)
- Metaanalys jämförande användare och icke-användare visar ingen skillnad i kardiovaskulär sjukdom (Chaktoura et al 2011)

Gestagen och HIV

- DepoProvera kan teoretiskt underlätta transmission av HIV
- Kliniska studier saknas
- MPA har i experimentella studier visats hämma T-cellers cytokinproduktion
- Svår balansgång mellan risk för HIV och oönskad graviditet

Amning och gestagena metoder

- Kan påbörjas direkt efter förlossningen
- Barnets vikt påverkas ej
- Mängden mjölk påverkas ej
- Proteininnehållet i mjölken påverkas ej

Bra länkar

- www.lakemedelsverket.se
- www.who.int/reproductive-health
- www.ippf.org



Lena.marions@ki.se