

Lena Marions, med dr, biträdande överläkare (lena.marions@karolinska.se)

Kristina Gemzell Danielsson, docent, överläkare; båda kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Akut-p-piller avbryter inte graviditet

Kvinnor undanhålls behandlingen, som felaktigt likställs med abort

II Akutpreventivmedel (emergency contraception) är en metod som tyvärr inte är tillgänglig för ett stort antal kvinnor i världen, till stor del beroende på bristande kunskap om metodens verkningsmekanismer. Den felaktiga föreställningen om att behandlingen kan likställas med abort har gjort att metoden förbjudits i många länder av religiösa/politiska skäl.

Även i vår del av världen förekommer liknande uppfattningar. Det är därför av största vikt att kartlägga och informera om akutpreventivmedelens verkningsmekanismer. En ökad tillgänglighet torde kunna minska antalet aborter, såväl säkra som osäkra, och därmed reducera mödramorbiditeten och -mortaliteten i världen.

Tillgängliga metoder

Med akutpreventivmedel, eller postkoital antikonception, menas en metod som används efter oskyddat samlag för att förhindra uppkomst av oönskad graviditet. En sådan metod beskrevs redan under andra århundradet e Kr av den grekiske kvinnoläkaren Soranos från Efesos:

»The woman ought, in the moment during coitus when the man ejaculates his sperm, to hold her breath, draw her body back a little so that the semen cannot penetrate into the os uteri, then immediately get up and sit down with bent knees, and in this position, provoke sneezes. She should then wipe out the vagina carefully or drink cold water in addition.«

Bland de metoder som används i praktiskt bruk idag finns kombinerade p-piller (östrogen och gestagen), gestagen enbart (levonorgestrel), antiprogesteronet mifepriston (endast i Kina) samt kopparspiral.

I Sverige, liksom i de flesta länder som har tillgång till akutpreventivmedel, är levonorgestrel förstahandsrekommendation.

I de först publicerade studierna om postkoital antikonception användes höga doser stilbestrol, därefter introducerades den metod som kanske använts mest fram till nu, den så kallade Yuzpe-metoden. Behandlingen påbörjas inom 72 timmar efter det oskyddade samlaget och består av 0,2 mg etinylöstradiol och 1 mg levonorgestrel uppdelat på två doseringstillfällen med 12 timmars intervall [1]. Genom denna behandling uppskattas att ungefär 3 av 4 graviditeter förhindras jämfört med om inget preventivmedel alls används. Nackdelen med Yuzpe-metoden är att många upplever kraftigt illamående och ibland även kräkningar, vilket inneburit att behandlingen inte fullföljts.

Nyligen har studier publicerats, där man i syfte att minska dessa biverkningar antingen bytt ut det ingående gestagenet till ett annat med kortare halveringstid eller också helt enkelt utelutit den andra dosen. Utbyte av gestagenet påverkade varken effektivitet eller biverkningar. När dos nummer 2 togs

Sammanfattat



Akut-p-piller med 1,5 mg levonorgestrel är en effektiv metod för att förhindra oönskad graviditet. Hela dosen bör tas samtidigt. Metoden utövar sin effekt genom att hämma ägglossningen och påverkar inte en eventuell implantation.

Akut-p-piller skall tas så snart som möjligt efter oskyddat samlag. Effekten minskar efter 24 timmar, men ett visst skydd ges upp till 120 timmar. Spiral kan sättas in inom 120 timmar efter oskyddat samlag för att förhindra graviditet. Akut-p-piller (eller spiral) bör erbjudas alla som söker för att förhindra oönskad graviditet efter oskyddat samlag, oavsett när i menstruationscykeln samlaget ägt rum.

Akut-p-piller ersätter inte reguljära preventivmetoder, och de är dessutom mindre effektiva. Användning av akut-p-piller kan dock introducera till en reguljär metod. Akut-p-piller kan inte avbryta en redan etablerad graviditet, och de kan därmed inte likställas med abort.

abort minskade frekvensen biverkningar signifikant, men en tendens till minskad effektivitet noterades också [2].

Levonorgestrel enbart har visat sig vara mer effektivt än Yuzpe-metoden och medför signifikant färre biverkningar [3, 4]. Den rekommenderade dosen har länge varit 1,5 mg uppdelat på två doser med 12 timmars mellanrum. Dock har en stor multicenterstudie i WHO's regi visat att båda tablettorna med fördel kan tas vid samma tillfälle [5], något som förenklar användandet och ökar ordinationsföljsamheten. Dessutom visar studien att behandlingen kan ges upp till 120 timmar efter samlaget, även om effektiviteten är störst när tablettorna tas inom de första 24 timmarna.

Antiprogesteronet mifepriston, som tillsammans med ett prostaglandin ingår i sekventiell behandling vid medicinsk abort, har också visat sig vara effektivt som akutpreventivmedel. En engångsdos på 10 mg given inom 120 timmar efter ett oskyddat samlag har visats vara mer effektiv än Yuzpe-metoden och minst lika effektiv som levonorgestrel [5-7]. Dock är mifepriston så starkt förknippat med abort att det är nästan omöjligt att få acceptans för det som akutpreventivmedel. Detta trots att det vid medicinsk abort krävs en dos som är

20 till 60 gånger så hög som den som används som akut-piller.

Den i särklass mest effektiva metoden för postkoital behandling är insättande av kopparspiral [8]. Data indikerar en effektivitet på närmare 99 procent om en spiral sätts in i uterus-kaviteten inom 5 dygn efter oskyddat samlag [9, 10]. En extra fördel är att ett fungerande preventivmedel därefter finns på plats för långsiktigt bruk. Metoden är dock mindre lämplig för kvinnor med ökad risk för infektion eller med mycket riklig menstruation.

Verkningsmekanism

Tänkbara angreppspunkter för postkoital behandling är spermietransporten, ovulationsprocessen, fertiliseringen, tubartransporten, implantationen samt corpus luteum-funktionen.

Spermietransport och -funktion. Med gestagena preventivmedel ser man en effekt på cervixsekretet, vilket försvårar transporten av spermier till tuborna. Detta är troligen en av de viktigaste mekanismerna för gestagena reguljära metoder, men den har sannolikt ingen betydelse vid postkoital behandling eftersom effekten kommer för sent. Tidigast 9 timmar efter administration av levonorgestrel erhålls effekten på cervixsekretet [11], och spermier beräknas nå sitt mål redan ett par minuter efter ejakulationen [12]. Det har också föreslagits att mifepriston, genom att sänka den intracellulära kalciumkoncentrationen, skulle kunna hämma den förberedelseprocess (akrosomreaktionen) som är nödvändig för att spermien ska kunna penetrera ägget [13, 14]. Pilotstudier har dock antytt att det krävs betydligt högre doser av mifepriston än vad som används vid postkoital behandling för att kalciumnivåerna ska kunna påverkas.

Ovulation. En annan effekt av gestagena preventivmedel är hämning av ovulationen. När 1,5 mg levonorgestrel ges cirka 2 dygn före den förväntade ovulationen förskjuts eller hämmas densamma. Ju närmare ovulationen behandlingen ges, desto mindre påverkas den [15-17]. Liknande resultat har också visats i djurförsök [18]. Mifepriston har visats ha liknande effekt på ovulationen, dock förefaller det vanligare att ovulationen förskjuts i stället för att helt utebli. Detta exemplifieras kliniskt av att de som behandlats med mifepriston blev gravida i högre grad än de som fått levonorgestrel, om de i samma cykel fortsatte ha oskyddade samlag [4].

Fertilisering. Ännu finns inga publicerade data som beskriver effekten av levonorgestrel eller mifepriston på humana embryon. Däremot har försök med embryon från apor inte visat någon förändrad implantationsförmåga efter behandling med mifepriston [19].

Tubartransport. För att det befruktade ägget ska anlända till livmoderhålan då endometriet är som mest mottagligt krävs att transporten genom tuban är anpassad för detta. Det har tidigare visats att den hastighet med vilken cilierna i tuban rör sig kan minskas genom tillförsel av höga doser progesteron [20], och denna effekt kunde förhindras med mifepriston.

Eftersom lutealfasen normalt kännetecknas av höga progesteronnivåer krävs sannolikt en långsam transport genom tuban för att embryoutvecklingen ska kunna ske normalt.

Miljön i tuban är troligen också av största betydelse för en normal embryoutveckling. Det har t ex visats att uttrycket av progesteronreceptorer i tuban liknar det i endometriet och påverkas av höga doser mifepriston [21]. Ingen effekt efter behandling med 1,5 mg levonorgestrel har dock kunnat visas.

Implantation. När endometriets utveckling och mognad under

tiden för förväntad implantation (6–8 dagar efter ovulation) hos kvinnor som behandlats med 1,5 mg levonorgestrel strax före eller strax efter ovulation jämfördes med endometriet hos obehandlade kontroller sågs ingen skillnad [16]. Detta talade starkt mot en implantationshämmande effekt av levonorgestrel. Liknande resultat hos såväl djur [18] som människa [22] har beskrivits av andra forskargrupper. Att levonorgestrel skulle ha någon hämmande effekt på fertilisering eller implantation kan dessutom anses som ganska osannolikt, eftersom gestagener, främst progesteron, ofta används inom assisterad reproduktion för att befrämja en implantation.

Efter behandling med mifepriston noterades en viss hämmande effekt på endometriets implantationsmarkörer, t ex progesteronreceptorer, beroende på vilken dos som administrerats. Med 10 mg sågs ingen effekt om tabletterna gavs före ovulation, medan 200 mg ofta orsakade utebliven slemhinne-mognad under den senare delen av lutealfasen. Vid behandling strax efter ovulation sågs även med 10 mg mifepriston en lätt hämning av endometrietutvecklingen, medan den högre dosen gav mer uttalade förändringar [16, 23]. Dessa studier överensstämmer med tidigare resultat, som visar att en tablett 200 mg mifepriston given omedelbart efter ovulation är en mycket effektiv preventivmetod, i nivå med kombinerade p-piller [24].

Den enda akutpreventivmetod som kan anses ha anti-implantatorisk effekt är kopparspiral. Dels är koppar embryotoxiskt, dels försvårar inlägget implantationen genom sin endometripåverkan. Hämmad utveckling av blodkärl och körtlar i slemhinnan har visats efter insättande av kopparspiral [25].

Corpus luteum. Att inducera en luteolys vore naturligtvis en effektiv metod för att förhindra graviditet. Detta skulle kunna vara en tänkbar mekanism för mifepriston, men högre doser än de som används för postkoital behandling krävs då. Varken efter 10 mg mifepriston eller 1,5 mg levonorgestrel, givet postovulatoriskt, kunde man påvisa någon förändring av östrogen- eller progesteronmetaboliter i urinen [16].

Sannolikhet för graviditet

Sannolikheten för att bli gravid efter ett oskyddat samlag beror naturligtvis på när i menstruationscykeln samlaget äger rum. Det är endast under de 6 dagar som föregår ägglossningen som en graviditet kan uppstå [26, 27]. Vilka av dagarna som har högst sannolikhet har inte kunnat fastställas. Nya resultat antyder att bedömningen av cervixsekretet är en bättre markör än den exakta tidpunkten i förhållande till ovulationen [28], och den individuella variationen förefaller stor.

Inom djurriket sker samlag oftast i anslutning till ovulation, på grund av att libido ökar vid tiden för ovulation eller att ovulationsprocessen utlöses av samlag [29]. Det finns data som tyder på att även hos människor finns ett liknande mönster. Det är visat dels att libido ökar under sen follikelfas, dels att det förefaller möjligt att »trigga« en ovulation med sexuell aktivitet [30]. Dessa data visar att det är mycket svårt att förutsäga tiden för ovulation och att »säkra« perioder i själva verket är en mycket osäker preventivmetod. Ett enstaka oskyddat samlag kan vara mer »riskfyllt« än man tidigare trott.

Flera studier har visat att trots ökad försäljning av akut-piller har antalet aborter inte påverkats. Närmare analys tyder dock på att metoden ofta inte använts på rätt sätt. Såväl patienter som vårdgivare underskattar inte sällan graviditetsrisk [31]. För att uppnå effekt måste behandlingen ges efter varje oskyddat samlag.

Hur bedöms effektiviteten?

Att bedöma »graviditetsrisken« hos enskilda kvinnor som använt akutpreventivmedel är naturligtvis svårt (Figur 1). Vi känner inte till exakt var i menstruationscykeln de befunnit

Tabell I. Olika metoders effektivitet.

Metod/preparat	Effektivitet, procent
Yuzpe	57–75
Levonorgestrel	85
Mifepriston	85
Kopparspiral	99

sig, hur fertila de är, hur fertil partnern är osv. Man ska komma ihåg att en stor del av de kvinnor som genomgår behandling över huvud taget inte varit i »riskzonen» för graviditet. Men eftersom metoden saknar absoluta kontraindikationer är en sådan »överbehandling» fullt acceptabel.

Det enda sätt varmed man exakt kan bedöma effektiviteten av metoden är att genomföra en randomiserad dubbelblindstudie med placebokontroller. Detta låter sig naturligtvis inte göras av förklarliga skäl.

Man kan däremot jämföra effektiviteten mellan olika metoder om materialet bara är tillräckligt stort. Helt klart är att insättandet av en kopparspiral är den mest effektiva metoden. Omkring 99 procent av de graviditeter som annars skulle inträffa förhindras. När det gäller Yuzpe-metoden anges effektiviteten till 57–75 procent och för levonorgestrel och mifepriston till omkring 85 procent (Tabell I) [5-7, 9]. Skillnaden skulle kunna förklaras av att kopparspiralen mycket effektivt blockerar implantationen. En annan minst lika viktig faktor är förstås att ett effektivt preventivmedel finns på plats under resten av menstruationscykeln. Dessutom har levonorgestrel och andra akut-p-piller högre effektivitet ju tidigare efter det oskyddade samlaget de ges, medan spiralen är lika effektiv under den period om 120 timmar då den bör sättas in. Den skillnaden i tid torde motsvaras av tiden mellan fertilisering och implantation.

Akut-p-piller kan på inget sätt ersätta regelbundna preventivmetoder, men de kan fungera som en introduktion till sådana för de personer som inte använder någon preventivmetod alls. Det är också helt korrekt att akutpreventivmedel inte skyddar mot könssjukdomar. Flera studier har dock visat att risken för infektion inte är ökad bland de kvinnor som använt metoden [32, 33]. Det är viktigt att samtidigt informera kvinnan som genomgår behandling att risken för graviditet kvarstår och att risken kanske till och med ökar om hon fortsätter att ha oskyddade samlag efter behandlingen. Det finns inga kontraindikationer mot att upprepa behandlingen vid flera tillfällen under samma menstruationscykel, men risken för önskad graviditet ökar, varför annan preventivmetod bör rekommenderas. Det är också vanligt att blödningsrubbingar inträffar om behandlingen ges vid upprepade tillfällen.

Många kvinnor undanhålls idag möjligheten till postkoital antikonception. Detta kan leda till oönskade graviditeter och aborter, såväl säkra som osäkra. Vi vet att många kvinnor dör till följd av osäkra aborter (legala eller illegala). Att sprida kunskap om akut-p-pillers verkningsmekanism och därigenom öka acceptansen för och tillgängligheten till denna preventivmetod för miljontals kvinnor måste anses som en viktig och angelägen uppgift.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Yuzpe AA, Lances WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977;28:932-6.
2. Ellertson C, Webb A, Blanchard K, Bigrigg A, Haskell S, Shochet T, et al. Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:1160-7.
3. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993;8:389-92.

$$\text{Förhindrade graviditeter} = 1 - \frac{\text{antal graviditeter som observerats efter behandling}}{\text{antal graviditeter som förväntats utan behandling}}$$

Figur 1. Uppskattning av akutpreventivmedels effektivitet.

4. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428-33.
5. 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 randomized trial. *Lancet* 2002;360:1803-10.
8. Lippes J, Tatum HJ, Maulik D, Sielezny M. Postcoital copper IUDs. *Adv Plan Parent* 1979;14:87-94.
9. Trussel J, Ellertson C. The efficacy of emergency contraception. *Fertility Control Reviews* 1995;4:8-11.
11. Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10:411-24.
12. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 1996;11:627-32.
15. Hapangama DK, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;63:123-9.
16. Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100:65-71.
17. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004;69:373-7.
18. Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003;67:415-9.
22. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227-34.
24. Gemzell-Danielsson K, Swahn ML, Svalander P, Bygdeman M. Early luteal phase treatment with mifepristone (RU 486) for fertility regulation. *Hum Reprod* 1993;8:870-3.
26. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517-21.
27. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod* 1999;14:1835-9.
30. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson DB, McConaughy DR, Kesner JS, Weinberg CR. On the frequency of intercourse around ovulation: evidence for biological influences. *Hum Reprod* 2004;19:1539-43.
32. Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. *N Engl J Med* 1998;339:1-4.
33. Falk G, Falk L, Hanson U, Milsom I. Young women requesting emergency contraception are, despite contraceptive counseling, a high risk group for new unintended pregnancies. *Contraception* 2001;64:23-7.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartakiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Emergency contraception (EC), which prevents pregnancy after unprotected sexual intercourse, has the potential to significantly reduce the incidence of unintended pregnancy and thus the need for abortion. EC is, however, frequently confused with induced abortion, making the method unavailable for millions of women for religious and/or political reasons. In this paper we discuss available data on the mechanism of action and efficacy of the current accessible methods. The main mechanism of action, of emergency contraceptive pills, is to postpone or inhibit ovulation, while the insertion of a copper IUD prevents implantation.

Lena Marions, Kristina Gemzell Danielsson

Correspondence: Lena Marions, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, SE-171 76 Stockholm, Sweden (lena.marions@karolinska.se)