

Gestagenspiral som kontraception

Forfattere

Forfatter: Marianne Vestgaard

Referenter: Maja Dahl Langhoff, Eva Dreisler, Peter Helm, Vibeke Kramer Lysdal og Cecilia Nilsson.

Arbejdsgruppens medlemmer

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

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

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

Status

Første udkast: 2003

Diskuteret på Hindsgavl dato: 2003

Korrigeret udkast dato: juni 2015

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres tentativt senest: 2018

Nuværende guideline erstatter tidligere guideline om samme emne fra 2009

Externt review:

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 2
Litteratursøgningsmetode:	side 2
Resume af evidens	side 3
Virkningsmekanisme	side 4
Effektivitet	side 4
Patient tilfredshed	side 4
Anvendelse hos nullipara/gravida	side 4
Komplikationer	side 5
Bivirkninger	side 5
LNG-IUD vs MiniLNG-IUD til nullipara	side 5
Oplægning og kontrol	side 5
Referencer	side 7

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Indledning:

Der er i Danmark markedsført gestagenspiraler med 2 forskellige mængder af gestagen (levonorgestrel): Levonorgestrel IUD (LNG-IUD) (Mirena[®] og Levosert[®] (20 µg/24 timer)) og Mini Levonorgestrel IUD (MiniLNG-IUD) (Jaydess[®] (12µg/24 timer)). Ved MiniLNG-IUD er selve spiralen og indføringshylsteret mindre end ved LNG-IUD. MiniLNG-IUD kan skelnes fra LNG-IUD og kobberspiralen ved en sølvring, der er synlig ved ultralydsundersøgelse.

Gestagenspiralerne er godkendt som kontraception. LNG-IUD er desuden godkendt til behandling af menorrhagi og som lokal gestagenbehandling til beskyttelse mod endometriehyperplasi i forbindelse med systemisk østrogenterapi. MiniLNG-IUD er ikke godkendt til behandling af menorrhagi og dysmenore, men har en effekt på menorrhagi og dysmenore der er sammenlignelig med LNG-IUD (1, 2).

Markedsførte gestagen spiral 2015 (3)	Mirena [®]	Levosert [®]	Jaydess [®]
Levonorgestrel (mg) (total):	52	52	13,5
Størrelse på selve spiralen (mm):	32 x 32	32 x 32	28 x 30
Diameter på indføringshylster (mm):	4,5	4,8	3,5
Anbefalet maksimal intrauterin anvendelse (år):	5	3	3

Afgrænsning af emnet: Denne guideline omhandler gestagenspiralen, når den anvendes som kontraception. Gestagenspiralen til behandling af menorrhagi og dysmenorre behandles i guideline om *Peri- og postmenopausal hormonbehandling (2013)*. Gestagenspiral til behandling af endometriose omhandles i guideline om *endometriose - behandling af peritoneal endometriose (2013)* samt guideline om *behandling af endometriomer – hos kvinder UDEN aktuelt graviditetsønske (2009)*. Gestagenspiral til brug som add back ved HT omhandles *under peri- og postmenopausal hormonbehandling (2013)*. De systemiske effekter ved behandling med gestagenspiralen gennemgås i guideline om *lokal hormonbehandling: systemiske effekter (2012)*. Perforation af uterus samt fejlplacerede spiraler omhandles i *Guideline om fejlplacerede spiraler (2014)*.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: juni 2015

Primære litteratursøgning: marts 2015

Databaser der er søgt i: PubMed

Yderligere er litteratur fremskaffet ved henvendelse til distributøren (Bayer) af Mirena og Jaydess, ved gennemgang af referencer i tidligere guideline (Gestagenspiral som kontraception, 2009) samt via de fremskaffede artiklers referencer.

Søgetermer: Intrauterine device, Levonorgestrel-releasing IUD, LNG-IUD, LNG-IUS, Mirena, Jaydess, contraception.

Sprogområde: Engelsksprogede og skandinaviske.

Evidensgradering:

Oxford

Resume af evidens

Der er generelt høj tilfredshed med hormonspiralen – både hos multipara og nullipara. Grundig information øger tilfredsheden med spiralen og nedsætter risikoen for at den skal seponeres.	I Ib
Perforation kan forekomme ved anlæggelse (1,4 tilfælde per 1000 anlæggelser)	I Ib
Udstødelsesraten er størst i det første år og den kumulative rate over 5 år for Mirena er 4,5%.	Ib
Pearl-index for LNG-IUD (Mirena [®]) er 0,1-0,6.	Ib
Blødningsforstyrrelser er hyppigste årsag til spiralfjernelse, dernæst kommer smerter og underlivsbetændelse.	Ib
Knap 20% får amenore indenfor det første år.	Ib
Risikoen for underlivsbetændelse er ca. 0,5 % over 5 år.	Ib
Risikoen for ekstrauterin graviditet blandt gestagenspiralbrugere er mellem 0.02 og 0,2 per 100 kvindeår.	Ib
Hvis en kvinde med gestagenspiral in situ har positiv graviditetstest, har hun ca. 50 % sandsynlighed for en ekstrauterin graviditet.	III
Oplægning af gestagenspiral hos nulligravida/para er forbundet med større smerter end hos kvinder, der har født.	I Ib
Bivirkningsprofilen ved MiniLNG-IUD er generelt ikke anderledes end for LNG-IUD.	IIIb
Gestagenspiralen er en sikker og reversibel form for antikonception .	Ib

Resumé af kliniske rekommandationer

Kvinder, som ønsker at benytte gestagenspiral, bør gives grundig information om forventelige bivirkninger (især pletblødninger og amenorre).	B
Ved anvendelse af gestagenspiral bør kvinden oplyses om risiko for udstødelse samt at mistænke graviditet ved symptomer på dette.	A
Gestagenspiral kan med fordel benyttes som antikonception af kvinder med menorrhagi og dysmenorre.	A
Gestagenspiral kan anvendes af nulligravida/para.	A
Der er ingen tungtvejende grunde til at vælge MiniLNG-IUD frem for LNG-IUD hos nullipara.	C

Virkningsmekanisme

Den høje, lokale koncentration af levonorgestrel i endometriet nedsætter funktionen af østrogen- og progesteronreceptorerne i endometriet, hvorved en antiproliferativ virkning opnås, og implantation hæmmes. Traditionelt er det i litteraturen beskrevet, at en af gestagenspiralens virkningsmekanismer er omdannelsen af cervikalsekretet, således at det bliver ugennemtrængeligt for sædceller (4). Flere studier kan imidlertid ikke bekræfte denne antagelse (5-7).

Ændringen i det lokale miljø i uterus og salpinges hæmmer sædcellernes bevægelighed og funktion. Ovulationen hæmmes hos nogle kvinder.

Seponeres gestagenspiralen, normaliseres ovennævnte forhold, og spiralen medfører ikke forsinkelse for opnåelse af graviditet.

Effektivitet

Effekten af et kontraceptiv kan angives med Pearl-index (antal graviditeter/100 kvindeår).

Pearl-index for LNG-IUD angives til 0,1-0,6. Et studie angiver Pearl-index så lavt som 0,06. Til sammenligning er Pearl-index for Jaydess fundet til 0,17-0,33 (1, 2).

Pearl-index for LNG-IUD er sammenligneligt med Pearl-index ved kvindelig sterilisation for alle aldersgrupper (8).

Kvinder, der ønsker sterilisation, bør anbefales at forsøge en gestagenspiral i stedet (9).

Metodesvigt skyldes oftest, at spiralen falder ud, uden det bemærkes. Vedrørende udstødelserater (fuldstændigt samt partielt) se afsnittet om bivirkninger.

Brug af LNG-IUD giver lav ektopisk graviditetsrate på 0,02-0,2 pr. 100 kvindeår (11). Såfremt en kvinde, der anvender hormonspiral, bliver gravid, er der 50 % risiko for, at graviditeten er ektopisk. Hormonspiralen nedsætter således både sandsynligheden for intrauterin graviditet og for ektopisk graviditet, idet kvinder, der anvender hormonspiral, har lavere risiko for ektopiske graviditeter end kvinder uden kontraception (12). For MiniLNG-IUD angives risikoen for ektopisk graviditet til 0,11 pr. 100 kvindeår (2). Som ved LNG-IUD var halvdelen af de graviditeter, der indtrådte under brug af MiniLNG-IUD ektopiske (1, 2).

Patienttilfredshed

I et større, internationalt studie fandt man, at 95% af førstegangs-brugere af LNG-IUD var tilfredse, mens tilfredsheden steg til 99% hos de kvinder, der fik anlagt LNG-IUD for anden gang (13). I et stort studie fra Finland (14) var andelen af kvinder, der fortsætter med spiralen efter henholdsvis 1 år, 2 år, 3 år, 4 år og 5 år hhv. 93%, 87%, 81%, 75% og 65%. De hyppigste årsager til tidlig fjernelse af LNG-IUD er blødningsforstyrrelser, infektion og smerter.

Sandsynligheden for, at kvinden fortsætter med brug af spiralen hænger nøje sammen med informationen, der er givet før oplæggelsen (14, 15). Det er således vigtigt at informere om blødningsforstyrrelser samt muligheden for amenorre og bivirkninger (se også afsnittet om bivirkninger).

Anvendelse hos nullipara/gravida:

Traditionelt har LNG-IUD været brugt til kvinder, der har født, eller som minimum har været gravide, idet anlæggelsen hos nulligravida/para betragtes som mere smertefuld end hos kvinder, der har født. Undersøgelser har vist høj tilfredshed blandt nulligravida/para (8, 16), og over de senere år

er andelen af spiralbrugere, der er nullipara/gravida øget (8). Flere studier (16-18) har undersøgt oplægningsproceduren af hormonspiral hos nullipara/gravida, hvor anlæggelsen hos langt størstedelen af kvinderne blev beskrevet som teknisk nem.

Et enkelt studie (1) har sammenlignet oplægningen af MiniLNG-IUD med LNG-IUD og finder, at oplægningen blev fundet nem hos stort set den samme andel kvinder (94% vs. 86,2%). Hos 72,3% af kvinderne, der fik anlagt MiniLNG-IUD, var anlæggelsen smertefri eller gav anledning til mild smerte, mens dette var tilfældet hos 57,9% af kvinderne, der fik anlagt LNG-IUD. I et svensk studie blandt nullipara (16) fandt man, at på trods af, at 90% af kvinderne fandt anlæggelsen af LNG-IUD smertefuld, influerede dette ikke på kvindernes tilfredshed med LNG-IUD.

Komplikationer

Perforation: I et større europæisk studie (19) fandt man, at der forekom perforation i 1,4 tilfælde pr. 1000 oplæggelser. Den største risikofaktor for perforation var amning på oplæggelsestidspunktet samt oplæggelse < 36 mdr. postpartum. Kombinationen af disse to risikofaktorer gav en yderligere let øget perforationsrisiko. Dog var perforation i denne gruppe af kvinder fortsat sjælden.

Udstødelse: Udstødelseraten (fuldstændigt samt partielt) for LNG-IUD over 5 år er 4,5% (10). I et studie, der sammenligner to lavdosis hormonspiraler (der frigav henholdsvis 12µ/24 timer og 16µ/24 timer levonorgestrel) med LNG-IUD fandt man overordnet lidt lavere udstødelserater end ellers beskrevet i litteraturen. Den laveste udstødelserate blev fundet for MiniLNG-IUD, der blev angivet til 0,4% (1).

Bivirkninger

Blødningsforstyrrelser: De fleste kvinder oplever ændringer i deres blødningsmønster efter oplægning af LNG-IUD og MiniLNG-IUD. I de første tre måneder oplever 22 % af kvinderne forlænget blødning og 67 % uregelmæssige blødninger efter postmenstruel oplægning af LNG-IUD. Dette falder til henholdsvis 3 % og 19 % ved slutningen af det første års brug (3). Ændringer i blødningsmønsteret er den hyppigste årsag til, at spiralen seponeres (15). Hos henholdsvis 57 % og 16 % af fertile kvinder, som anvender LNG-IUD, udvikles oligomenore og amenore (3). I et studie, der sammenligner to lavdosis hormonspiraler (der frigav henholdsvis 12µ/24 timer og 16µ/24 timer levonorgestrel) med Mirena, fandt man at både lavdosis hormonspiraler og LNG-IUD gav reduktion i antallet af blødningsdage, dog var effekten størst i LNG-IUD-gruppen. Ligeledes fandt man, at andelen af kvinder med amenore efter 3 år var størst i LNG-IUD-gruppen (1). Fortsætter pletblødningerne længere end 3-4 måneder, må man overveje vandskanning for at undersøge for rumopfyldende proces i uterinkaviteten.

Underlivsbetændelse: Risikoen for underlivsbetændelser er 0,5 % (15). Gestagenspiralen beskytter ikke mod nogen seksuelt overførte sygdomme.

Smertes: Der er let øget risiko for, at spiralen fjernes før 5 års anvendelse grundet smerter (14).

Udflåd: Der er en let øget risiko for at få fjernet spiralen pga. gentagne vaginitter (14).

Gestagenbivirkninger: Depression, akne, hovedpine, vægtøgning og brystspænding er almindelige bivirkninger, der optræder hos 1-10 % (3) af gestagenspiralbrugere. Ved 5-års opfølgelse er disse bivirkninger dog ikke hyppigere hos LNG-IUD brugere end hos kobberspiralbrugere (20), hvilket sandsynligvis skyldes, at de kvinder, der var plaget af bivirkninger har seponeret gestagenspiralen.

De systemiske påvirkninger gennemgås i guideline for *lokal hormonbehandling: systemiske effekter (2012)*.

Amning: Gestagenspiralen kan anvendes af ammende. Ganske lave mængder af levonorgestrel overføres til barnet under amningen. Det er ikke sandsynligt, at der vil være en risiko for barnet med den dosis, der frigives fra LNG-IUD. Lægemiddelstyrelsen anbefaler dog, at behandling undgås de første 6 uger af amningen. Der er ingen skadelige virkninger på barnets trivsel, når LNG-IUD anvendes 6 uger post partum (3).

Bivirkninger og MiniLNG-IUD: Generelt er bivirkningsprofilen ikke anderledes for MiniLNG-IUD end for LNG-IUD. Det lavere hormonniveau er ikke vist at give en lavere risiko for bivirkninger sammenlignet med LNG-IUD. Blødningsniveauet er nogenlunde sammenligneligt mellem LNG-IUD og MiniLNG-IUD. Den eneste dosisafhængige bivirkning var forekomst af ovariecyster som sås hos 22 % i LNG-IUD-gruppen sammenlignet med 5,9-8,6 % i MiniLNG-IUD-grupperne (1, 2).

LNG-IUD vs. MiniLNG-IUD til nullipara

Hvorvidt man skal vælge LNG-IUD eller MiniLNG-IUD til nullipara bør besluttes i samråd mellem lægen og kvinden. Ud fra den foreliggende evidens findes ingen tungtvejende grunde til at vælge MiniLNG-IUD frem for LNG-IUD til nullipara. Den anbefalede maksimale intrauterine anvendelse på 5 år for Mirena[®] mod de anbefalede 3 år for Jaydess[®], taler for at oplægge Mirena[®].

Oplægning og kontrol

Teknikken ved oplægning af spiral kan variere fra læge til læge. Et eksempel på oplægningsteknik kan findes i distributørens produktresumé (<http://www.bayer.ca/files/MIRENA-PM-EN.pdf?#> / <http://www.bayer.ca/files/JAYDESS-PM-EN.pdf?#>) (21, 22). Det er ikke nødvendigt at foretage ultralydsscanning eller endometriediagnostik inden oplægningen af hormonspiral. For at sikre korrekt intrauterin beliggenhed kan der efter oplægningen foretages ultralydsscanning.

Anlæggelse af paracervicalt lidokain ifm. oplægning af spiral kan reducere smerter målt på visuel analog smerte skala (23). Priming af cervix med misoprostol kan ikke reducere smerter ifm. oplægning af spiral hos nullipara (24).

Ved usikkerhed om evt. graviditet bør der foretages urin-hCG. Der podes for chlamydia forud for oplægning af spiral jfr Sundhedsstyrelsens retningslinjer (25).

For at sikre mod eventuel tidlig graviditet, som ikke kan detekteres med graviditetstest, anbefales det, at spiralen oplægges indenfor 10 dage efter 1. menstruationsdag.

Der anbefales kontrol efter 1-2 måneder for at konstatere om spiralen er på plads og for at diskutere eventuelle bivirkninger. Herefter anbefales kun kontrol ved blødningsændringer. Kvinden skal instrueres i at henvende sig ved ændringer i blødningsmønsteret.

Referenceliste:

1. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertility and sterility*. 2012;97(3):616-22 e1-3.
2. Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(6):1205-13.
3. Lægemedelstyrelsens produktresumé.
4. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell Jr D. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception*. 2010;82(6):491-6.
5. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. Effects of various iuds on the composition of cervical mucus. *Contraception*. 1991;43(5):447-58.
6. Barbosa I, Bakos O, Olsson S-E, Od Lind V, Johansson EDB. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1990;42(1):51-66.
7. Barbosa I, Olsson SE, Od Lind V, Goncalves T, Coutinho E. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Adv Contracept*. 1995;11(2):85-95.
8. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Heikinheimo O. Safety and efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: recent insights. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2013;8(3):235-47.
9. Bjerger MR HP. Er gestagenspiral et realistisk alternativ til kvindeligt sterilisation? *Ugeskr læger*. 2005;167:2770-2.
10. Jensen JT, Nelson AL, Costales AC. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2008;77(1):22-9.
11. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Do Minh T. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception*. 2015.
12. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(1):50-4.
13. Römer T, Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): Data from an international survey. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2009;14(6):391-8.
14. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nationwide study of 17,360 users. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(3):335-9.
15. Attia AM, Ibrahim MM, Abou-Setta AM. Role of the levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. Patient preference and adherence. 2013;7:777-85.
16. Marions L, Lövkvist L, Taube A, Johansson M, Dalvik H, Øverlie I. Use of the levonorgestrel releasing-intrauterine system in nulliparous women – a non-interventional study in Sweden. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2011;16(2):126-34.
17. Bahamondes MV, Hidalgo MM, Bahamondes L, Monteiro I. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. *Contraception*. 2011;84(5):e11-e6.
18. Brockmeyer A, Kishen M, Webb A. Experience of IUD/IUS insertions and clinical performance in nulliparous women—a pilot study. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2008;13(3):248-54.

19. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Do Minh T. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception*. 2015;91(4):274-9.
20. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception*. 1994;49(1):56-72.
21. <http://www.bayer.ca/files/MIRENA-PM-EN.pdf?#>.
22. <http://www.bayer.ca/files/JAYDESS-PM-EN.pdf?#>.
23. Pergialiotis V, Vlachos DG, Protopappas A, Vlachos GD. Analgesic options for placement of an intrauterine contraceptive: A meta-analysis. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2014;19(3):149-60.
24. Espey E, Singh RH, Leeman L, Ogburn T, Fowler K, Greene H. Misoprostol for intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(3):208.e1-.e5.
25. <https://sundhedsstyrelsen.dk/publ/vejledninger/99/venera/kap06.htm>.