

Titel

Nødprævention

Forfattere

Forfatter: Cecilia Nilsson

Referenter: Lars Franch Andersen, Viktoriya Lukyanenko, Kresten Rubeck Petersen.

Arbejdsgruppens medlemmer

Lars Franch Andersen (*tovholder*), Line Borregaard, Eva Dreisler, Camilla Flarup Gosvig, Lene Hee Christensen, Peter Helm, Ida Baadsgaard Jepsen, Maja Dahl Langhoff, Øjvind Lidegaard, Viktoriya Lukyanenko, Vibeke Kramer Lysdal, Simon Uhl Nielsen, Cecilia Nilsson, Kresten Rubeck Petersen, Malene Skorstengaard, Sven O. Skouby, Sandra Teiblum, Johan Tolstrup, Marianne Vestgaard.

Korrespondance

Lars Franch Andersen, lars.franch.andersen@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 2003

Diskuteret på Hindsgavl dato: 19.09.15

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres tentativt senest: 2018

Nuværende guideline erstatter tidligere guideline om samme emne fra 2009.

Indholdsfortegnelse

Korrespondance	1
Status.....	1
Forkortelser	2
Indledning.....	2
Litteratursøgningsmetode.....	2
Problemstilling	2
Resumé af evidens	2
1. Kobberspiral	2
2. Hormonel nødprævention	2
Kliniske rekommandationer.....	3
1. Kobberspiral	3
2. Hormonel nødprævention	3
Virkningsmekanisme	3
Effektivitet	4
BMI og effektivitet	4
Bivirkninger.....	5
Kontraindikationer	5
Praktisk anvendelse af nødprævention.....	5
Nød-alternativ.....	6
Produktresumé	6
Referenceliste.....	6

Forkortelser

Ulipristalacetat (UPA); Levonorgestrel (LNG)

Indledning

Definition

Nødprævention (Eng. *Emergency contraception*): betegnelse for akut, postcoital svangerskabsforebyggende metode, der anvendes efter ubeskyttet samleje eller efter mistanke om svigt af anden svangerskabsforebyggende metode.

Baggrund

Der er to forskellige metoder til nødprævention: hormonal behandling eller kobberspiralen. Den mest effektive metode er kobberspiralen, som samtidigt tilvejebringer fortsat, reversibel kontraception.

De hormonale alternativer, vil imidlertid oftest være lettere tilgængelige; de udgøres i Danmark af levonorgestrel (LNG) 1,5 mg eller ulipristalacetat (UPA) 30 mg; begge tages som engangsdosis og fås i håndkøb. Den primære virkningsmekanisme er blokering eller forsinkelse af ovulationen. Af de to hormonelle metoder er UPA den mest effektive, da det aktive vindue, dvs. den periode under follikeludviklingen hvor behandlingen er effektiv, er længere for UPA. I tilfælde af manglende adgang til LNG og UPA kan p-piller eller mini-piller, i doser som svarer til Yupze-regimet (se nedenfor) eller 1,5 mg LNG bruges som nødprævention.

Der blev i 2013 solgt ca. 100.000 enkeltdoser LNG, og ca. 400 enkeltdoser UPA i Danmark. Antallet af kobberspiraler, som anvendes i forbindelse med nødprævention er ukendt. (1)

Afgrænsning af emnet

I det følgende omtales anvendelse af:

1. Kobberspiral
2. Hormonel nødprævention, med fokus på LNG og UPA.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: Maj 2015

Databaser der er søgt i: Artikel søgning i Pub Med samt gennemgang af eksisterende guidelines fra Sverige, UK, USA.

Problemstilling

Hvornår kan kvinden tilbydes nødprævention, og hvilken metode skal anbefales?

Resumé af evidens

1. Kobberspiral

Nødprævention med kobberspiral bør iværksættes så hurtigt som muligt og senest 5 døgn efter ubeskyttet samleje - eller oplægges indtil 5 døgn efter det formodede ovulationstidspunkt.	IIa
Hvis nødprævention med kobberspiral iværksættes indenfor 5 døgn efter ubeskyttet samleje er effektiviteten 99 %.	IIa

2. Hormonel nødprævention

Nødprævention med UPA bør iværksættes så hurtigt som muligt og senest 5 døgn efter ubeskyttet samleje	Ib
Hvis nødprævention med UPA iværksættes indenfor 3 døgn efter ubeskyttet samleje er effektiviteten 85 %.	Ib

Nødprævention med LNG bør iværksættes så hurtigt som muligt og senest 3 døgn efter ubeskyttet samleje.	Ib
Hvis nødprævention med LNG iværksættes indenfor 3 døgn efter ubeskyttet samleje er effektiviteten 69 %.	Ib
Efter hormonal nødprævention forrykkes tidspunktet for næste menstruation ofte; forskydningen kan gå i begge retninger.	Ib
Kendt allergi er den eneste absolutte kontraindikation for hormonal nødprævention.	

Kliniske rekommandationer

1. Kobberspiral

Kobberspiral bør foretrækkes, hvis kvinden er motiveret for denne metode – evt. også som langsigtet kontraception, hvis hun skønnes egnet hertil.	D
Kobberspiralen kan oplægges op til 5 døgn efter ubeskyttet samleje eller det formodede ovulationstidspunkt.	B

2. Hormonel nødprævention

Nødprævention med UPA bør iværksættes så hurtigt som muligt og senest 5 døgn efter ubeskyttet samleje.	A
Der tages 30 mg UPA som engangsdosis.	
Nødprævention med LNG bør iværksættes så hurtig som muligt og senest 3 døgn efter ubeskyttet samleje.	A
Der tages 1,5 mg LNG som engangsdosis.	
Hvis kvinden kaster op indenfor 3 timer efter tabletindtagelsen, bør behandlingen gentages.	D
Hvis der er behov, kan hormonal nødprævention anvendes flere gange i samme cyklus.	D
Uanset hvilken metode, der anvendes, skal kvinden informeres om at foretage graviditetstest 2 uger efter næste forventede menstruationstidspunkt. Hvis der er anvendt hormonal metode, skal hun ligeledes tilrådes lægekontakt m.h.p fremtidig kontraception.	D

Virkningsmekanisme

Den primære virkningsmekanisme for både UPA og LNG antages at være blokering eller forsinkelse af ovulationen via suppression af LH-peaken. Dette betyder samtidigt, at behandling med hormonal nødprævention er uvirksom efter, at ovulationen er indtruffet (2-5).

UPA har et længere aktivt vindue end LNG, hvorfor UPA kan anbefales som behandling i et længere tidsinterval. LNG er kun effektiv frem til, at LH begynder at stige, mens UPA forsinket vækst af ledende follikel, også efter LH er begyndt at stige. I den sene follikulærfase (når LH begynder at stige) forskydes ovulationen i mindst 5 døgn i 79% af tilfældene (5, 6). At UPA er effektiv også lige før ovulation er vigtig, fordi det er her sandsynligheden for at blive gravid er højest.

LNG og UPA i de anbefalede doser har ingen effekt på endometriet eller embryoimplantation (4, 7, 8). LNG og UPA påvirker ikke udviklingen af et allerede implanteret embryo (9). Der er således ikke grundlag for at tilråde abort på grund af teratogenicitet efter svigt af nødprævention.

Til forskel fra de hormonelle metoder har kobberspiralen også effekt efter ovulation. Kobberionerne forhindrer fertilisering, men er også implantationshæmmende, hvis et befrugtet æg når uterinkaviteten (5).

Effektivitet

Angivelser af effektiviteten af nødprævention er i sagens natur usikre, da de ikke kan baseres på kontrollerede, randomiserede forsøg, men på en vurdering af forholdet mellem det observerede og det forventede antal graviditeter. Man kan dog sammenligne effektiviteten mellem de forskellige nødpræventionsmetoder.

Kobberspiralen er den mest effektive metode og i tillæg den eneste metode, som giver en fortsat beskyttelse mod uønsket graviditet. Effektiviteten af kobberspiral oplagt indtil 5 døgn efter ubeskyttet samleje angives at ligge på 99 % (10).

To uafhængige, kontrollerede, randomiserede studier har sammenlignet effektiviteten af UPA og LNG. Hvis behandling iværksættes indenfor 3 døgn efter ubeskyttet samleje er effektiviteten for UPA 85% og for LNG 69% (11). I tidsintervallet 0-5 døgn, var den observerede graviditetsrate for UPA 1,6% og for LNG 2,6% (12). Når de to studier kombineres i en metaanalyse (Tabel 1), findes UPA mere effektivt end LNG med hensyn til at forhindre graviditet i samtlige tidsintervaller. LNG har fortsat nogen effekt mellem 3 til 5 døgn, men i dette tidsinterval, er risikoen for at blive gravid næsten halveret, hvis behandling med UPA vælges.

Tabel 1. Metaanalyse af effektiviteten af UPA sammenlignet med LNG. (modificeret fra Glasier et al.)

	Graviditeter, n/N (%)		Odds Ratio (95% CI)	P-værdi
	UPA	LNG		
Creinin et al (0-72h)	7/773 (0.9%)	13/773 (1.7%)	0.50 (0.18-1.24)	0.135
Glacier et al (0-120h)	15/941 (1.6%)	25/958 (2.6%)	0.57 (0.29-1.09)	0.091
Meta-analyse (0-72 h)	22/1617 (1.4%)	35/1625 (2.2%)	0.58 (0.33-0.99)	0.046
Meta-analyse (0-120 h)	22/1731 (1.3%)	38/1731 (2.2%)	0.55 (0.32-0.93)	0.025

BMI og effektivitet

Selv om enkelte kliniske studier tyder på, at effekten af medicin til nødprævention kan afhænge af legemsvægten, vurderer *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*, at der ikke er evidens nok for, at effekten af nødprævention forringes ved øget legemsvægt. Dette gælder både LNG og UPA (13). Baggrunden for denne konklusion grundet på to modsigende metaanalyser (Tabel 2 og 3).

Tabel 2. Meta-analyse af tre WHO studier, som ikke viser reduktion i effektivitet hos kvinder med høj BMI. (Von Hertzen et al., 1998(14) and 2002(15); Dada et al., 2010(16))

BMI (kg/m ²)	Underweight 0 - 18.5	Normal 18.5-25	Overweight 25-30	Obese ≥ 30
N total	600	3952	1051	265
N pregnancies	11	39	6	3
Pregnancy rate	1.83%	0.99%	0.57%	1.17%
Confidence Interval	0.92-3.26	0.70-1.35	0.21-1.24	0.24-3.39

Tabel 3. Metaanalyse som viser reduktion af effektivitet hos kvinder med høj BMI (Creinin et al., 2006(11) and Glasier et al., 2010(12))

BMI (kg/m ²)	Underweight 0 - 18.5	Normal 18.5-25	Overweight 25-30	Obese ≥ 30
N total	64	933	339	212
N pregnancies	1	9	8	11
Pregnancy rate	1.56%	0.96%	2.36%	5.19%
Confidence Interval	0.04-8.40	0.44-1.82	1.02-4.60	2.62-9.09

Bivirkninger

Bivirkningsprofilen for UPA og LNG er ensartet. De hyppigste bivirkninger er hovedpine, kvalme og opkastning. Bivirkningerne er oftest lette og forbigående. Ved opkastning indenfor 3 timer efter indtagelsen, bør dosis gentages. Tidspunktet for næste menstruation påvirkes af hormonel nødprævention og kan forskydes i begge retninger. UPA tenderer til at fremrykke menstruationen 1-2 dage, mens modsat gælder for LNG. Varigheden af menstruationen er oftest uændret (12, 17).

Hormonel nødprævention øger ikke risikoen for ektopisk graviditet (18).

Kontraindikationer

Den eneste absolutte kontraindikation for hormonel nødprævention er kendt allergi.

Hormonel nødprævention bør administreres med forsigtighed ved svær leversygdom. UPA/LNG metaboliseres hovedsageligt via cytokrom P450, hvilket medfører, at enzyminducerende lægemidler kan interagere med UPA/LNG og mindske effekten.

Praktisk anvendelse af nødprævention

Ved ønske om nødprævention bør kvinden som første valg foreslås oplægning af kobberspiral. Hvis kvinden ønsker at bruge spiralen kun som nødprævention, kan den fjernes efter næste menstruation. Hvis kvinden ikke ønsker spiral, anbefales hormonel nødprævention. Både LNG og UPA fås i håndkøb og på nuværende tidspunkt koster LNG cirka halvdelen af UPA.

Hvis der har været cyklusuregelmæssigheder forud for henvendelsen, eller der af anden årsag kan være mistanke om graviditet, bør dette udelukkes før behandlingen iværksættes.

Kvinden informeres om mulige bivirkninger, og at tidspunktet for den næste menstruation kan forskydes. Hun informeres om, at barrieremetode bør bruges resten af indeværende cyklus. Hvis der alligevel skulle optræde svigt, anbefales gentagen nødprævention, for selvom det anbefales at nødprævention kun anvendes en gang i hver cyklus, synes der ikke at være dokumentation for væsentlige bivirkninger ved gentagen behandling. Kvinden opfordres til at tage en graviditetstest ca. 2. uger efter forventet menstruationstidspunkt samt vejledes vedrørende fremtidig kontrception. Kvinden kan påbegynde p-pillebehandling ved første menstruation efter nødprævention, men graviditetstest skal tilrådes under alle omstændigheder.

Nød-alternativ

Hvis LNG, UPA eller kobberspiral ikke er tilgængelige kan 'nød-alternativ' bruges. Alle p-pille- eller gestagenpræparater med et hormonindhold, som kan sammenlignes med 1,5 mg LNG, kan anvendes som nødprævention.

Tidligere brugte man det såkaldte Yuzpe-regime. I Kina bruges mifepriston.

Yuzpe-regimet

Yuzpe-regimet er en kombinationsmetode, som består af 0,1 mg ethinylestradiol (EE) og 0,5 mg levonorgestrel (LNG) givet 2 gange med 12 timers interval senest 3 døgn efter ubeskyttet samleje (19). Som følge især af den høje dosis af østrogen, oplever op til 50% kvalme og 20% opkastning (20). LNG givet som 0,75 mg administreret to gange med 12-timers interval er bedre tolereret og et mere effektivt alternativ til Yuzpe-metoden (21, 22). Et WHO multicenter-studie viste, at LNG 1,5 mg givet som engangsdosis er lige så effektivt og uden flere bivirkninger (15).

Mifepriston

Mifepriston er et anti-progesteron, som primært bruges ved induktion af abort, men som også er effektivt som nødprævention. Mifepriston er ikke godkendt som nødprævention i Europa eller USA, men er godkendt i Kina, Rusland og Ukraine i doserne 10 eller 25 mg. Der er ingen signifikant forskel i effektivitet mellem de to doser, men tidspunktet for næste menstruation forskydes i korrelation med dosis. (22, 23) Mifepriston er mere effektivt end behandling med 1,5 mg LNG. (22) Mifepriston i nævnte doser, virker primært gennem hæmning af follikeludvikling samt ovulation og har mindre eller ingen effekt på endometriet. (4, 24).

Produktresumé

EllaOne:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/01027/WC500023670.pdf

Norlevo:

<http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/GetRendition/Document-21555/html#bmk3>

Referenceliste

1. <http://www.medstat.dk>.
2. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. Human reproduction. 2010;25(9):2256-63.
3. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. Contraception. 2001;63(3):123-9.
4. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. Obstetrics and gynecology. 2002;100(1):65-71.
5. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P GLL. Emergency contraception -- mechanisms of action. Contraception. 2013;87(3):300-8.
6. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. Contraception. 2013;88(5):611-8.
7. Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. Human reproduction. 2007;22(11):3031-7.

8. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertility and sterility*. 2010;93(6):2035-41.
9. Zhang L, Chen J, Wang Y, Ren F, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Human reproduction*. 2009;24(7):1605-11.
10. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, Cheng L, Trussell J. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Human reproduction*. 2012;27(7):1994-2000.
11. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(5):1089-97.
12. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9714):555-62.
13. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002145.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
14. von Hertzen H. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet*. 1998;352(9126):428-33.
15. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9348):1803-10.
16. Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H, Nigerian Network for Reproductive Health R, Training. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception*. 2010;82(4):373-8.
17. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 2014;89(5):431-3.
18. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(6):1263-6.
19. Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertility and sterility*. 1977;28(9):932-6.
20. Ashok PW, Hamoda H, Flett GM, Templeton A. Mifepristone versus the Yuzpe regimen (PC4) for emergency contraception. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2004;87(2):188-93.
21. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet*. 1998;352(9126):428-33.
22. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;8:CD001324.
23. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29 Suppl 1:1-14.
24. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception*. 2004;69(5):373-7.