

# Gestagener har kommit till stor klinisk användning

Nackdelar oregelbundna blödningar och dåligt humör

**Gestagener har kommit till stor användning såväl som preventivmedel, i kombinerade p-piller och i enbart gestagenmetoder, som vid behandling av blödningsrubbingar och postmenopausal hormonbehandling. Nackdelar är främst oregelbundna blödningar och humörförändringar. Här följer en översikt i klinisk praktisk användning.**

Gestagener är syntetiska steroider med en biologisk verkningsmekanism som liknar progesteron. De första gestagenerna syntetiserades redan i början av 1950-talet och har sedan dess varit i klinisk användning. Deras huvudsakliga användningsområde är inom gynekologin, där de används som preventivmedel, vid hormonell substitutionsbehandling till postmenopausala kvinnor, vid behandling av blödningsproblem och vid speciella sjukdomstillstånd som endometriosis. Gestagenernas effekt beror på vilken typ av gestagen som används, administrationsväg och dos.

De äldsta, den första generationens gestagener är 19-nortestosteronderivat. De som använts mest är noretisteron och levonorgestrel som ingår både i kombinerade p-piller och i enbart gestagenpreparat. Dessa gestagener har en relativt hög androgenicitet och ger därför upphov till androgena biverkningar såsom hirsutism och akne.

Andra generationens gestagener är 17-hydroxyderivat av progesteron, av vilka medroxyprogesteronacetat kommit till störst klinisk användning. Dessa preparat är nära besläktade med progesteron och saknar därför androgenicitet. De nyare 19-nortestosteronderivaten, desorgestrel, gestoden och norgestimol,

tredje generationens gestagener, karaktäriseras av en lägre androgenicitet än första generationens gestagener och har därför under 1980- och 90-talen kommit till stor klinisk användning (Figur 1).

## Preventivmedel

Man visade redan i mitten av 1950-talet att ovulationen kunde hämmas med syntetiska gestagener; sedan dess har ett antal preventivmetoder baserade på enbart gestagener utvecklats. Detta huvudsakligen för att undvika de speciella biverkningar och risker som förknippats med syntetiska östrogener i kombinerade p-piller. Gestagener har använts som injektionspreparat, subdermal implantat, intrauterina inlägg och minipiller.

Användningen av gestagena metoder är låg i Sverige och har sedan introduktionen i slutet av 1960-talet legat lågt, på ungefär en tiondel av användningen av kombinerade p-piller, med cirka 4 dagsdoser per 1 000 kvinnor. Försäljningen av gestagenpreparat har i motsats till kombinerade p-piller inte påverkats av larmrapporter om risker för blodpropp och bröstcancer. Gestagenmetoderna används mest av kvinnor över 30 år, till skillnad från kombinerade p-piller, som är den metod som föredras av kvinnor i åldrarna 15–30 år.

## Depoprovera

Depoprovera är den globalt mest använda gestagenmetoden och utgörs av medroxyprogesteronacetat i en vattenlösning. Medroxyprogesteronacetat kan mätas i serum redan 30 minuter efter en injektion [1]. De högsta cirkulerande nivåerna erhålls efter 10–14 dagar, sedan sker en successiv sänkning under ibland ända upp till nio månader efter en injektion. Depoprovera är en högdoserad långverkande preventivmetod som hämmar ägglossningen effektivt. Detta sker genom en direkt påverkan både på hypotalamus, hypofys och ovarier. Kvinnor som använder Depoprovera har låga halter av gonadotropiner och helt hämmad ovarieaktivitet [2]. Metoden hämmar även endometriets utveckling och man finner ett tunt, körtelfattigt och atrofiskt endometrium hos användarna. Cervixsekretet blir sparsamt och

ogenomträngligt för spermier. Depoprovera är därför en mycket säker preventivmetod och graviditetsfrekvensen är mindre än 1 på 1 000 kvinnor och år.

En nackdel med Depoprovera är dess höga effektivitet som preventivmetod och att det är ett långverkande injektionspreparat, vilket innebär att metoden inte omedelbart kan avbrytas. Man räknar med att de flesta kvinnor som slutar använda Depoprovera kommer att återfå ägglossning sex–nio månader efter den sista injektionen.

En annan nackdel med metoden är blödningsoregelbundenheter [3]. Dessa kan vara allt från helt oförutsägbara, oregelbundna, rikliga blödningar till amenorré. Blödningsoregelbundenheterna brukar vara störst efter de första injektionerna, sedan kommer de flesta att bli blödningsfria och efter tre injektioner har man rapporterat amenorré hos drygt hälften av användarna.

Andra biverkningar med Depoprovera är de typiska problem som är behäftade med alla gestagener som viktuppgång som brukar vara måttfull, 1–2 kg, svullnad av bröst och buk samt bröstömhet. Humörförändringar är vanliga, mest i form av irritabilitet, aggressivitet och nedstämdhet, samma besvär som vid premenstruella spänningsproblem.

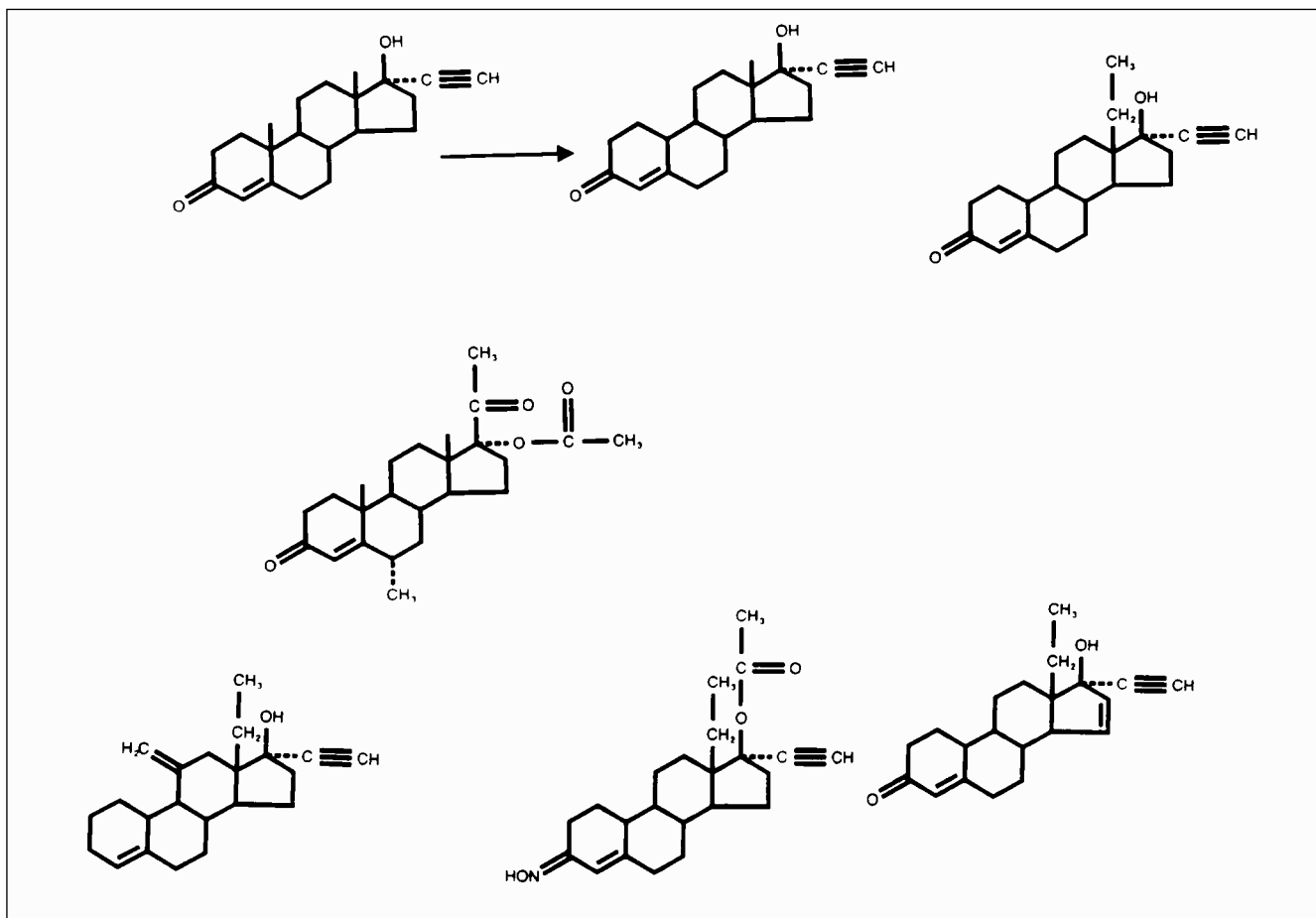
Depoproveras påverkan på koagulationsmönster, lipidmönster och glukosmetabolism är marginell [1, 4]. Det finns data som visar att kvinnor som använder Depoprovera har en lägre benäpethet i ländrygg och lårbenshals jämfört med menstruerande kontroller, men dock högre än hos postmenopausala kvinnor [5]. Det rörde sig dock om en retrospektiv studie där man inte korregerat för skillnader i vikt, diet och ärftlighet och där antalet rökare var större bland Depoprovera-användarna.

Preparatet registrerades som preventivmedel i USA, som är tillverkarlandet, så sent som 1992 trots att det använts i andra länder sedan början av 1960-talet. Detta berodde på oro för en ökad risk för bröstcancer baserad på studier av beaglehunder. Tre stora prospektiva multicenterstudier har utförts av WHO rörande risken för bröst-, endometrie-, ovarie- och cervixcancer (Tabell I) vid

## Författare

BRITT-MARIE LANDGREN

professor, enheten för obstetrik och gynekologi, kvinnokliniken, Hud-  
dinge sjukhus, Huddinge.



Figur 1. Gestagener som kommit till stor klinisk användning.

användning av Depoprovera [6]. I stort fann man ingen ökad risk för att utveckla bröstcancer, en viss osäkerhet förelåg dock när det gäller kvinnor som fått bröstcancer före 35 års ålder och som använt Depoprovera före 25 års ålder. Man fann en skyddseffekt för endometrie-cancer och ingen ökad risk för att utveckla cervix- och ovariecancer.

Vid rådgivning till kvinnor som är intresserade av denna preventivmetod bör man noggrant informera om metodens nackdelar, framför allt blödningsproblemen. Den här metoden bör inte rekommenderas till kvinnor som inte kan acceptera amenorré. Man bör också upplysa om att det kan dröja sex–nio månader efter den sista injektionen innan man kan bli gravid. Den här metoden är bäst lämpad för den något äldre kvinnan som avslutat sitt barnafödande, som vill ha en säker metod och som upplever det positivt med amenorré.

### Norplant

Norplant är en långverkande preventivmetod som skyddar mot graviditet under fem år. Metoden utgörs av sex kapslar, 30 mm långa och 2,4 mm i diameter, som innehåller levonorgestrel. Kapslarna skall injiceras under huden i överarmen och man skall kunna palpera dem efter isättning. Utsöndringen av

levonorgestrel är högst under det första året och utgör ungefär 60 mikrogram/dygn. Därefter utsöndrar systemet cirka 30 mikrogram/dygn [7].

Norplant hämmar ägglossningen hos cirka 80 procent av alla användare under det första året. Under det fjärde året kommer cirka 44 procent av kvinnorna att ha en total hämning av ägglossningen [8]. Norplant påverkar endometriet och man kan se histologiska bilder som varierar från oregelbundet sekretoriskt till totalt atrofiskt endometrium [9]. Cervixsekretet blir sparsamt och ogenomträngligt för spermier. Under fem år varierar graviditetsfrekvensen från 0,2 till 1,3 per 100 kvinnor. Kroppsvikten har dock betydelse för denna metods säkerhet, övervikt ger en lägre grad av ovariehämning och därmed ökad graviditetsrisk. Antalet inträffade extrauterina graviditeter är jämförbart med frekvensen hos sexuellt aktiva kvinnor som inte använder preventivmedel [10].

Det största problemet för Norplant-användarna är blödningsregelbundenheter. Dessa är störst under det första användningsåret och minskar sedan successivt. Norplants påverkan på lipoproteinmönstret är ytterst marginell. Man har sett en sänkning av kolesterol- och HDL-nivåer. Det finns studier som

visar en ökning av koagulationsfaktor VIII- och antitrombin III-nivåer. Norplant har inte visats påverka leverfunktion eller glukosmetabolism [11].

När man avslutat metoden försvinner levonorgestrel ur blodet inom tre–fem dagar, vilket innebär att ägglossningen återkommer snabbt och att möjligheterna att bli gravid inte fördröjs. Detta är en metod som kan rekommenderas till alla åldersgrupper. Försiktighet vid rådgivning och förskrivning bör dock iaktas till kvinnor som är känsliga för gestagena biverkningar som premenstruella besvär och hirsutism. Man bör även för presumtiva användare av denna metod noggrant informera om blödningsproblematiken.

### Levonova

Levonova är ett intrauterint inlägg som utsöndrar levonorgestrel i en mängd av 20 mikrogram/dygn och som kan användas i minst fem år [12]. Metoden har utvecklats för att uppnå maximal effekt av levonorgestrel på endometriet som då blir atrofiskt och decidualomvandlat med inaktiva epitelceller [13]. De här förändringarna kan iaktas redan efter en månad med spiralen in situ; då den tagits ut kan ett histologiskt normalt endometrium ses redan efter 1–3 månader. Relativt höga serumnivå-

er av levonorgestrel (200 pg/ml) har uppmätts hos några enstaka procent av Levonovaanvändare, detta har gett upphov till ovulationshämning. Cervixsekretet blir sparsamt och ogenomträngligt för spermier [14].

Levonova är en mycket effektiv preventivmetod och antalet inträffade graviditeter ligger på samma nivå som vid sterilisering och Depoprovera-användning. Antalet extrauterina graviditeter har uppgetts vara synnerligen lågt, 0,02 per 100 kvinnoår. Detta kan jämföras med 0,25 för kopparspiralen Nova-T [15].

Eftersom Levonovas huvudsakliga effekt är hämning av endometriet, påverkas blödningsmönstret radikalt. Levonova används därför även för behandling av rikliga blödningar hos kvinnor med normal livmoderstorlek. Blödningsmönstret karaktäriseras under det första halvåret av sparsammare blödningar än tidigare, men med oregelbundet mönster [16]. Efter de första sex månaderna blir de flesta amenorroiska och har ytterst sparsamma, glesa blödningar. Blödningsmängden minskar i genomsnitt med 80 procent under ett halvår. Presumptiva Levonovaanvändare bör därför informeras om att det första halvåret innebär oregelbundna blödningar, men att blödningsmönstret successivt kommer att förbättras. Andra biverkningar som rapporterats är hormonellt orsakade, som huvudvärk (2–3 procent), illamående (2 procent), akne och bröstömhet (3,5 respektive 3 procent). Biverkningar relaterade till inlägget i sig, som ryggont och smärta i nedre delen av buken, förekommer hos 3–10 procent av användarna. Denna metod lämpar sig bäst för kvinnor som har fött barn och har rikliga blödningar. Försiktighet bör iaktas till kvinnor med dokumenterad känslighet för gestagenbiverkningar som premenstruell spänning och hirsutism.

### Minipiller

Minipiller är en extremt lågdoserad gestagenmetod och innehåller endast en femtedel av gestagenmängden i kombinerade p-piller. De tillkom i början av 1960-talet och rekommenderades i första hand till de kvinnor där östrogen var kontraindicerat. Minipiller kan användas av alla kvinnor, inga kontraindikationer föreligger. Denna lågdoserade metod påverkar inte lipid-, koagulationsmönster eller glukosmetabolism och innebär ingen ökad risk för utveckling av bröst-, endometrie-, cervix- eller ovariecancer [17]. Minipiller verkar genom en kombinerad effekt på ovariefunktion, endometrium och cervixsekret.

Cirka hälften av minipilleranvändarna har en hämrad ovulation. Av dessa

**Tabell I.** Depoprovera-användning och risk för cancer i reproduktionsorganen [9-13].

Typ av cancer	Relativ risk	95 procents konfidensintervall
Bröst	1,21	(0,96–1,52)
Endometrium	0,21	(0,06–0,79)
Ovarium	1,07	(0,6–1,8)
Cervix	1,11	(0,96–1,29)

**Tabell II.** Optimal gestagens dos för hämning av endometriehyperplasi vid behandling under minst 10 dagar.

Noretisteron	0,7–1mg
DL-norgestrel	150 µg
Medroxyprogesteronacetat	10 mg
Dehydrogesteron	10–20 mg

har cirka 15 procent follikelaktivitet enbart, 15 procent uppvisar en komplett hämning av ägglossningen och 15 procent har follikelaktivitet som följs av en defekt corpus luteum-funktion. Effekten av minipiller på endometriet varierar och man kan se allt från ett normalt sekretoriskt endometrium till en total atrofi. Cervixsekretet är sparsamt och ogenomträngligt för spermier [18].

Säkerheten hos denna metod varierar mellan 1 och 6 graviditeter på 100 kvinnoår, delvis beroende på att det är en metod som är mycket beroende av användaren. Vid minipilleranvändning har kroppsvikt och ålder betydelse för metodens säkerhet. Graviditetsrisken är högre hos kvinnor som väger mer än 70 kg och lägst i åldersgruppen över 43–45 år. Dessa tabletter skall tas regelbundet varje dag och vid samma tid utan något uppehåll.

Det vanligaste problemet är blödningsoregelbundenheter som varierar från helt oförutsägbara rikliga blödningar till amenorré. Det har rapporterats förekomst av extrauterina graviditeter på 4,1 per 100 graviditeter hos minipilleranvändare [17]. Man har också sett »cystor», som ultraljudsmässigt har registrerats som en follikel, med homogent utseende och med en diameter mer än 35 mm. Dessa cystor utgör en behandlingseffekt av minipiller och bör ej åtgärdas. Det enda man bör göra är att kontrollera patienten efter två-tre månader [19].

Minipiller rekommenderas till ammande kvinnor. Den mängd gestagen som passerar ut i bröstmjölken är negligierbar och påverkar inte mjölk-mängden. Minipiller kan rekommenderas till kvinnor som inte har problem med att komma ihåg att ta en tablett varje dag, som önskar en östrogenfri metod och till kvinnor som ammar. Vid förskrivning bör man informera om nackdelar-

na med metoden och då framför allt blödningsoregelbundenheterna.

### Hormonsubstitution till postmenopausala kvinnor

Ett stort användningsområde för gestagener är vid substitutionsterapi med östrogen till postmenopausala kvinnor med klimakteriella besvär och vid osteoporosprofilax. Då man ger enbart östrogenbehandling till postmenopausala kvinnor med kvarvarande uterus ökas risken för endometriecancer med 5–10 gånger jämfört med hos obehandlade kvinnor. Frekvensen endometriehyperplasier vid enbart östrogenbehandling uppges vara 15 procent. Man har kunnat visa att ett gestagentillägg minskar förekomsten av endometriehyperplasi till 4 procent med sju dagars, 2 procent med tio dagars och 0 procent med 12 dagars gestagenbehandling per månad.

Vid kontinuerlig kombinerad behandling med östrogen och gestagen erhålls ett 100-procentigt inaktivt endometrium [20]. Gestagentillägg till östrogenbehandling postmenopausalt har givits oralt, transdermalt och intrauterint. De mest använda gestagenerna är noretisteron, noretisteronacetat, levonorgestrel och medroxyprogesteronacetat. Den optimala dagliga dosen av gestagen för att uppnå en hämning av proliferationen i endometriet vid behandling under minst tio dagar har fastställts (Tabell II).

I en studie av Sturdee och medarbetare 1996 [21] gav man 413 kvinnor östrogenbehandling i sekventiell substitution med gestagen i 10 eller 12 dagar under en tidsperiod av 2,7 år. Man fann komplex endometriehyperplasi hos elva kvinnor (2,7 procent), åtta av dessa hade tagit gestagen i 12 dagar (prevalens 2,8 procent) och tre i 10 dagar (2,4 procent). Den här förekomsten av komplex hyperplasi skiljer sig inte mycket från den som man finner hos obehandlade asymtomatiska kvinnor. Det förefaller därför som om man helt kan omvandla enkel och komplex hyperplasi till normalt endometrium genom att ge gestagen i minst 10 dagar och som om den atypiska hyperplasin däremot inte kan påverkas. Ett stort problem är att man kan blöda från ett atrofiskt endometrium, och att blödningsfrihet och regelbundna bortfallsblödningar inte alltid innebär att det inte föreligger hyperplasi eller atypi i endometriet [22].

Många kvinnor slutar med substitutionsbehandling efter varierande tid; det har angivits att upp till 15 procent av de kvinnor som får behandling avbryter denna inom ett år beroende på biverkningar [23]. Den vanligaste orsaken till att man slutar har angivits vara blödningsproblem. Sedan kommer biverk-

ningar såsom PMS-liknande symtom i form av humörförändringar, nedstämdhet, irritabilitet, huvudvärk, bröstspänningar, svullnad och viktökning. Man har därför arbetat med att utveckla olika behandlingsmodeller för att minska antalet biverkningar.

### Olika typer av behandlingsmodeller

I USA har man givit östrogen i 25 dagar med gestagentillägg under de sista 10 dagarna och därefter behandlingsuppehåll i 5 dagar. I Europa har man mest givit kontinuerlig östrogenbehandling med gestagentillägg i 10–12 dagar under en 30-dagarsperiod [21, 24]. Fördelarna med den europeiska modellen är att kvinnorna inte behöver få tillbaka sina övergångsbesvär under behandlingsuppehållet. Man har också prövat kontinuerlig kombinerad behandling med östrogen och gestagen. Vid sekventiell behandling fås bortfallsblödning i upp till 90 procent av fallen. Kontinuerlig behandling ger amenorré hos 80–100 procent av de behandlade kvinnorna. I en studie av Staland [25] fann man total blödningsfrihet hos de kvinnor där minst ett år hade förflutit sedan den sista blödningen.

Man har också prövat »long cycle»-behandling, dvs utglesning av gestagentillägget för att minska antalet bortfallsblödningar, och motivera de kvinnor som har andra biverkningar att ta gestagentillägget. I en studie gavs 2 mg 17-betaöstradiol under 84 dagar följt av en kombination med 1 mg noretisteron under 10 dagar. Blödningsmönster och endometrieffekt jämfördes med kvinnor som fick sekventiell behandling med 2 mg 17-betaöstradiol i 18 dagar följt av 10 dagar med 2 mg 17-betaöstradiol och 1 mg noretisteron. Under det tredje behandlingsåret fann man signifikant flera kvinnor med hyperplasier och atypier i utglesningsgruppen.

I andra behandlingsmodeller med konjugerat östrogen 0,625 mg i 84 dagar kombinerat med 10 mg medroxyprogesteronacetat under 14 dagar fann man efter två år ingen ökad hyperplasi-frekvens [26]. Genombrottsblödningar är dock vanligare vid utglesning än vid vanlig sekventiell östrogen-gestagenbehandling. Det krävs fler långtidsuppföljningar innan den här behandlingen kan anses vara helt utvärderad.

Det finns många undersökningar där man jämfört sekventiell med kontinuerlig kombinerad behandling, framför allt med avseende på blödningsmönster och endometriepatologi. Tablettfölsamhet har då tyvärr bara registrerats som en andrahandsinformation.

I en studie följde man kvinnor under fem år som fått 2 mg 17-betaöstradiol och 1 mg noretisteronacetat kontinuer-

ligt respektive sekventiellt östrogen-gestageninnehåll [21, 27]. Ordinationsfölsamhet i gruppen som fick kontinuerlig kombinerad behandling var 73 procent efter två år och 47 procent efter fem år, jämfört med 44 procent och 50 procent hos de kvinnor som fick sekventiell behandling. I en placebo-grupp fortsatte 42 procent i fem år. Som orsak till att man slutade med behandlingen angavs främst blödningar i den grupp som fick sekventiell behandling och personliga orsaker i den kontinuerliga behandlingsgruppen.

Ett litet antal studier har publicerats rörande gestagenets effekter på lipoproteinmönstret vid kombinerad hormonell substitutionsbehandling. Man har inte kunnat verifiera en befarad negativ påverkan på östrogenets positiva effekter.

Gestagener har kommit till stor användning som preventivmedel, i kombinerade p-piller och i enbart gestagenmetoder, liksom vid behandling av blödningsrubbnings och vid postmenopausal hormonbehandling. Nackdelar med gestagenbehandling är främst blödningsoregelbundenheter och negativa effekter på CNS i form av humörförändringar, som irritabilitet, aggressivitet och nedstämdhet.

### Referenser

- Ortiz A, Hiroir M, Stanczyk FZ. Serum medroxyprogesterone acetate concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depot medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 32-8.
- Fraser IS. Lipid changes and medroxyprogesterone acetate. *Contraception Delivery Systemes* 1983; 3: 1-7.
- Cundy T, Evans M, Roerts H. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991; 303: 13.
- WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives: Breast cancer. *Lancet* 1991; 338: 833-7.
- Olsson SE, Bakos O, Lindgren PG. Ovarian function during use of subdermal implants releasing low doses of levonorgestrel. *Br J Fam Plan* 1990; 16: 88-93.
- Croxatto HD, Diaz S, Pavez M. Histopathology of the endometrium during continuous use of levonorgestrel. In: Zatzuchin G, Goldsmith A, Sherton JS, Sciarra JJ, eds. Long acting contraceptive delivery systems. Philadelphia: Harper and Row, 1984: 290-5.
- Sivin I, Stern J, Diaz S, Pavez M, Alvarez F, Barche V et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1208-11.
- Singh K, Viegas OAC, Loke DFM, Ratnam SS. Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992; 45: 141-7.
- Nilsson CG, Lähteenmäki P, Robertson DN et al. Plasma concentration of levonorgestrel as a function of the release rate of levo-

norgestrel from medicated intra-uterine devices. *Acta Endocrinol* 1980; 93: 380-4.

- Nilsson CG, Lähteenmäki P, Luukainen T. Patterns of ovulation and bleeding with a low levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1980; 21: 155-64.
- Barbosa I, Bakos O, Olsson SE. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51-66.
- Wang SL, Wu SC, Xin XM. Three years experience with levonorgestrel-releasing intrauterine device and Norplant 11 implants: a randomized comparative study. *Advances in Contraception* 1989; 39: 37-52.
- McCann MT, Potter LS. Progestin - only oral contraception. A comprehensive review. In: Michell DR, ed. *Contraception* (vol 50, nr 6). Butterworth-Heinemann, 1994.
- Gambrell RD Jr. Progestogens in estrogen-replacement therapy. *Clin Obst Gynecol* 1995; 38: 890-901.
- Sturdee DW. Endometrial morphology and bleeding patterns as a function of progestogen supplementation. *Int J Fertil* 1996; 41: 22-8.
- Dören M, Schneider HPG. The impact of different HRT regimens on compliance. *Int J Fertil* 1996; 41: 29-39.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
- Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestagen - a way of avoiding endometrial stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 130 suppl: 29-35.
- Hirvonen E, Salmi T, Puolakka J. Can progestin be limited to every third month only in postmenopausal women taking estrogen? *Maturitas* 1995; 21: 39-44.
- Williams DB, Moley KH. Progestin replacement in the menopause: effects on the endometrium and serum lipids. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1994; 6: 284-92.

*En fullständig referenslista kan erhållas från Britt-Marie Landgren, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Sjukhuset, 171 76 Stockholm*