

# Gestagenspiral

- øget risiko for brystkræft og blodpropper hos præmenopausale kvinder?



**Forskningstræningshold nr. 37**

Ane Fuglsbjerg

Kirstine Würtz Iversen

Lone Riis Johannesen

Marianne Thisted Svinding

**Vejleder: Morten Bondo Christensen**

# Indholdsfortegnelse

---

Indledning .....	3
Formål .....	3
Metode .....	3
Baggrundsviden .....	4
Resultater .....	4
Brystkræft .....	4
Tromboembolier .....	8
Diskussion .....	11
Brystkræft .....	11
Tromboembolier .....	12
Konklusion .....	12
Litteraturliste .....	14

## Indledning

De seneste måneder har der i Danmark været en livlig debat om risici ved brug af gestagenspiralen. Denne debat opstod, efter offentliggørelsen af et stort dansk studie, der indikerede en øget risiko for brystkræft hos præmenopausale kvinder, der brugte gestagenspiral.

Vi har alle i vores kliniske hverdag haft indtryk af, at brugen af gestagenspiraler er væsentligt øget gennem de senere år. Vi har haft kontakt til Bayer (bilag 1), der producerer de gestagenspiraler, der er på markedet i Danmark. De bekræfter, at der er en stigende tendens i salget af gestagenspiraler.

Tidligere studier har vist sammenhæng mellem brugen af hormonel kontraception og øget risiko for brystkræft og tromboembolier. De har dog været baseret på de tidligere hyppigst anvendte præparater- primært p-piller. Disse indeholdt mere østrogen og andre former for gestagen end de præparater, der anbefales i dag. De nyere metoder såsom gestagenspiral, p-plaster, p-ring, p-stav og gestagen injektion udgør i dag 1/3 af alle hormonelle kontrceptiva i Danmark (5). Som noget nyt anbefales gestagenspiralen nu til nullipara.

De sidste år har både administrationsformer og anbefalinger vedr. kontraception til kvinder altså ændret sig, og dermed finder vi det yderst relevant at kigge nærmere på gestagenspiralen.

Ved udskrivelse af kontraception, har man altid været meget opmærksom på risikoen for tromboembolier. Man har tænkt, at det var sikkert med rene gestagenpræparater til patienter med tidligere tromboemboli eller patienter med høj risiko for dette. Dog har man for få år tilbage ændret anbefalingerne fra 3. og 4. generations p-piller til 2. generations, da det viste sig, at typen af gestagen har betydning for udvikling af tromboembolier. Vi vil derfor forsøge at belyse, om der er en risiko for tromboemboli ved brug af gestagenspiral.

## Formål

Formålet med denne opgave er at undersøge, om der ved brug af gestagenspiral er en øget risiko for brystkræft eller tromboembolisk sygdom. Målet med dette er, bedre at kunne vejlede kvinder i forhold til brug af gestagenspiral.

## Metode

Artiklerne til opgaven er fundet ved at søge på PubMed den 17/1-2018. Vi har søgt via MeSH ord, og brugt følgende sammensætning:

- Intrauterine device AND thrombosis
- Levonorgestrel intrauterine device AND breast cancer
- levonorgestrel intrauterine device AND thrombosis
- levonorgestrel intrauterine device AND side effects
- intrauterine devices, medicated

Eksklusionskriterier:

- Artikler ældre end år 2000
- Artikler på andre sprog end engelsk og dansk
- Artikler hvor der ligger en nyere version, der bygger på samme grunddata

## Baggrundsviden

Gestagenspiralens kontrceptive effekt skyldes 2. generations gestagenet levonorgestrel (LNG), der ligger som et depot omkring spiralens skaft. LNG gør slimproppen i cervix tykkere, hvorved spermiernes penetration og fertiliseringen hæmmes, samtidig med at endometriet gøres atrofisk. Yderligere opstår inflammationsforandringer i endometriet, som beskrevet for de kobberafgivende IUD-modeller (8).

I Danmark findes der 3 forskellige gestagensspiraler på markedet. Mirena indeholder 52 mg LNG og er registreret til fem års anvendelse, Kyleena indeholder 19,5 mg LNG og er ligeledes registreret til fem års anvendelse, og Jaydess indeholder 13,5 mg LNG og er registreret til tre års anvendelse. Både Kyleena og Jaydess reducerer menstruationsblødningen med en effekt, der nærmer sig effekten af de gestagensspiraler, der har højere indhold af LNG. Desuden ses en effekt på dysmenoré på linje med p-pillers effekt. Mirena er registeret til kontrception, behandling af menoragi og beskyttelse mod endometriehyperplasi under systemisk østrogenoterapi, mens Kyleena og Jaydess kun er registreret til kontrception (10).

## Resultater

### Brystkræft

#### **D. Mansour, 2011: The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception (4)**

Et review som belyser fordele og ulemper ved brug af gestagensspiralen. Specifikt vedrørende risikoen for brystkræft, har hun set på følgende 3 studier:

Backman T. et al 2005 (finsk kohortestudie, N=17360, kvinder 30-54 år). Dette påviser ingen signifikant forskel på risikoen for brystkræft ved brug af gestagensspiral sammenlignet med baggrundsbefolkningen.

Dinger J. et al 2011 (retrospektivt case-kontrol studie, formål: at be- eller afkræfte at brugere af gestagensspiral har 1,5 gange øget risiko for brystkræft sammenlignet med brugere af kobberspiral, 5000 cases, 20000 kontroller, under 50 år). Dette studie viser, at hverken tidligere OR 0,99 (95% CI 0,88-1,12) eller nuværende brug OR 0,85 (95% CI 0,52-1,39) af gestagensspiralen gav signifikant øget risiko sammenlignet med tidligere eller nuværende brugere af kobberspiral.

Trinh XB. et al 2008 (retrospektivt kohorte studie) sammenlignede 79 brugere af gestagensspiral med 120, der aldrig havde haft spiral. Her fandt man heller ikke øget risiko i spiralgruppen HR 1,86 (95% CI 0,86-4,0). En subgruppeanalyse antydede højere risiko for recidiv hos kvinder,

der fik brystkræft, mens de brugte spiral, og som fortsatte med at bruge spiral efterfølgende HR 3,39 (95% CI 1,01-11,35; p=0,48). Der fandtes ingen forskel ved brug efter diagnosen sammenlignet med kontrolgruppen OR 1,48 (95% CI 0,62-3,49; p=0,38).

Ud fra disse 3 studier konkluderer Diana Mansour altså, at der ikke kan påvises en sammenhæng mellem brug af gestagensspiral og en øget risiko for udvikling af brystkræft.

Begrænsninger i reviewet:

Metodeafsnittet er ikke udførligt beskrevet. Udvælgelsen af artikler er foretaget ud fra nøgleord på Pubmed og Embase i perioden 2004-2011, men hvordan de yderligere er selekteret, og hvor mange der er medtaget i reviewet, fremgår ikke tydeligt.

Forfatteren har modtaget midler fra Bayer Pharma AG, som producerer både Mirena, Kyleena og Jaydess. Så man kan sætte spørgsmålstegn ved objektiviteten, og mistænke at Mansour har interesse i at fremstille gestagensspiralen så positivt som muligt.

## **Line S. Mørch et al 2017: Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer (5)**

I dette studie ser man på risikoen for brystkræft blandt kvinder i fertil alder, som bruger de nuværende tilgængelige former for hormonal kontraktion.

Det er et registerbaseret studie, inkluderende danske kvinder mellem 15 og 49 år i perioden 1995-2012. Eksklusionskriterier var kvinder med cancer, venøs tromboemboli og kvinder der havde fået fertilitetsbehandling. De endte med en studiepopulation på knapt 1,8 mio. kvinder.

Brug af hormonal kontraktion blev registreret ud fra indløste recepter, og blev opdateret gennem hele follow-up perioden. Det blev registreret, hvis kvinden stoppede eller ændrede præventionsform. Kvinderne blev inddelt i nuværende brugere, nylige brugere eller tidligere brugere. Gestagensspiralen antog man blev brugt i 4 år, bortset fra hvis der var registreret graviditet eller indløst recept på andet præparat inden udløb af den 4-årige periode.

Antallet af invasive brystkræfttilfælde blev taget fra det danske cancerregister.

For at undgå confounding blev kvinder udelukket under og indtil 6 mdr. efter graviditet. Derudover blev der justeret for uddannelsesniveaue, antal graviditeter, PCOS, endometriose, familiær disposition til bryst- eller ovariecancer, BMI, rygerstatus og alder ved første fødsel.

Referencegruppen var kvinder, som aldrig havde brugt hormonal kontraktion.

Forskergruppen fandt, at nuværende eller nylige brugere af gestagensspiralen havde en øget risiko for brystkræft RR 1,21 (95% CI 1,11-1,33).

Når de så på hormonelle kontraktiva samlet, fandt de, at risikoen for brystkræft blev øget afhængigt af, hvor længe kvinden havde brugt hormonal kontraktion - fra RR 1,09 (95% CI 0,96-1,23) (< 1 år) til 1,38 (95% CI 1,26-1,51; p= 0,002) (>10 år). Denne sammenhæng var ikke signifikant, når man alene så på gestagensspiralen. Det mener forfattergruppen kan skyldes, at gestagensspiralen afgiver mindre hormon, jo længere den har siddet. Dog viser studier store forskelle i systemisk optag af levonorgestrel. Hos nogle kan måles indhold svarende til niveaueet hos dem, der indtager levonorgestrel oralt.

Nogle begrænsninger i det danske studie er, at de ikke kunne justere for alder ved menarche, amning, alkoholindtag og fysisk aktivitet - faktorer man véd giver en øget risiko for brystkræft. Desuden havde man kun BMI for kvinder, der havde været gravide.

Analyser for kvinder <35 år viste større risikoestimer ved kombinerede produkter indeholdende levonorgestrel og ved gestagenspiralen.

Kvinder med en familiær disposition til brystkræft bruger formentligt sjældnere hormonel kontraktion, og det kan have været med til at underestimere risikoen, at de ikke indgår.

Beregninger viser, at en overset confounder skal have en prævalens på 50% og være stærkt associeret med brystkræft eller brugen af hormonel kontraktion, for at kunne påvirke resultatet. At en sådan findes, ud over hvad der allerede er taget højde for, er ifølge forfattergruppen usandsynligt.

Alt i alt må vi altså konkludere, at det er et stærkt studie.

### **Marsha Samson et al 2016: Progestin and breast cancer Risk: A systematic Review (6)**

Formålet er at undersøge, hvorvidt der er en sammenhæng mellem rene gestagen præparater og brystkræft.

Studiet er et systematisk review. Der indgår 6 studier, 3 case-kontrol studier og 3 kohorte studier. De er udgivet i perioden 2000-2015. 2 af studierne er fra Nord Amerika, 3 af studierne fra Europæiske lande og 1 studie fra Sydafrika. I alt indgår 217.355 kvinder og 12.189 tilfælde af brystcancer.

De fleste studier omhandler oralt indtaget gestagen. Kun et studie undersøgte specifikt gestagenspiralen, nemlig Backman et al, som vi har kigget på tidligere i vores opgave, da det var et af de studier D. Mansour havde med i sit review (4).

### **Tuuli Soini et al 2015: Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study (7)**

Studiet undersøger om risikoen for lobulær brystkræft er øget hos brugere af gestagenspiral.

Kvinderne er inkluderet via det finske medicinregister. Studiet inkluderer kvinder fra 30 til 49 år, som har fået en gestagenspiral pga. menoragi. Der er indsamlet data fra det Finske Cancer Register vedr. brystkræfttilfældene. Kvinder med påvist brystkræft før 55 års alderen er medtaget.

Der indgår 93.843 kvinder, som er blevet fulgt over 11 år. Det giver i alt en follow-up periode på 1.032.767 kvindeår. 2.015 kvinder diagnosticeres med brystkræft. Heraf er 1.598 af duktal type, 376 af lobulær type og 41 har en anden histologi.

Der påvises en øget risiko for både duktal, SIR (Standardiseret incidens ratio) 1,20 (95% CI 1,14-1,25) og lobulær SIR 1,33 (95% CI 1,20-1,46) brystkræft. Den højeste risiko fandt man hos spiralbrugere, som havde indløst recept på spiral min 2 gange, hhv. lobulær SIR 1,73 (CI 1,37-2,15) og duktal SIR 1,37 (95% CI 1,21-1,53). Der kunne således påvises en signifikant

højere risiko for brystkræft hos brugere af gestagenspiral allerede efter de første 5 år, sammenlignet med baggrundsbefolkningen.

Der blev desuden fundet borderline signifikant øget risiko for den ikke-invasive type DCIS 1,17 (95% CI 1,00-1,36).

Studiets styrke er, at der er en stor studiepopulation, og en lang follow-up periode. Desuden stammer data fra et landsdækkende register, hvorved selektionsbias minimeres.

Studiets svaghed er, at de kun ser på kvinder med menoragi. Man kan forestille sig, at de udgør en speciel gruppe, fx at der er flere overvægtige med større endogen østrogenproduktion, og dermed større risiko for brystkræft. I så fald vil resultatet overestimere risikoen for baggrundsbefolkningen.

Der kan også være tale om bias, idet brystømhed er en hyppig bivirkning ved spiral brugere. Dette kan resultere i hyppigere selv-undersøgelse og dermed hyppigere lægekontrol og formodentligt hyppigere henvisning til mammografi, og føre til fund af flere ikke invasive cancers.

Samlet set viser studiet, at der er en øget risiko for brystkræft ved brug af gestagenspiral. Det gælder både duktalt karcinom og lobulært karcinom.

**Tabel 1: Evidens for risikoen for brystkræft hos kvinder, der anvender gestagenspiral.**

Studie	Diana Mansour 2011 (4)	Lina S. Mørch et al 2017 (5)	Marsha Samson et al 2016 (6)	Tuuli Soini et al 2016 (7)
N	3 studier (2 store, 1 mindre)	1,8 millioner danske kvinder ml 15 og 49 år, fulgt gns. 10,9 år	6 studier- dog kun 1 vedr. gestagenspiralen	93843 finske kvinder 30-49 år, fulgt gns. 11 år
Type	Review	Prospektivt kohortestudie	Review	Kohorte studie
Resultat	Ingen øget risiko for brystkræft ved brug af gestagenspiralen	Øget risiko for brystkræft ved brug af gestagenspiral	Ingen øget risiko for brystkræft ved brug af gestagenspiral	Øget risiko for både lobulært og duktalt karcinom hos præmenopausale brugere af gestagenspiral
CI		RR 1,21 (95% CI 1,11-1,33)		
Kommentar	Sponsoreret af Bayer, interessekonflikt?	Stort dansk studie. Øget risiko på ca. 20%. Skal dog ses i forhold til	Umiddelbart ingen øget risiko ved brug	Stort finsk studie Lang follow-up Øget for begge typer brystkræft

		den i forvejen meget lille risiko for brystkræft hos præmenopausale, og opvejes mod de fordele der er ved spiralen	af rene gestagen præparater	med hhv. 20 og 30 %, og op til 73% øget risiko ved længere tids brug af gestagenspiralen.  Kun kvinder med menoragi indgår- speciel gruppe
--	--	--	-----------------------------	--

## Tromboembolier

### **S. Mantha et al., 2012: Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a metaanalysis (1)**

Studiet er en metaanalyse over 8 studier med i alt 147 events af venøs tromboemboli. Studiet sammenholder kvinder, der har fået rene gestagenpræparater, og kvinder der ikke anvender hormon. Det er dog kun 2 af studierne, der vedrører gestagenspiral med levonorgestrel, som er den type, der er på markedet i Danmark. Af de 2 studier er det ene et dansk studie, der bærer absolut hovedparten af tilfældene af tromboembolier (55 af 58 events).

Der findes i studiet ingen sammenhæng mellem anvendelse af gestagenspiral og tromboembolier RR 0,61 (95% CI 0,24-1,53). Der rejses dog mistanke om, at der kan være en sammenhæng mellem dosis af gestagen og risiko. Dvs. jo højere dosis gestagen man får, jo højere risiko. Dette kan i studierne primært ses ved de grupper, der får injektioner, hvilket stemmer overens med, at plasmakoncentrationen ved brug af injektioner er 30 til 40 gange højere end ved brug af gestagespiral.

S. Mantha et al. nævner selv, at der kan være mulig selektionsbias i forbindelse med studierne vedrørende injektions-prævention. Vores tanke er, at kvinder der vælger denne metode oftere tilhører en lavere social gruppe, og dermed også har en anden risikoprofil end den gennemsnitlige befolkning.

I de tilgrundliggende studier er der kun foretaget begrænset kontrol for confounding. Metaanalysen kan ikke korrigere for dette, og således beror kvaliteten af metaanalysen på de tilgrundliggende data.

### **N.K. Tepper et al, 2016: Progestin-only contraception and thromboembolism, A systematic review (2)**

Studiet er et systematisk review over 26 artikler (9 kohortestudier og 17 case-kontrol studier). Studiet undersøger såvel raske kvinder som kvinder med forskellige risikofaktorer; rygning,



hypertension, faktor V Leiden, tidligere blodpropper, kvinder med mutationer der øger risikoen for blodpropper, postpartum kvinder, seglcelle anæmi, diabetes og SLE. 9 artikler har undersøgt en eller flere af disse tilstande. Da flere af disse tilstande er sjældne, er antallet af events i hver subgruppe meget lille, og dermed svære at lave statistik på.

Der ses ikke nogen signifikant øget risiko for hverken cerebrale infarkter, AMI eller tromboembolier ved brug af gestagener som prævention ved disse underliggende tilstande. Dog skal det nævnes, at der hos rygere, som anvender injektionsprævention antydes en øget risiko for venøs tromboemboli OR 7,0 (95% CI 0,4-138). Risikoen for rygere der ikke anvender injektionsprævention er OR 1,3 (95% CI 0,97-1,6). Det skal dog bemærkes, at konfidensintervallerne er meget brede og ikke statistisk signifikante, men det kan antyde en tendens, der må undersøges yderligere.

Derudover er der lavet 3 studier på "raske" kvinder, der bruger injektioner, hvor 2 af disse viser en signifikant øget risiko for venøs tromboemboli.

5 studier undersøger risikoen for venøs tromboemboli hos raske kvinder, der bruger gestagenspiral. Ingen af disse finder nogen sammenhæng. OR i de 5 studier ligger mellem 0,3 og 0,9. Ingen dem viser en signifikant øget risiko.

For faktor V Leiden ses, at der i ét studie er en signifikant øget risiko ved anvendelse af gestagenspiral på 3,2 (95% CI 1,2-10,4). Den underliggende risiko for tromboemboli ved faktor V Leiden er dog på 2,6 (95% CI 1,8-3,7). Sidstnævnte CI ligger indenfor førstnævnte CI. Der kan således være tale om en tilfældighed, da det er meget små data tallene bygger på.

**Tabel 2: Risiko for tromboemboli ved faktor V Leiden +/- gestagenspiral**

Ikke gestagenspiral	Ikke gestagenspiral	+ gestagenspiral	+ gestagenspiral
Ikke FVL*	+ FVL	+ FVL	Ikke FVL
OR 1	OR 2,6 CI (1,8-3,7)	OR 3,2 CI (1,2-10,4)	Ingen data

\*Faktor V Leiden

Reviewet bygger på artikler af varierende kvalitet. En stor del af artiklerne vægter forfatterne selv med betegnelsen "poor". Mange af studierne er små, hvilket gør det svært at udtale sig om forskellene i de forskellige grupper. Dette giver sig også til udtryk ved de meget brede konfidensintervaller. En del af studierne er lavet som retrospektive studier med risiko for recall bias. I nogle af studierne er det ikke medicinsk bekræftet, at patienterne har haft et event, og data beror således på folks egen fortolkning af tilstanden.

### **Ø. Lidegaard et al, 2012: Thrombotic stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception (3)**

Dette studie undersøger risikoen for cerebral trombose og AMI i forhold til gestagen. Studiet undersøger risikoen for de forskellige gestagentyper sammen med østrogen, samt risikoen ved de forskellige administrationsveje. Artiklen bygger på et kohortestudie med 1.626.158 kvinder

fra 15-49 år i Danmark. Kvinderne var ikke gravide og havde ikke tidligere kardiovaskulære lidelser eller kræft.

Studiet lægger mest vægt på at beskrive risikoen for forskellige gestagenpræparater kombineret med ethylestradiol. Dog undersøges også forskellige rene gestagenpræparater, herunder gestagenspiralen. Risikoen for cerebral trombose ved brug af gestagenspiral viser en RR på 0,73 (95% CI 0,54-0,98). Data bygger på i alt 45 events. Der ses således en nedsat risiko for cerebral trombose ved brug af gestagenspiral.

Ved anvendelse af gestagenspiral viser studiet en RR på 1,02 (95% CI 0,71-1,46) for AMI. Resultatet er ikke statistisk signifikant, men bygger ifølge forfatterne på for få events (31) til at opnå valide estimater.

En styrke ved studiet er, at der korrigeres for mange confoundere. Desuden udregnes data for mange specifikke gestagener. Studiet viser, at gestagentypen ikke er afgørende for risikoen for cerebral trombose eller AMI, men det tyder på, at risikoen øges ved stigende østrogenosis.

#### **D. Mansour, 2011: The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception (4)**

Et review som belyser fordele og ulemper ved brug af gestagenspiral.

Vedrørende risikoen for venøs trombose ved anvendelse af gestagenspiral refereres til et dansk kohortestudie fra 2009: Ø. Lidegaard et al: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study.

Deltagere: danske kvinder i alderen 15-49 år uden anamnese med kardiovaskulære sygdomme eller malignitet. Data indsamlet for 10,4 mio. kvindeår i perioden 1995-2005. Hovedvægten er lagt på orale antikonceptiva, men studiet finder ikke nogen sammenhæng mellem venøs trombose og gestagenspiral, RR 0,89 (95% CI 0,64-1,26).

Resultaterne vedrørende tromboembolier er ikke udførligt forklaret, og statistikken er sparsom.

Begrænsninger i reviewet er tidligere gennemgået under resultatafsnittet om brystkræft.

**Tabel 3: Evidens for risikoen for tromboemboli hos kvinder, der anvender gestagenspiral.**

Studie	S. Mantha et al 2012	N. K. Tepper et al 2016	Ø. Lidegaard et al 2012	D. Mansour 2011
N	8 studier	26 studier	1.626.158 kvinder	Studie vedr. gestagenspiral og tromber: 10,4 mill. kvindeår
Type	Metaanalyse	Systematisk review	15 års kohorte studie	Review

Resultat	Ingen øget risiko for VTE* ved brug af gestagenspiral	Ingen signifikant øget risiko for VTE eller ATE**. En mulig øget risiko ved gestagenspiral og FVL***	Ingen øget risiko for trombotisk infarkt (TI) eller AMI ved anvendelse af gestagenspiral	Ingen sammenhæng mellem brug af gestagenspiral og risikoen for tromboemboli
CI	RR 0,61 (CI 0,24-1,53)		TI: RR 0,73 (CI 0,54-0,98) AMI: RR 1,02 (CI 0,71-1,46)	RR 0,89 (CI 0,64-1,26)
Kommentar	Svært at korrigere for confoundere. Små studier med få events øger usikkerheden. Hovedparten af events stammer fra ét studie	Små studier med få events. Mange af dårlig kvalitet. Risiko for recall bias. Ikke konsekvent medicinsk bekræftede diagnoser	Stort studie med god korrektion for confoundere. Få events for brug af gestagenspiral	Dårlig beskrevet metode. Finansieret af Bayer. Ikke underbygget ret godt statistisk

\*Venøs tromboemboli

\*\*Arteriel tromboemboli

\*\*\*Faktor V Leiden

## Diskussion

### Brystkræft

Det ser ud til, ud fra de studier vi har kigget på, at der er en øget risiko for brystkræft, når man bruger gestagenspiralen. Det danske studie (5) og det finske studie (7), påviser en øget risiko på ca. 20 %.

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder, med en prævalens på over 4500 tilfælde pr år, heraf er ca. 25% af kvinderne under 50 år (9) – altså de præmenopausale som vi beskæftiger os med i denne opgave.

I tabel 4 i det danske studie (5) angiver de en risikodifferens imellem kvinder, der aldrig har brugt hormonel kontraception, og dem der har brugt gestagenspiral på 16 pr 100.000 personår,

svarende til ca. 1 ekstra brystkræfttilfælde diagnosticeret for hver 6.250 kvinde, der bruger gestagenspiral, pr. år.

Alt i alt er det estimerede antal ekstra tilfælde af brystkræft hos præmenopausale pga. hormonel kontraktion altså lavt, og det bør opvejes mod vigtige fordele ved brug – herunder sikker beskyttelse mod uønsket graviditet og reduceret risiko for andre kræftformer. I et stort Finsk kohortestudie fra 2014 (11), der inkluderede 93.843 kvinder i alderen 30-49 år med gestagenspiral på indikationen menoragi, fandt man en reduktion i incidensen af endometrie-cancer ved anvendelse af første gestagenspiral, SIR 0,50 (95% CI 0,35-0,70) og en yderligere reduktion efter anden gestagenspiral, SIR 0,25 (95% CI 0,05-0,73). Risikoen for ovarie-cancer var også mindsket, SIR 0,60 (95% CI 0,45- 0,76). Sammenlignet med baggrundsbe-folkningen var incidensen af lungecancer og pancreascancer også signifikant lavere, hhv. SIR 0,68 (95% CI 0,49-0,91) og SIR 0,50 (95% CI 0,28-0,81). Der ses altså en markant reduktion i risikoen af disse alvorlige kræfttyper, hvilket taler for at anbefale gestagenspiral trods den minimalt øgede risiko for brystkræft.

## **Tromboembolier**

Ud fra de studier, vi har undersøgt, findes der ingen øget risiko for hverken DVT, AMI eller trombotiske infarkter ved anvendelse af gestagenspiral. Der findes heller ikke øget risiko ved underliggende sygdom eller tidligere tromboembolisk sygdom. Det frarådes dog at bruge gestagen kontraktion under aktiv tromboemboli. I et studie (2) findes dog en lille øget risiko ved Faktor V Leiden, men der kan være tale om en tilfældighed.

Der ses en mulig dosis-respons-sammenhæng. I to af studierne (1,2) ses en tendens til, at injektionspræparater øger risikoen for tromboembolier. I et af disse dog kun ved samtidig rygning. Resultaterne er noget usikre med få events og brede confidensintervaller. Ved depotadministration er serum-koncentrationen op til 30-40 gange så stor som ved anvendelse af gestagenspiral, hvilket underbygger, at der kan være tale om en dosisrespons-sammenhæng. Ved brug af gestagenspiral har flere studier vist, at der er stor individuel forskel på kvinders serumkoncentration af levonorgestrel. Således kan man tænke, om kvinder med høj serumkoncentration har en øget risiko for tromboemboli og en ekstra øget risiko brystkræft. Betydningen af dette må dog undersøges nærmere.

## **Konklusion**

Vores arbejde med denne opgave har været med til at kvalificere vores vejledning af kvinder, der overvejer hormonspiral. Vi har fundet en lille øget risiko for brystkræft hos præmenopausale kvinder. Denne risikoøgning skal dog ses i forhold til, at brystkræft hos denne gruppe i forvejen er sjælden.

Desuden har vi fundet, at der ikke er nogen sammenhæng mellem tromboemboli og gestagenspiral for langt de fleste kvinder. Dette gælder også kvinder, der er disponeret til tromboembolisk sygdom, eller har konkurrerende sygdomme. Dog skal man være opmærksom på, at der ved Faktor V Leiden kan være en øget risiko.

Vi er desuden blevet opmærksomme på, at der kan være en sammenhæng mellem hormonprævention og depression. Det er ikke endeligt afklaret, om dette også gælder for gestagenspiral, men det er noget, man kan have med i sine overvejelser, hvis kvinder frembyder depressive symptomer efter anlæggelse af gestagenspiral.

Gestagenspiralen har også flere positive effekter. God behandling af menoragi og dysmenoré, og derudover beskyttelse mod ovariecancer, endometriecancer, pancreascancer og lungecancer.

Ud fra dette litteraturstudie kan vi konkludere, at gestagenspiralen er en rigtig fornuftig præventionsform til de fleste kvinder, med en tolerabel risikoprofil.

# Litteraturliste

1: Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis.

Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI.

BMJ. 2012 Aug 7;345:e4944. doi: 10.1136/bmj.e4944. Review.

2: Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review.

Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM.

Contraception. 2016 Dec;94(6):678-700. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.014. Epub 2016 May 3. Review.

3: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N.

N Engl J Med. 2012 Jun 14;366(24):2257-66. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.

4: The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception.

Mansour D.

Contraception. 2012 Mar;85(3):224-34. doi: 10.1016/j.contraception.2011.08.003. Epub 2011 Sep 19. Review.

5: Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer.

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø.

N Engl J Med. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.

6: Progestin and breast cancer risk: a systematic review.

Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, Steck SE.

Breast Cancer Res Treat. 2016 Jan;155(1):3-12. doi: 10.1007/s10549-015-3663-1. Epub 2015 Dec 23. Review.

7: Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study.

Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Joensuu H, Pukkala E.

Acta Oncol. 2016;55(2):188-92. doi: 10.3109/0284186X.2015.1062538. Epub 2015 Aug 4.

8: Promedicin.dk

9: Lægehåndbogen.dk

10: Kontraception til unge kvinder med fokus på langtidsvirkende reversible præventionsmidler

Pernille Ravn, Kresten Rubeck Petersen

Ugeskrift for læger [online]; 2017-11-13. – 2017; tidsskriftartikel

11: Cancer Risk in Women Using the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Finland

Tuuli Soini, MD, Ritva Hurskainen, MD, Seija Grénman, MD, Johanna Mäenpää, MD, Jorma Paavonen, MD and Eero Pukkala, PhD

12: Er kvinder gennem årtier blevet lokket ud i livsfarlige hormoner?

Podcast "Recept"; 2018-01-12

# Bilag 1

Lægemedelstatistik - Kvar... x

esundhed.dk/sundhedsregistre/LSR/Sider/MEDQTR-Diagram.aspx

https://vimeo.com/18... Most Visited Latest Headlines MVB lager ongoing 0 Beskeder DAM - DAM Overview MRA - Welcome https://esales.bhc.cnb...

svarer til alle lægemidler med et bestemt aktivt indholdsstof eller en bestemt kombination af aktive indholdsstoffer, mens ATC koder med færre cifre kaldes ATC-grupper som er en gruppering af de underliggende ATC-koder med 7 cifre.

OBS! Der er som regel sæsonvariation i salget af lægemidler. Når man ser på udviklingen i salget af lægemidler, bør man derfor sammenligne med samme kvartal i de forrige år frem for de andre kvartaler i samme år.

VIGTIGT vedrørende antal personer:

- Du må ikke lægge antal personer sammen for forskellige kvartaler eller forskellige lægemidler. Det vil give forkerte tal, da samme person kan have købt samme lægemiddel i flere kvartaler og flere forskellige lægemidler, og i så fald vil personen fejlagtigt tælle med flere gange.
- Antal personer pr. kvartal er ikke et mål for, hvor mange der er i behandling den pågældende kvartal, da det ikke er alle lægemidler, der skal købes hvert kvartal.

**Feedback**

Din mening er vigtig. Lad os høre, hvad du mener?

**VAR DENNE SIDE BRUGBAR?**

Ja Nej

**Kvartalstal medicin** [Gem søm/link til](#)

1 VALGFRI - SØGEORD 2 VÆLG LÆGEMIDDEL 3 VÆLG VARIABEL 4 VÆLG PERIODE

Søg i ATC eller produktnavn (Valgfri)

ATC koder

Produktnavn

Variabel

Kvartal og år

**KVARTALSTAL MEDICIN**

**SAMLET OMSÆTNING**

Kvartal	Samlet omsætning (DKK)
1. kv. 2013	11,500,000
2. kv. 2013	12,500,000
3. kv. 2013	11,000,000
4. kv. 2013	10,500,000
1. kv. 2014	11,500,000
2. kv. 2014	11,000,000
3. kv. 2014	10,000,000
4. kv. 2014	10,500,000
1. kv. 2015	12,000,000
2. kv. 2015	12,500,000
3. kv. 2015	11,000,000
4. kv. 2015	11,500,000
1. kv. 2016	12,000,000
2. kv. 2016	14,500,000
3. kv. 2016	11,500,000
4. kv. 2016	12,000,000
1. kv. 2017	14,000,000
2. kv. 2017	13,000,000
3. kv. 2017	11,500,000