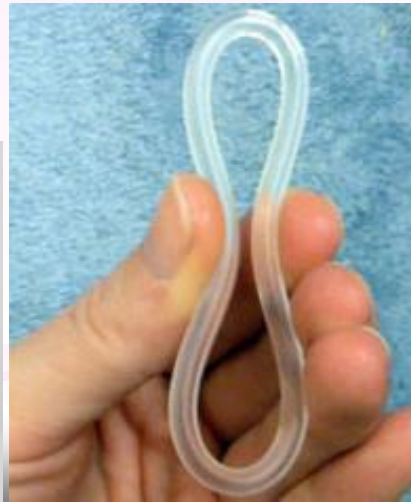




Nya kombinerade metoder

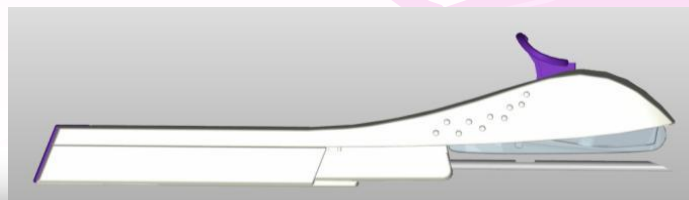
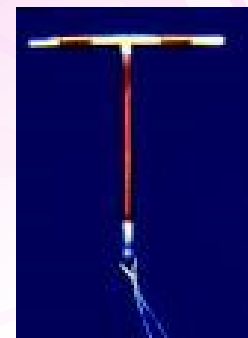
Helena Kopp Kallner
Specialist Obst/Gyn
Danderyds Sjukhus





Varför utveckla nya metoder?

Har vi inte allt vi behöver...?



Hur effektiva är olika metoder?

Faktaruta 2. Procent kvinnor som upplever en oönskad graviditet det första året med metoden (Pearl Index)

Metod	% Typisk användning	% Perfekt användning
Implantat	0,05	0,05
Manlig sterilisering	0,15	0,10
Hormonspiral	0,2	0,2
Kvinnlig sterilisering	0,5	0,5
Kopparspiral	0,8	0,6
P-spruta	6	0,2
Mellandoserat gestagenpiller	9	0,3
P-plåster	9	0,3
P-ring	9	0,3
Kombinerat p-piller	9	0,3
Lågdoserat gestagenpiller	>9	4
Pessar spermiedödande gel	12	6
Manlig kondom	18	2
Avbrutet samlag	22	4
Naturlig familjeplanering	24	3-5
Spermicider	28	18
Fem Cap ²	22,8	13,5
Ingen metod	85	85

Läkemedelsverkets tabell

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

Prev vid oplanerad graviditet

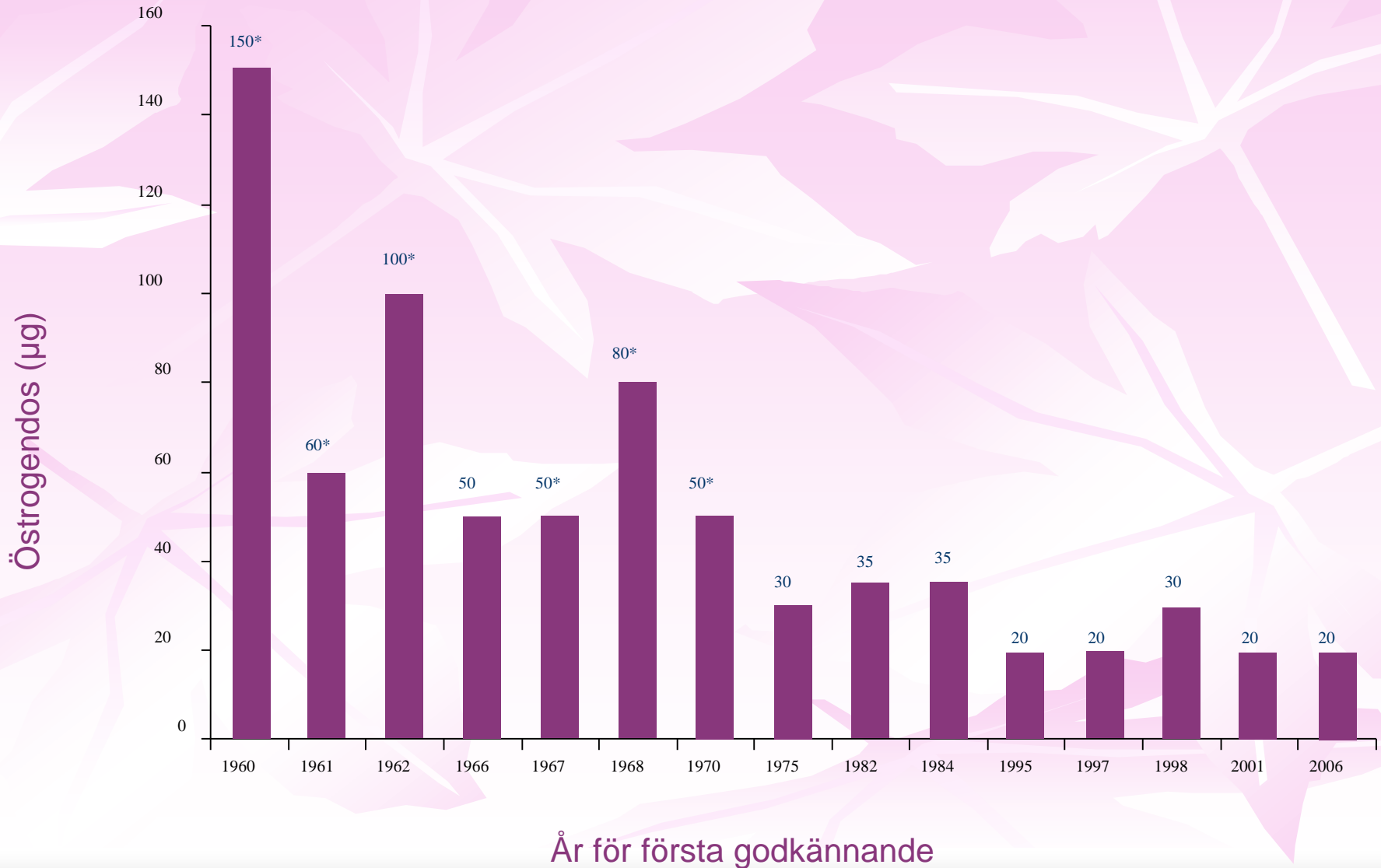
Contraceptive method	UP1 (n=220) (%)	UP2 (n=65) (%)
IUS	3(2,8)	
Cu-IUD	2(1,8)	2(9,5)
Injection	1(0,8)	
Low dosed POP	11(10,4)	1(4,8)
medium dosed POP	4(3,8)	
COC	36(34)	13(61,9)
Male condom	20(18,9)	1(4,8)
Coitus interruptus	10(9,6)	2(9,5)
Natural FP	14(13,2)	1(4,8)
EC	1(0,8)	
Ring	1(0,8)	
Computer	1(0,8)	
Do not remember	2(1,8)	1(4,8)
<i>No method</i>	<i>114(51,8)</i>	<i>44(67,7)</i>

Utvecklingsstrategier

- Minska östrogendosen för att minimera risken för allvarliga biverkningar
- Nya östrogener istället för Etinylestradiol
- Introducera nya gestagener med en bättre klinisk profil
- Minska det hormonfria intervallet
- Kontinuerlig användning
- Nya administrationsvägar

!!!COMPLIANCE!!!

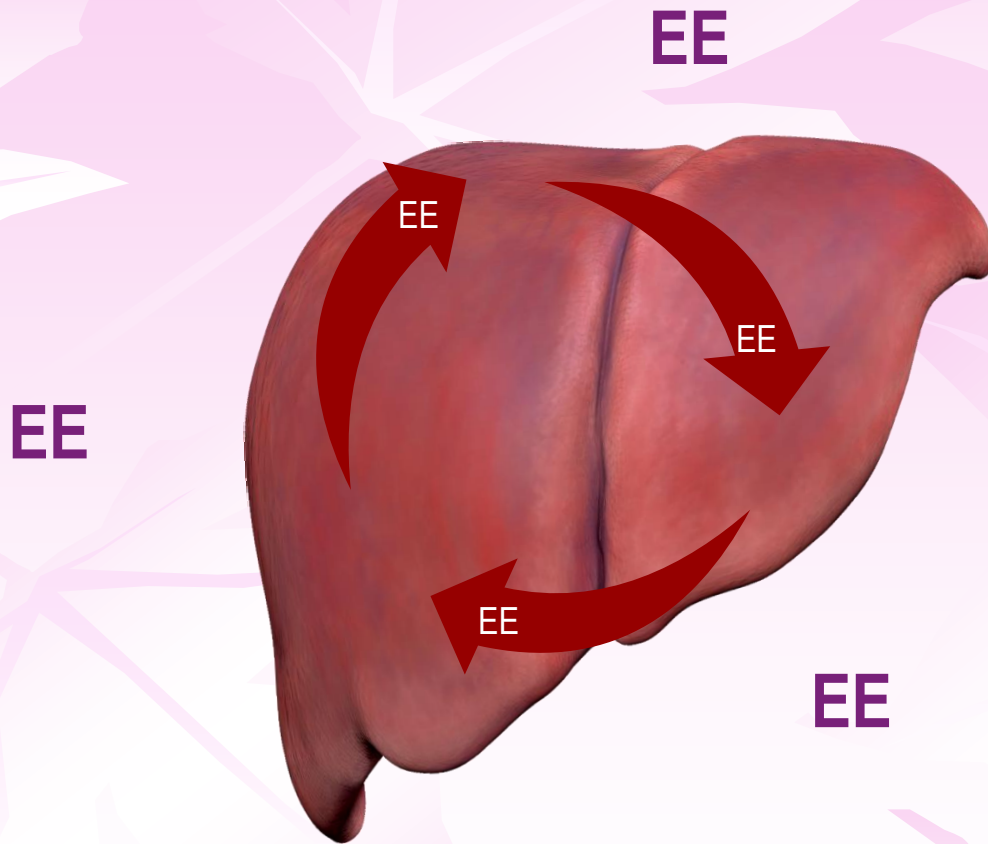
Sänkning av östrogendos över tid



Minska dosen östrogen

- Minska dosen EE
- Byta till E2 (eller E4)

EE metaboliseras långsamt^{1,2}

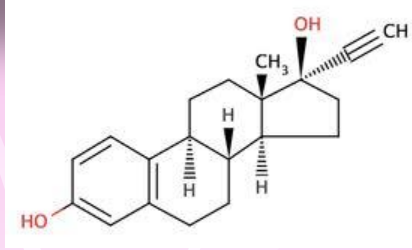


- EE har högre oral biotillgänglighet och långvarigare biologisk aktivitet än naturliga östrogener
 - Etinylgrupp vid C17 förhindrar metabolism till östron (E1)
 - Höga serumnivåer, lång halveringstid
 - Låg proteinbindning
 - Hög biotillgänglighet (45-55 %)

EE = etinylestradiol; E1 = östron; SHBG = könshormonbindande globulin.

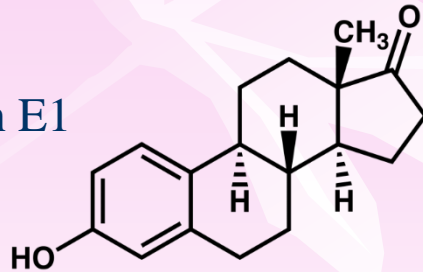
1. Lobo RA et al. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1499–1507.
2. Guengerich FP. *Life Sci.* 1990;47:1981–1988.

Ethinyl estradiol EE

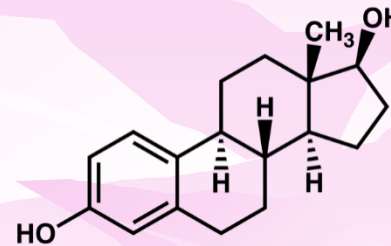


Olika östrogener

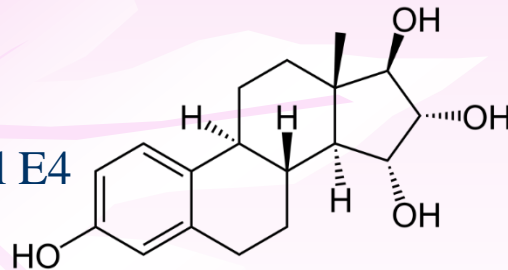
Estron E1



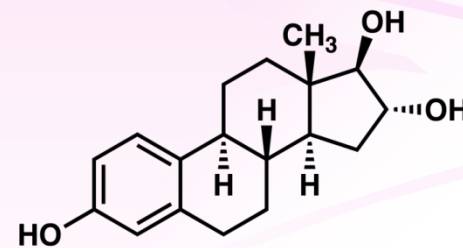
Estradiol E2



Estetrol E4



Estriol E3



Skillnad mellan EE och E2

Biologisk effekt	E2 vs EE
FSH-hämning och ovulationshämning	1,5mg E2~20µg EE
Endometrieproliferation	1,5mg E2~20µg EE
Vaginalslemhinna	1,5mg E2~20µg EE
Levereffekt	1,5mg E2~3-5µg EE

1Mashchak et al. Am J Obstet Gynecol 1982;144:511-8; 2Endrikat et al. Contraception 2008; 78(3): 218-25; 3Data on file(B709); 4Lindberg et al. Thromb Haemost 1989;61:65-9; 5Wiegratz et al. Contraception 2004;70:97-106; 6Helgason. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1982;107:1-29

Estetrol E4

- E4 binder inte till SHBG
- Hög oral biotillgänglighet som är dosberoende- skulle lämpa sig väl för oral administration
- I närvaro av E2 har man funnit en antiproliferativ effekt på bröstcancer celler
- Kliniska prövningar pågår!

Trombosrisk med ”nya” östrogener

- Prospektiv studie med 30098 kvinnor fr Europa och 20105 kvinnor fr USA
 - Totalt 105761 kvinnoår
- Av dessa fick 20,3% DNG/E2V
- 3,1% LFU
- 32,3% starters, 20,3% switchers, 47,4% restarters

Trombosrisk med ”nya” östrogener

DNG/EV		oCOC		LNG		OHC		No use		Total
<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>	Incidence ^a (95% CI)	<i>n</i>
9	7.2 (3.3–13.7)	58	9.1 (6.9–11.8)	10	9.9 (4.8–18.3)	1	2.3 (0.1–13.0)	9	3.5 (1.6–6.7)	77

- Konklusionen är att man kan utesluta en 2ggr riskökning med DNG/E2V från LNG-piller
- Grundrisken är högre än vad vi tidigare trott.

”Nya” gestagener

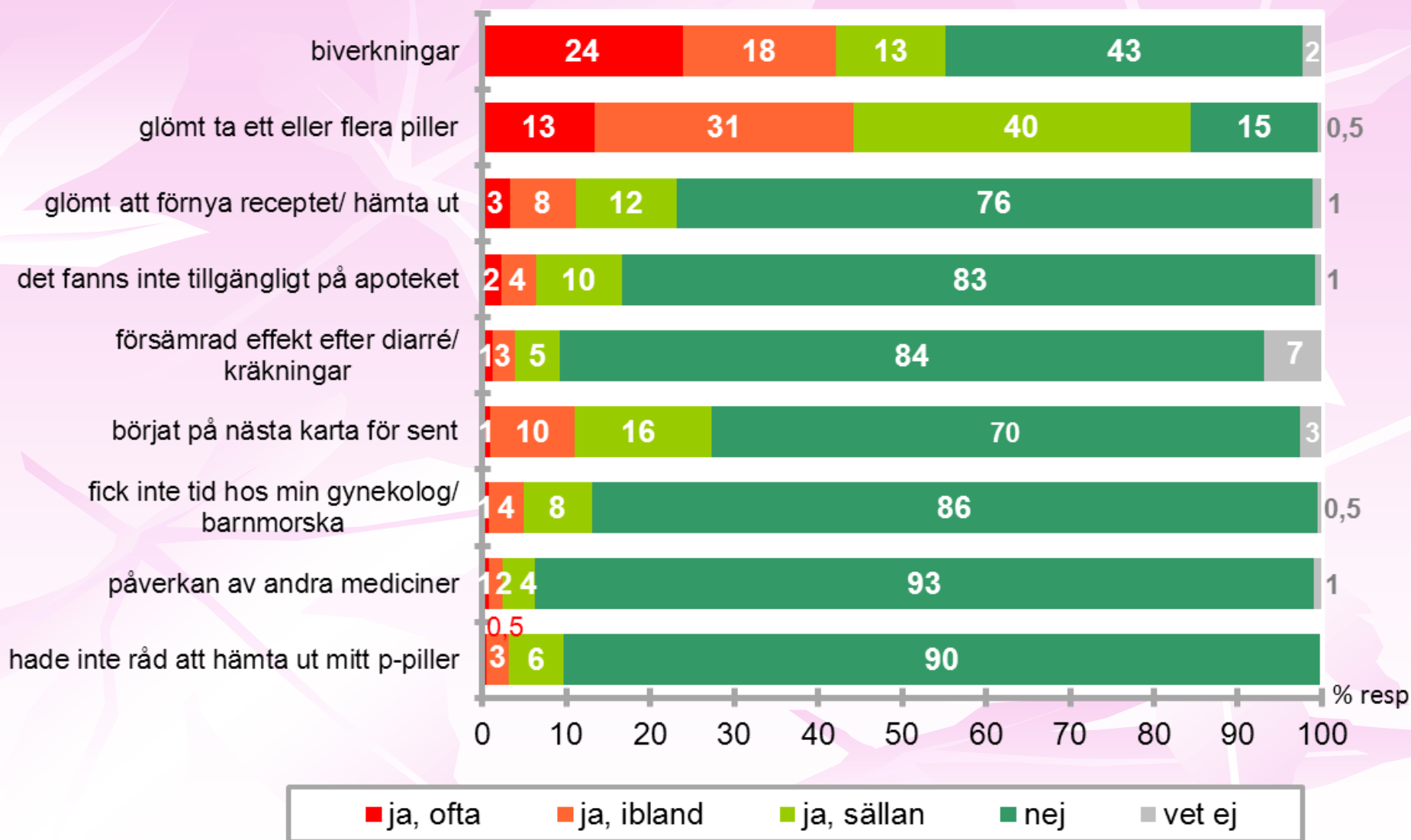
- Drospirenon (Spironolakton)
- Qlaira- Dienogest
- Zoely- NOMAC
- Population Council- Nestorone

”Nya” gestagener tenderar att vara neutrala eller mildt antiandrogena

Androgeniciteten står ofta för biverkningarna... som patienter inte gillar...

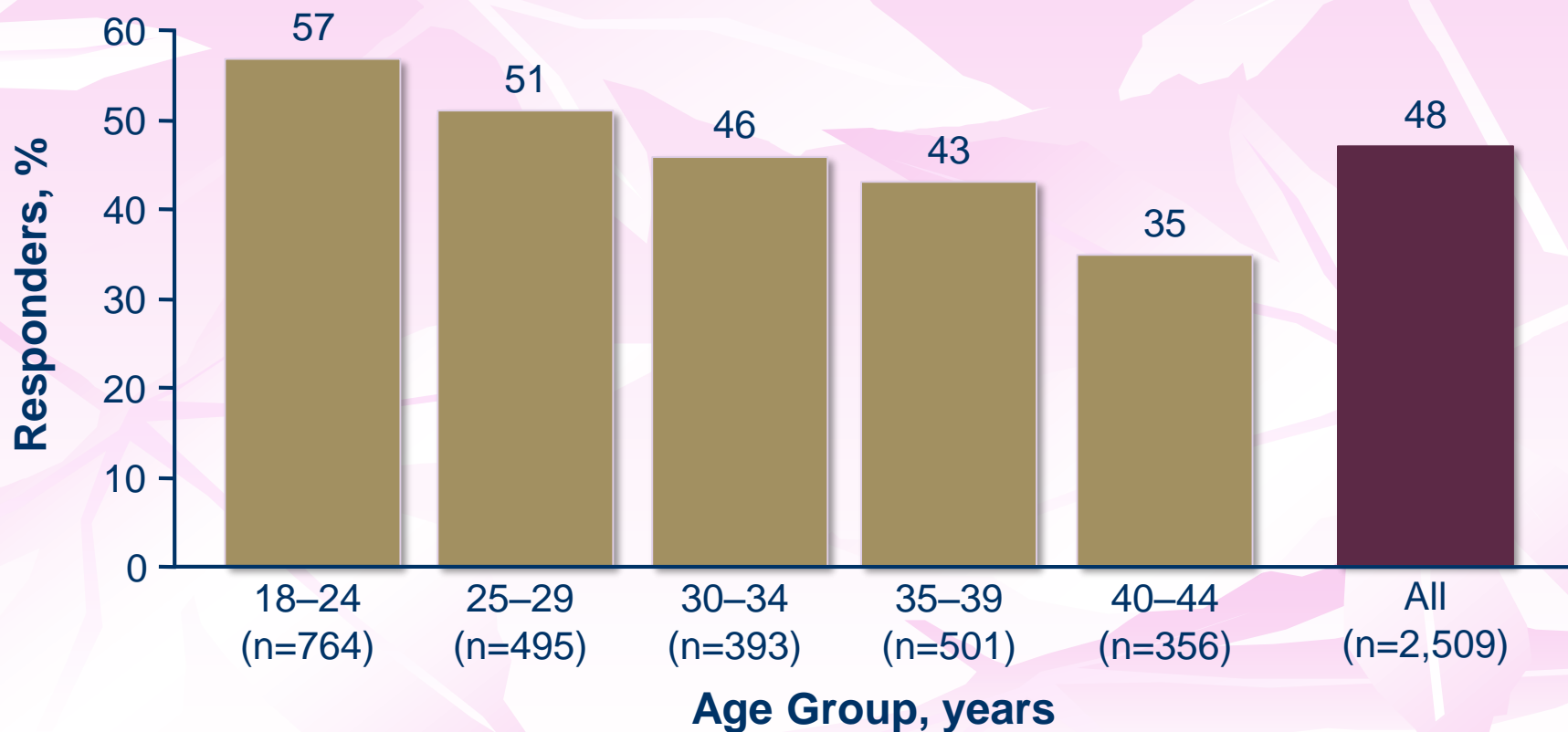
P-piller - Förekomst av följande problem

Kvinnor som använt p-piller (n=849)



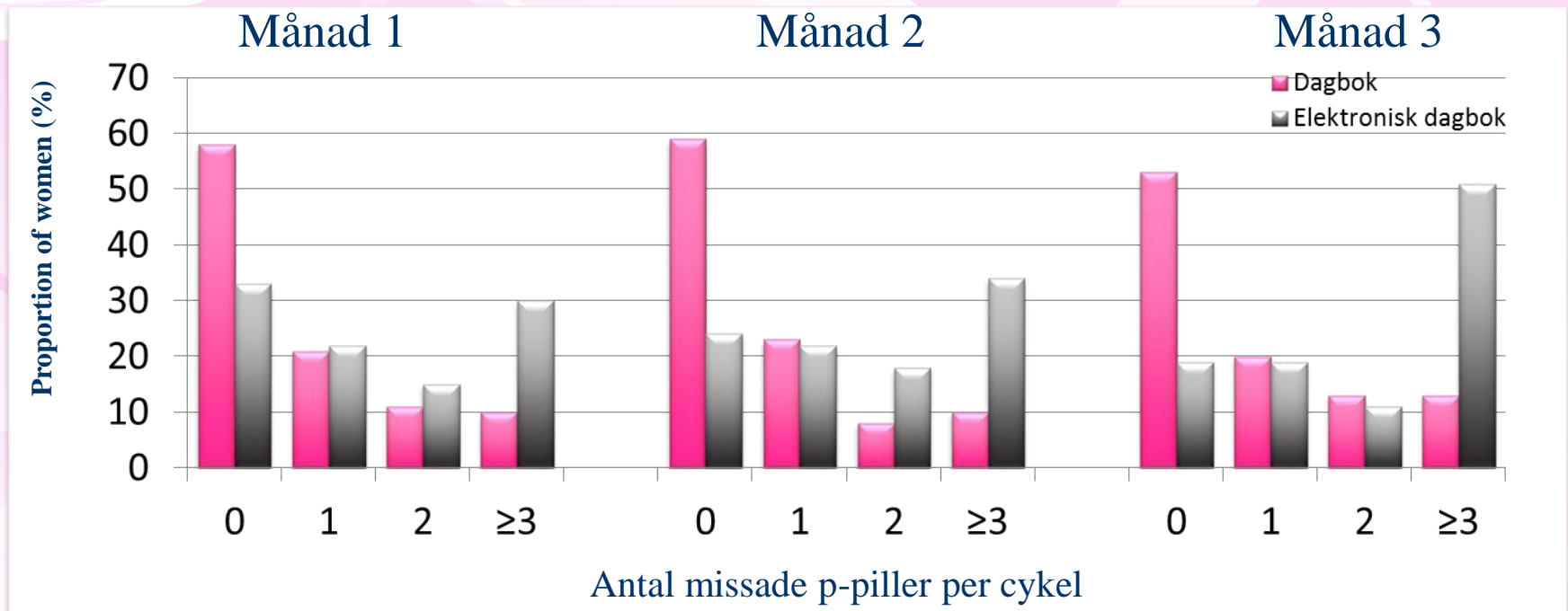
Unga kvinnor har svårare att komma ihåg dagligt p-pillerintag¹

Proportion av kvinnor som glömde minst ett eller flera piller de senaste 3 månaderna



Låg följsamhet med p-piller

Följsamheten utvärderades bland 103 p-pilleranvändare under en 3-månaders period.
Kvinnor missade i snitt 2,6 piller per cykel¹



Adherence to pill intake

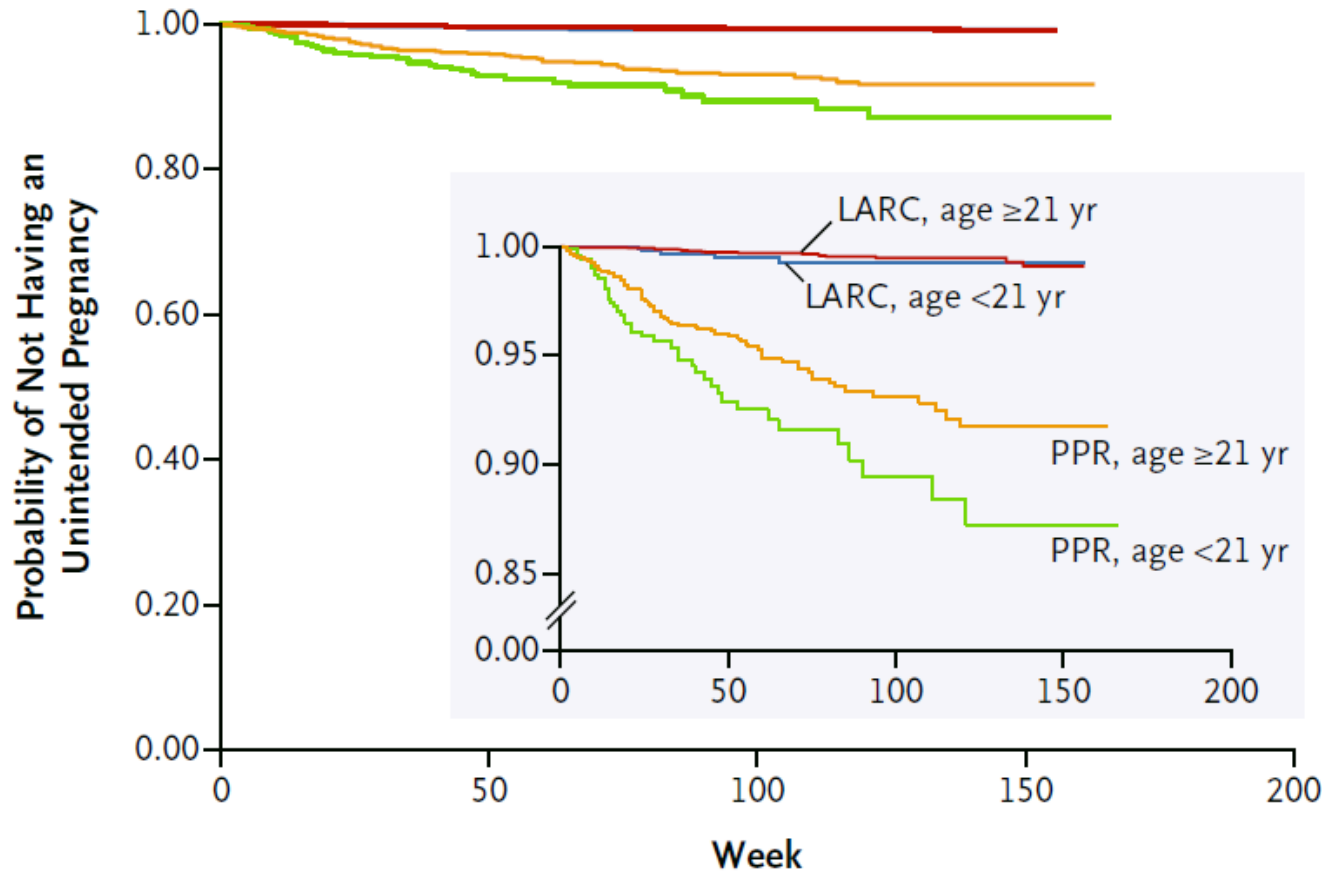


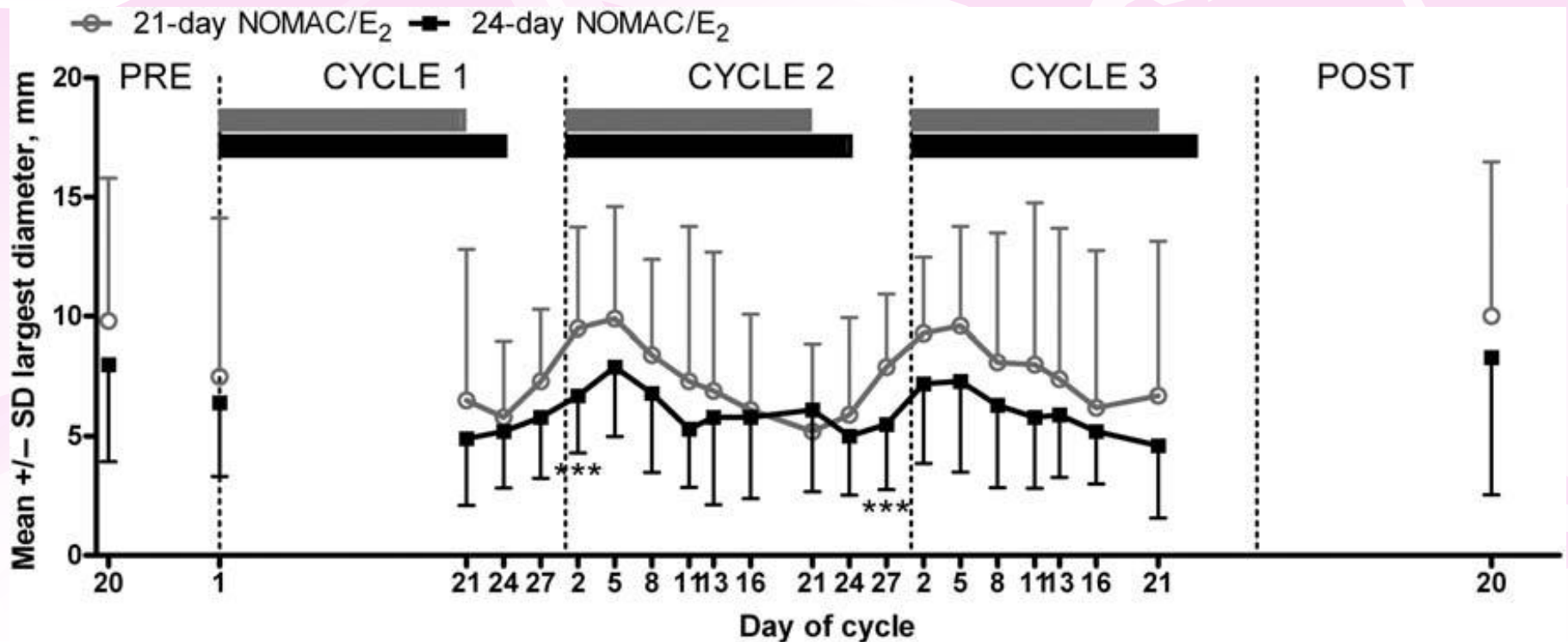
Figure 2. Probability of Not Having an Unintended Pregnancy, According to Contraceptive Method and Age.

Gestagensers halveringstid

	Nomac	Levonorgestrel	Desogestrel	Dienogest	Drospirenon
Halverings- tid (h)	46,0	14,8	11,2	9,1	27,0

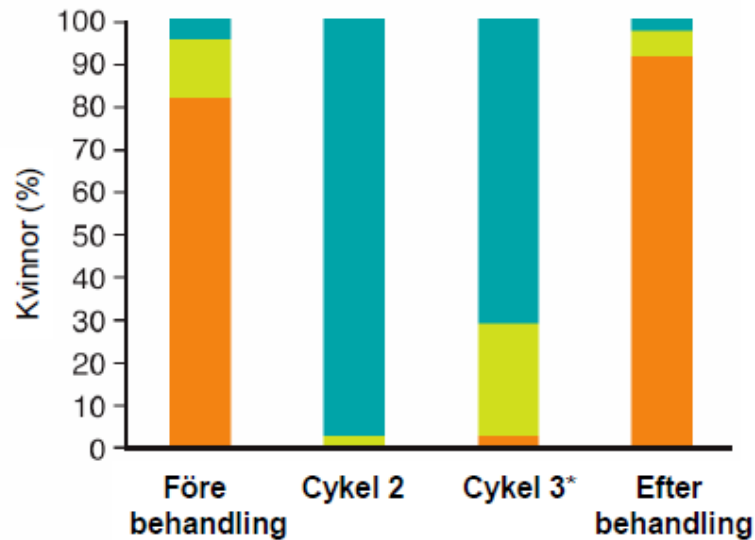
Ger detta någon skillnad i praktiken?

Minska det hormonfria intervallet 21/7 vs 24/4

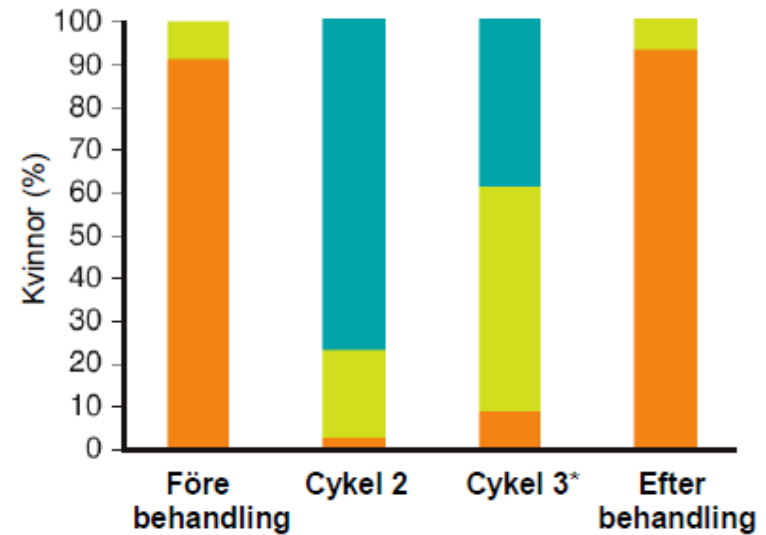


Ovulationshämmning Yaz (24/4) vs Yasminelle (21/7)

YAZ



Yasminelle



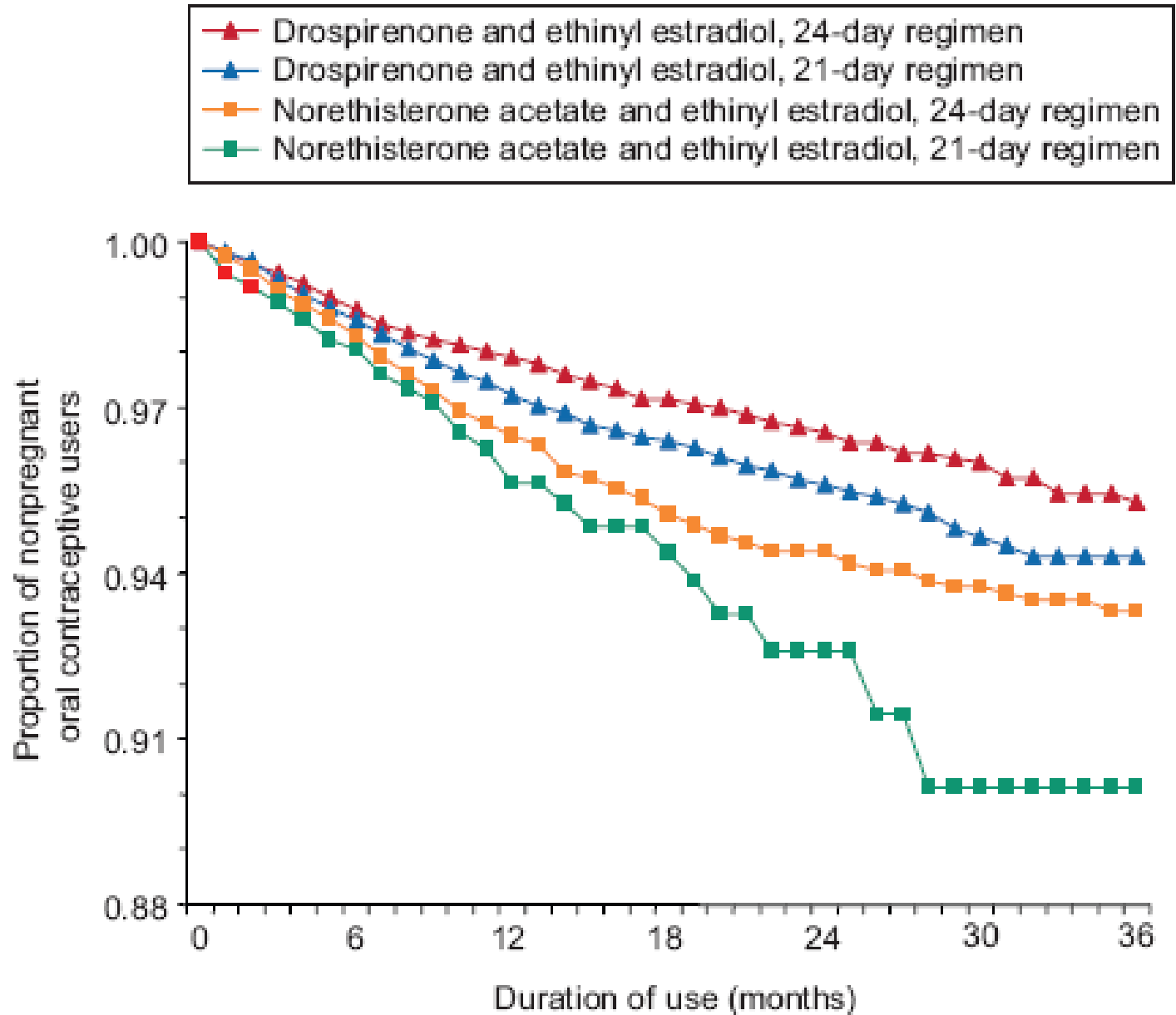
■ Ingen/potenciell aktivitet
 ■ Aktiv FLS
 ■ Ovulation/LUF

*I början av cykel 3 ersattes de första 3 aktiva tabletterna i varje grupp med placebo

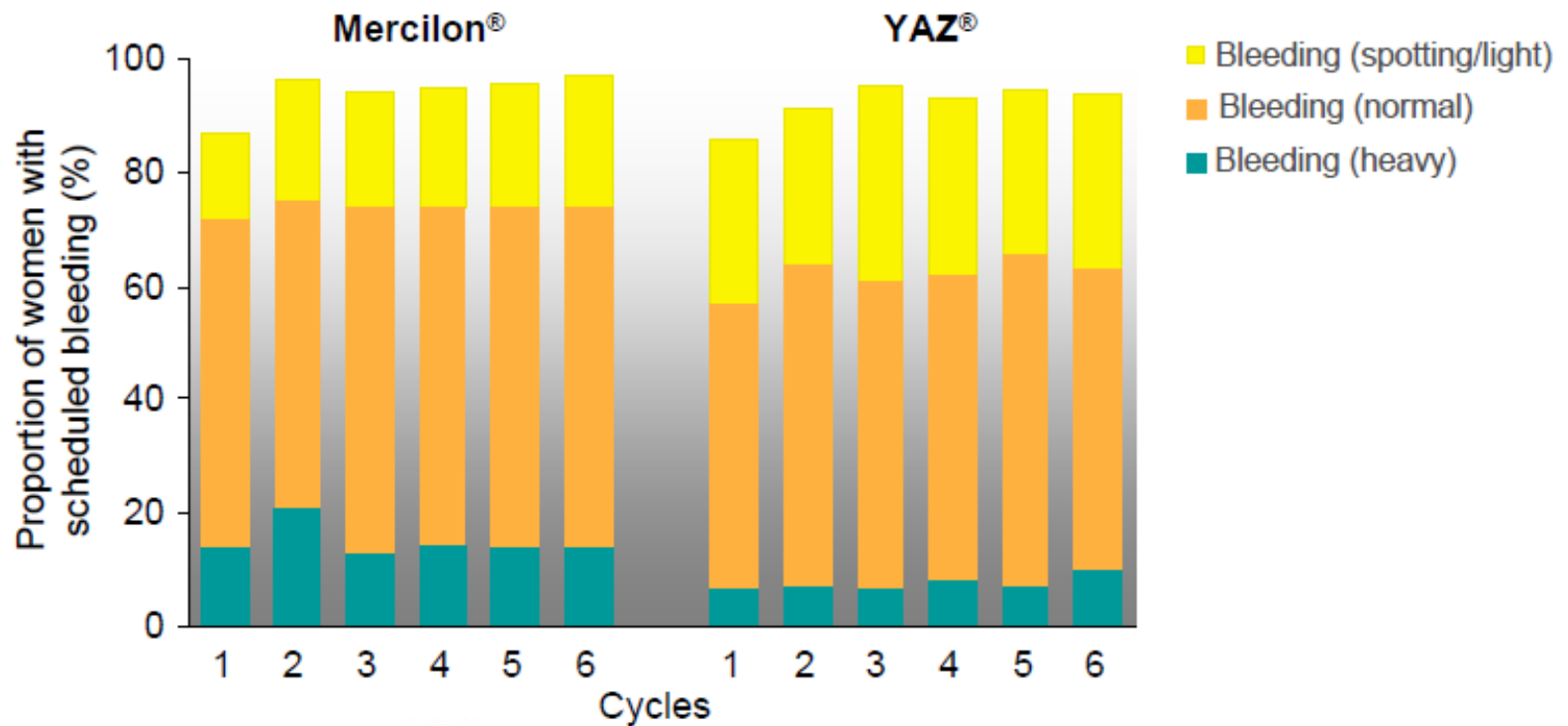
FLS = follikel-liknande struktur

LUF = luteiniserad orupturerad follikel

21/7
VS
24/4



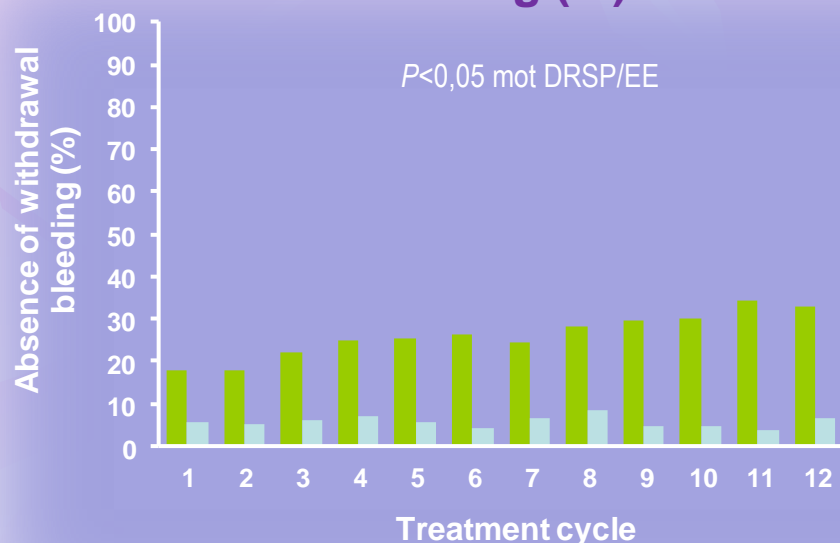
Bortfallsblödning Yaz (24/4) vs Mercilon (21/7)



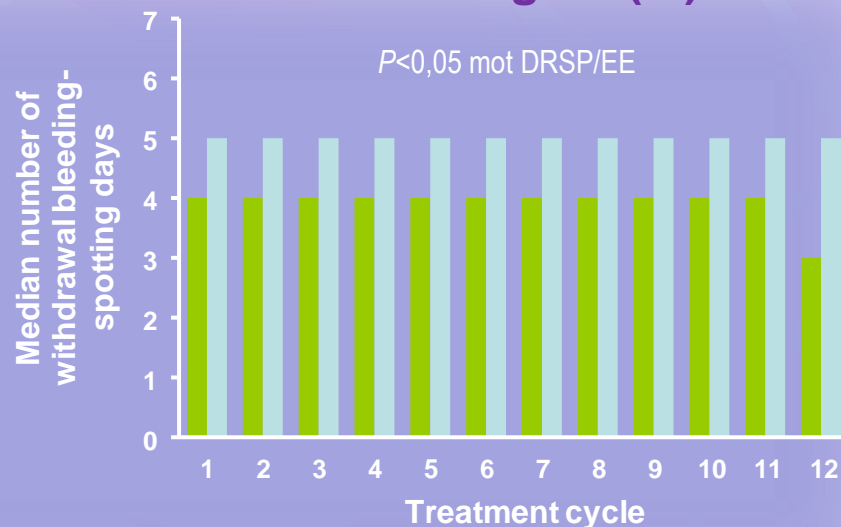
Bortfallsblödning

Zoely 24/4 vs Yasmin 21/7

Frånvaro av bortfallsblödning (%)



Bortfallsblödningens varaktighet (%)



■ ZOELY® ■ Yasmin®

DRSP = drospirenon; EE = etinylestradiol.

Mansour, D et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; under tryckning.

Blödningsmängd Qlaira vs placebo

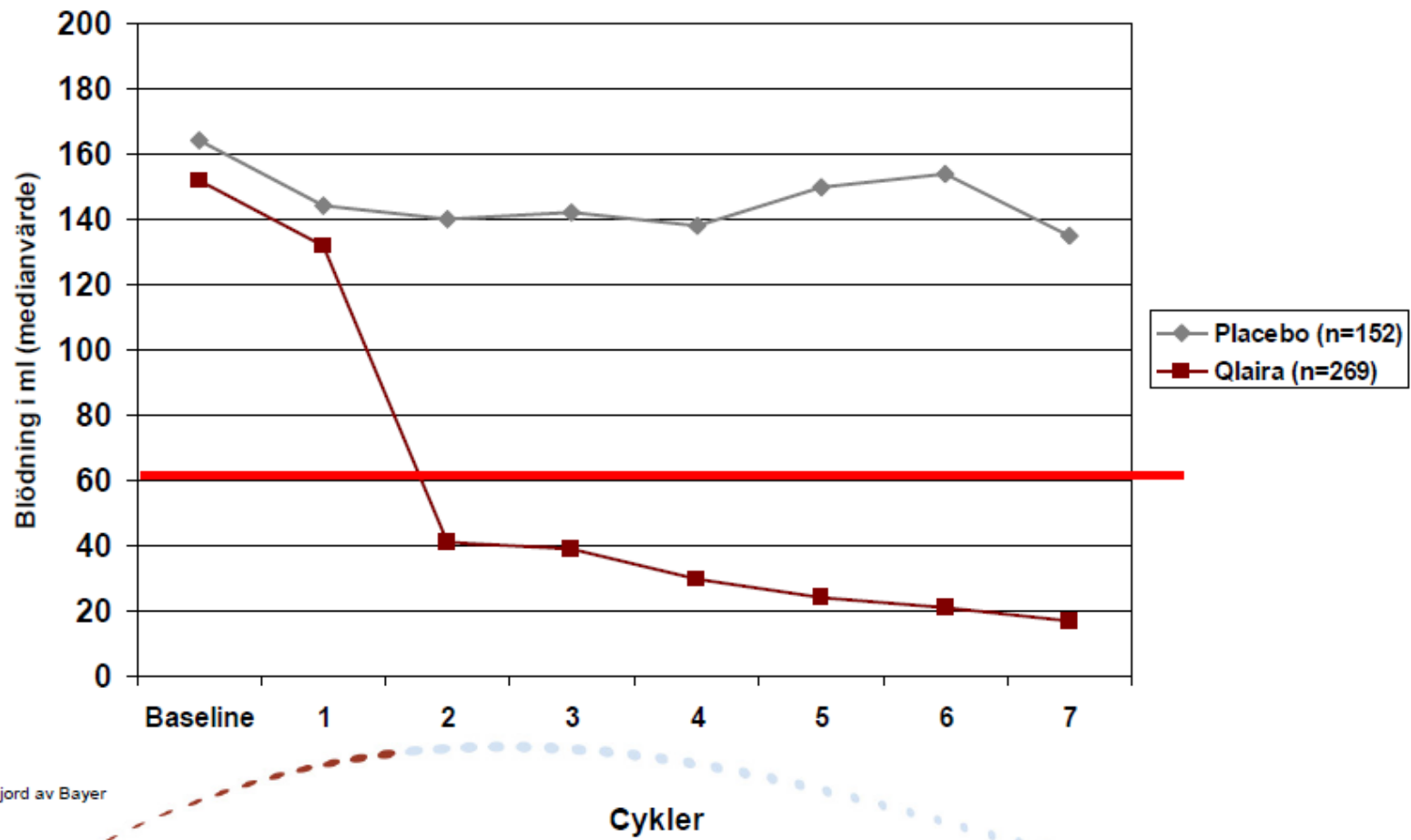


Bild gjord av Bayer

Sammanfattning

- Lång halveringstid-
 - ger högre effektivitet genom längre glömskemarginal
- 24/4-
 - ger högre effektivitet genom att follikeln inte hinner utvecklas i samma utsträckning.
 - Mindre blödningar
 - Kontinuerlig användning???

Varför 24/4 eller kontinuerlig användning?

	Under de 21 aktiva tablettarna	Under de 7 hormonfria tablettarna	P-värde
Bäckensmärta	21%	70%	<0,001
Huvudvärk	53%	70%	<0,001
Ömma bröst	16%	38%	<0,001
Svullnadskänsla	19%	58%	<0,0001
Bruk av smärtstillande tabletter	43%	69%	<0,001

Genombrottsblödningar kan leda till sämre compliance med p-piller^{1,2}

- 30% to 50% av kvinnor upplever blödning och spotting de första månaderna²
- Blir bättre för de flesta²
- Blödning och spotting är fortfarande vanlig orsak till att man slutar med sina piller^{1,2}



Extended regimens- not exactly a new idea...

Contraception. 1993 Sep;48(3):205-16.

Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive.

Cachrimanidou AC, Hellberg D, Nilsson S, Waldenström U, Olsson SE, Sikström B.

More women discontinued in the extended regimen but those who continued did well...

Cochrane review- what could NOT be concluded

- Twelve randomized controlled trials met inclusion criteria
- No differences in compliance between 28-day and extended or continuous cycles were found
- No differences in discontinuation and discontinuation for bleeding problems between 28-day and extended or continuous cycles were found

Cochrane review- what **COULD** be concluded!

- The extended or continuous group fared better in terms of
 - headaches,
 - genital irritation,
 - tiredness,
 - bloating, and
 - menstrual pain
- bleeding patterns were either equivalent between groups or improved with extended or continuous cycles over time



Studies on extended use with 20mcg EE and 3mg DRSP

- 1 year study of
- 1406 women with 4 day break at 3 days of breakthrough bleeding has fewest days of bleeding or spotting (mean 40, SD 30)
- 226 women in the conventional 24/4 group had 52 ± 35 days.
- 232 women who could choose when to have the break had 47 ± 33 days.

Contraception. 2012 Aug;86(2):110-8 Epub 2012 Jan 26.

Bleeding profile of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone in US women: an open-label, three-arm, active-controlled, multicenter study.

Jensen JT1, Garie SG, Trummer D, Elliesen J.

Nya administrationsformer

- Vaginala ringar

- NuvaRing,

- ny ring för ettårsbruk, ring med estradiol?



- Plåster

- Evra



- Spray

- Utveckling pågår

- Gel

- Utveckling pågår



Fördelar med vaginal administration

- Säker och bra anatomisk placering^{1,2}
- Icke invasiv^{3–5}
- Bra och stabil absorption av läkemedel^{3,6}
- Smärtfri och diskret för användare^{1,7}
- Inga negativa effekter på vaginalfloran^{1,5,8}

^aSome partners may feel the ring in the vagina during intercourse.

1. Alexander NJ et al. *Fertil Steril*. 2004;82(1):1–12; 2. Funt MI et al. *Southern Med J*. 1978;71(12):1534–1552; 3. Hussain A et al. *J Control Release*. 2005;103:301–313; 4. Baloglu E et al. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(3):312–336; 5. Roumen FJME et al. *Hum Reprod*. 1996;11(11):2443–2448; 6. Darney PD. In: Kronenberg HM et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier; 2008:615–644; 7. Novák A et al. *Contraception*. 2003;67:187–194; 8. Veres S et al. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):555–563.

Ringar

■ Fördelar:

- Inte varje dag
- Jämn koncentration
- Mindre torr?



- Bättre blödningskontroll
- Bättre compliance

■ Nackdelar

- Inte alla vill ha en ring
- Flytningar?

Förhoppning om att få mindre påverkan
på VTE-risk har grusats^{1,2}

¹ Sitruk-Ware, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92(6): 2074-2079

² Dinger, *Obstet Gynecol*, 2013;122:800-8

NuvaRing

- Motsvarar 15 μ g/dygn EE
- Kvinnor är nöjda med ringen
- App kan öka compliance men endas för 21/7
- Kan användas kontinuerligt på samma sätt som piller.



**OBS! Få kvinnor känner till ringen-
man måste informera aktivt!**

Hur ska man använda Nuvaring?

- Jämförelse olika kontinuerlig användning av Nuvaring
 - Grupp 1 kontinuerlig användning oavsett blödning
 - Grupp 2 kontinuerlig användning men om blödning mer än 5 dagar göra 4 dagars uppehåll
- Flesta patienter blödde mycket lite
 - I grupp 2 fick fler kvinnor ingen (95%) eller mycket lite genombrottsblödning jämfört med grupp 1(89%) (P=0.016)
- Kontinuerlig användning gav
 - En accept blödningprofil hos de allra flesta
 - Mindre blödning
 - Mindre värk
 - Hög fortsatt användning



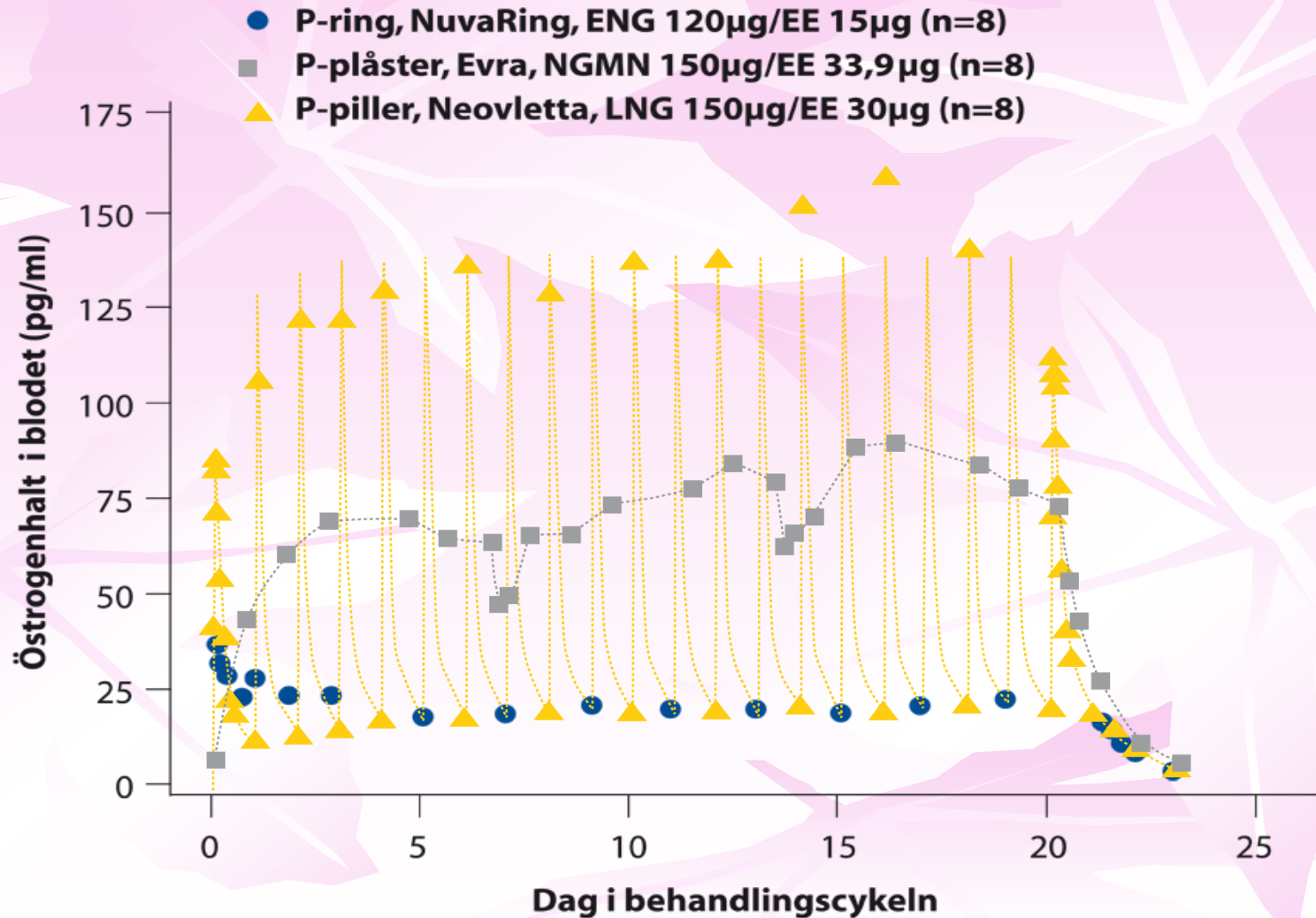
Plåster

- Förhoppning om att parenteral tillförsel skulle minska påverkan på VTE-risk har grusats
- Fördel
 - Mindre kom ihåg
- Nackdel
 - Syns på kroppen
 - Som det ser ut nu- höga östrogennivåer



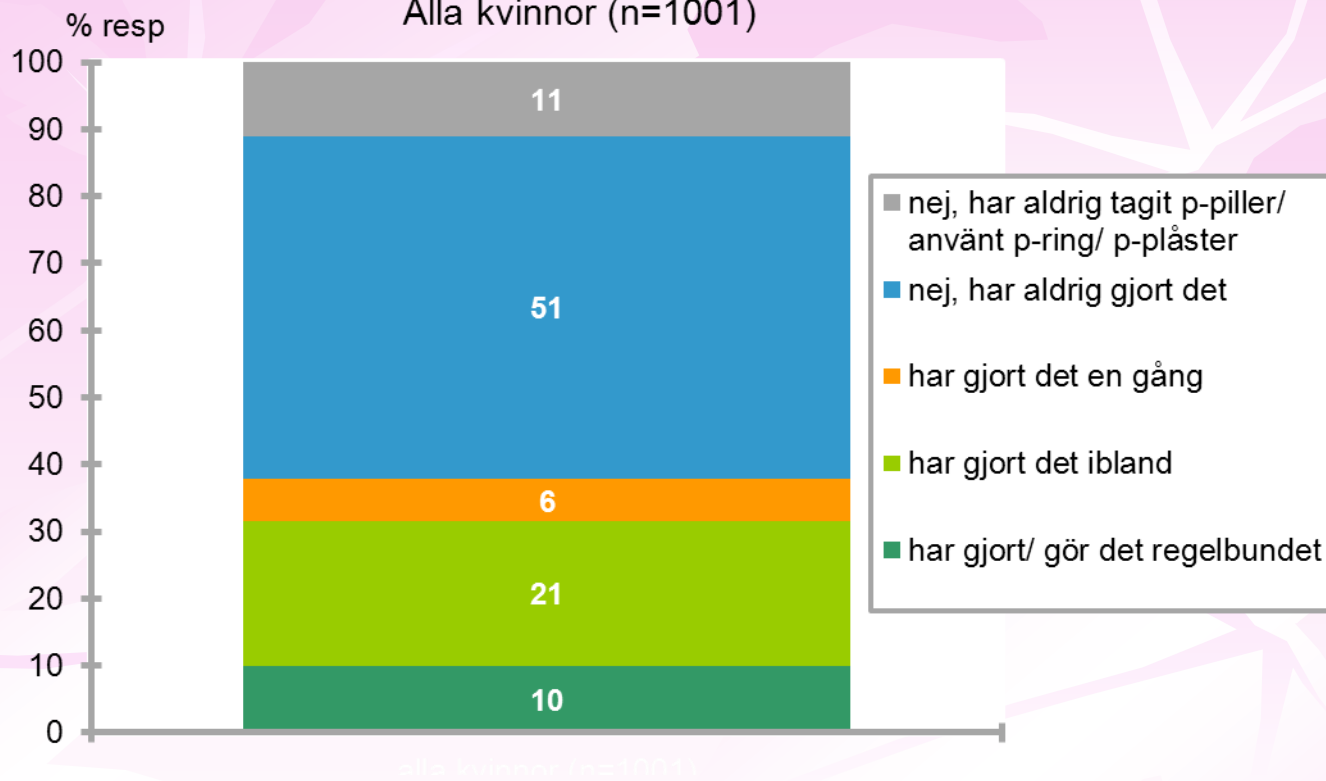
Mycket låg användning i Sverige jämfört
med andra länder

Vad är skillnaden?



Om kvinnan använt p-piller/ p-ring/ p-plåster flera månader i följd utan uppehåll så att hon ej fått mens

Alla kvinnor (n=1001)



Bas: Alla kvinnor

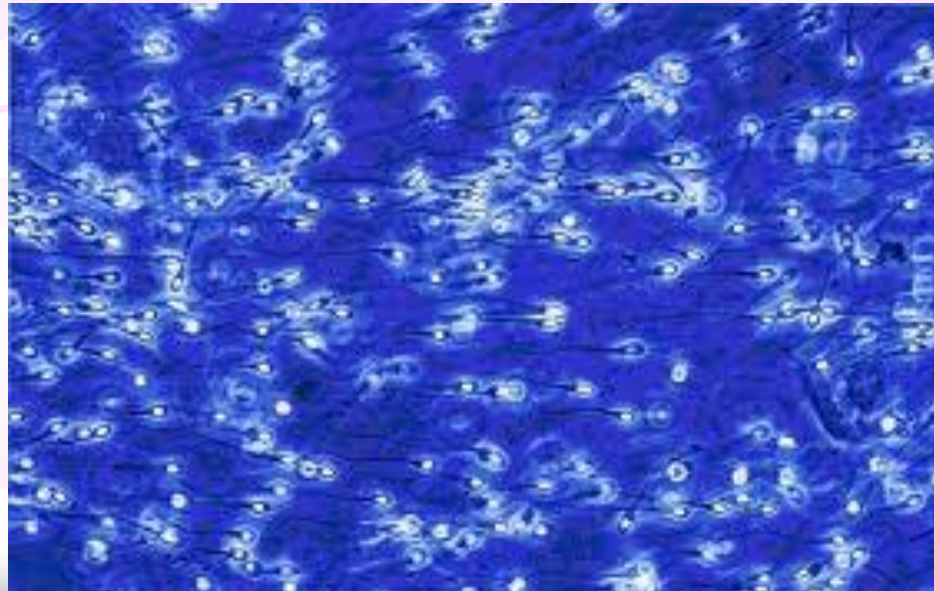
Fr14. Om du någon gång har använt p-piller, p-ring eller p-plåster, har du använt den här typen av preventivmetoden i flera månader i följd utan uppehåll så att du inte haft någon menstruationsblödning? Textit ihop kartor, satt in ringen eller satt på plåstret utan uppehåll.

FARG långcykel

- https://www.sfog.se/media/321408/1_ngcykelbehandling161226.docx
- Sfog.se gå till FARG och till rapporter

Manliga preventivmedel

- Problem
 - Alltför många spermier
 - Biverkningar/effektivitet
 - För mannen enbart ekonomisk risk



Manliga preventivmedel

- Hormonella metoder
 - Testosteron och gestagen
- Icke hormonella metoder
 - Ämnen som förhindrar spermiers rörelser
 - Ämnen som gör att spermien släpper från Sertolicellen



Manliga preventivmedel- Hormonella metoder

- Testosteron (jmf östrogen hos kvinnan)
 - Hämmar bildningen av LH och därmed testosteronbildning i testis via hypofysen
 - Ger mindre testosteron lokalt i testis och därmed mindre spermieutveckling
 - Biverkan akne och humörförändring
 - Jämför anabola steroider
- Ej tillräckligt effektivt ensamt utom vid höga doser

Manliga preventivmedel- Hormella metoder

- Gestagen
 - Hämmar produktionen av FSH i hypofysen
 - Ger mindre spermieproduktion
 - Ger minskad libido och impotens
- Att finna balansen mellan testosteron/gestagen
- Ny studie med testosteron/nestorone
- Gel 1 gång om dagen

Sammanfattning

- 24/4 och gestagener med längre halveringstid ger
 - Ökad preventiv säkerhet med typical use
- 24/4 ger hälsofördelar med
 - Minskad mensvärk och minskad blödning
- Oklart men troligt att kontinuerlig användning ger ännu högre effektivitet- bör rekommenderas!
- Nya administrationsmetoder kan öka säkerhet genom att man når flera användare och man minskar antalet ”kom ihåg”
- Hormonella preventivmedel för män kan vara på gång... kanske...