



HORMÓNAGETNAÐARVARNIR

ÁHRIF OFÞYNGDAR Á VIRKNI HORMÓNA- GETNAÐARVARNA

Freydís Selma Guðmundsdóttir, BSc í lyfjafræði, Íris Erla Gísladóttir, BSc í lyfjafræði, Unnur Sverrisdóttir, BSc í lyfjafræði, og Sveinbjörn Gizurarson prófessor.



OFFPYNGD OG offita er algengt og sívaxandi vandamál í hinum vestræna heimi. Lyfjahvarfafræði einstaklinga með líkamsþyngdarstuðul yfir 30 getur verið mjög ólík lyfjahvarfafræði einstaklinga í kjörþyngd og þar með fæst ólík virkni lyfja í þessum hópum. Konur yfir kjörþyngd hafa lengi verið útilokaðar frá rannsóknum á virkni hormónagetnaðarvarna og því vantar haldbærar niðurstöður um hvaða getnaðarvörn hentar þeim best. Markmið þessarar greinar er að taka saman fyrirliggjandi upplýsingar um virkni hormónagetnaðarvarna í konum sem eru yfir kjörþyngd og meta hvaða getnaðarvörn sé heppilegust í þessum hópi kvenna. Þær getnaðarvarnir, sem teknar verða fyrir, eru lykkjan, stafurinn, forðalyf í vöðva, hringurinn, hormónaplástur, getnaðarvarnarpillan og neyðarpillan.

Offita er sívaxandi heilbrigðisvandamál í hinum vestræna heimi og er talin fimmta algengasta orsök dauðsfalla á heimsvísu (Simmons og Edelman, 2015). Yfirþyngd og offita eru skilgreind samkvæmt *Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni* (WHO) sem óeðlileg eða umframfitusöfnun sem getur haft skaðleg áhrif á heilsu viðkomandi.

Líkamsþyngdarstuðull (e. *body mass index*, BMI) er stuðull sem er notaður til að gefa til kynna líkamlegt ástand einstaklings og byggist á hæð og þyngd. Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin flokkar einstaklinga í fjóra flokka eftir BMI-gildi; vannærða (<18,5), í kjörþyngd (18,5-24,9), í ofþyngd (25-29,9) og með offitu (>30) (WHO, 2015).

Á heimsvísu hefur tíðni offitu meira en tvöfaldast frá árinu 1980. Árið 2014 voru fleiri en 1,9 milljarðar einstaklinga, 18 ára og eldri, í yfirþyngd á heimsvísu. Þar af voru 600 milljónir sem flokkast sem offitusjúklingar. Ofþyngd getur leitt til ýmissa sjúkdóma og má sem dæmi nefna hjarta- og æðasjúkdóma, sykursýki af gerð II, stoðkerfisjúkdóma, krabbameina og fleira (WHO, 2015).

Ofþyngd getur aukið líkur á ýmsum vandkvæðum á meðgöngu og jafnvel ótímabæru fósturláti. Á meðgöngu eru konur yfir kjörþyngd líklegri til að fá meðgönguháþrýsting, meðgöngusykursýki, stoðkerfisvandamál, upplifa erfiða fæðingu eða þurfa á keisaraskurði að halda (Robinson og Burke, 2013; Simmons og Edelman, 2015). Einnig er offita áhættuþáttur fyrir þykknun legslímhúðar og krabbameins í legslímhúð, en þessi æxli eru estrógenháð og estrógen er myndað í fituvef (McNicholas o.fl., 2015).



Í áratugi hafa klínískar rannsóknir á hormónagetnaðarvörnum útilokað konur sem þjást af offitu frá rannsóknum (Simmons og Edelman, 2015). Áhrif ofþyngdar og offitu á virkni hormónagetnaðarvarna hefur því ekki verið rannsökuð til fulls. Í dag fá konur í ofþyngd sama skammt af hormónagetnaðarvörn og konur í kjörþyngd (Yamazaki o.fl., 2015).

Vegna þeirrar þróunar, sem á sér stað með aukinni líkamsþyngd, er eðlilegt að spyrja sig hvort virkni getnaðarvarna meðal kvenna í ofþyngd sé nægileg góð? Í þessari grein eru teknar saman fyrirbyggjandi upplýsingar um áhrif ofþyngdar og offitu á virkni hormónagetnaðarvarna. Farið verður yfir helstu gerðir hormóna-getnaðarvarna; hormónalykkjuna (levónorgestrel), hormóna-stafinn, samsettu pilluna, prógesterónpilluna (mini-pilluna), stungulyf í vöðva, hormónaplásturinn, hormónahringinn og neyðargetnaðarvörn.

Offita og aðgengisfræði

Ofþyngd getur haft áhrif á ýmsa líkamlega og lífeðlisfræðilega þætti, sem aftur hafa áhrif á frásog, umbrot, dreifingu og útskilnað lyfja en einnig á virkni lyfja. Afleiðing af breyttum lyfjahvörfum hjá einstaklingum, sem eru of þungir, getur því verið ofskömmtnun eða vanskömmtnun lyfja (Robinson og Burke, 2013).

Helstu áhrif ofþyngdar á virkni lyfja má rekja til breytinga í dreifirúmmáli. Fyrir fitusækin lyf eykst dreifirúmmálið með aukinni líkamsfitu. Fitusækin lyf geta safnast fyrir í fituforða og þar með eykst helmingunartími þeirra og það getur því tekið lengri tíma að ná stöðugum styrk í blóði (De Baerdemaeker o.fl., 2004). Tegundir virkra efna og magn þeirra í hormónagetnaðarvörnum eru breytilegar á milli tegunda getnaðarvarna. Langflestar hormónagetnaðarvarnir samanstanda bæði af estrógeni, oftast etínýl-estrógeni, og prógestíni. Þessi efni eru sterahormónar og mjög fitusækin (Frye, 2006). Frásog lyfja frá meltingarvegi einstaklinga með BMI yfir 30 er oft aukið þar sem tæming magans er hraðari og flæði um meltingarveginna meira. Hvað varðar umbrot og útskilnað lyfja þá hefur ofþyngd töluverð áhrif. Til dæmis hefur verið sýnt fram á aukna virkni ákveðinna ensíma sem brjóta niður fjölda lyfja. CYP450-2E1 er eitt af þessum ensímum sem hefur áhrif á fasa II-umbrot hjá einstaklingum í yfirþyngd (De Baerdemaeker o.fl., 2004).





Hafa ber í huga að mikill einstaklingsmunur getur verið á konum og því ekki hægt að alhæfa að ofangreindar breytingar í lyfjahvarfafræði eigi við um allar konur í yfirþyngd (McNicholas o.fl., 2015).

Verkunarmáti hormónagetnaðarvarna

Samsettar getnaðarvarnir innihalda prógestín og estrógen en aðrar getnaðarvarnir innihalda eingöngu prógestín. Estrógen bælir egglos og kemur í veg fyrir óreglu í tíðablæðingum en prógestín leiðir til hömlunar á egglosi sé það gefið í nægilega stórum skömmtum (Robinson og Burke, 2013). Önnur áhrif prógestína eru þykknun á slímhúð í leghálsi, þynning á legslímhúðinni og slímið í leghálsinum verður ógegndræpt fyrir sæði, hömlun hreyfingar í eggjaleiðurum og þessar breytingar leiða til þess að fósturvísar geta síður tekið sér bólfestu í legslímhúðinni (Lotke og Kaneshiro, 2015). Því eru áhrif prógestína talin mikilvæg til að koma í veg fyrir þungun (Robinson og Burke, 2013).

Hormónalykkjan (*e. intrauterine devices*)

Hormónalykkjan inniheldur og losar hormónið levónorgestrel. Á Íslandi eru skráðar þrjár gerðir slíkra lykkja (Sérlyfjaskrá, 2016). Rannsóknir hafa sýnt að enginn tölfraðilegur munur er á virkni lykkjunnar á fyrstu 2-3 árum af notkun hennar. Gildir það bæði fyrir konur í kjörþyngd og yfirþyngd. Einn helsti kosturinn við notkun lykkjunnar fyrir konur í ofþyngd er sú að verkunarmátinn er staðbundinn. Lykkjan er góður kostur fyrir konur með háan líkamsþyngdarstuðul og ef engar frábendingar eru fyrir notkun hennar (McNicholas o.fl., 2015).

Stafurinn (*e. contraceptive implants*)

Hormónastafurinn er langtímagetnaðarvörn sem

inniheldur aðeins prógestín (etónógestrel). Honum er komið fyrir undir húð á upphandlegg. Lyfið er markaðsett á Íslandi undir sérlyfjaheitinu Implanon NXT®. Virkni stafsins byggist á þéttni lyfsins í blóði en þéttinn minnkar með hverju ári og er lægst á þriðja ári. Styrkur hormónanna í blóði er því nægilegur til að veita henni vernd í þrjú ár, sé konan í kjörþyngd, en ekki má búast við því að styrkurinn sé nægilegur nema í 2 ár hjá konum með háan líkamsþyngdarstuðul (Sérlyfjaskrá, 2014b). Heilbrigðisstarfsfólk skal því hafa í huga að ráðleggja þessum konum að skipta um vefjalýf eða getnaðarvörn eftir um það bil tvö ár í stað þriggja.

Forðalyf í vöðva (*e. injectable contraception*)

Medroxýprógestérón-asetat (DMPA) er gefið í vöðva og veitir vörn í u.þ.b. 3 mánuði (Robinson og Burke, 2013). Lyfið er markaðsett á Íslandi undir sérlyfjaheitinu Depo-Provera® (Sérlyfjaskrá, 2011). Rannsóknir hafa sýnt að meðalstyrkur DMPA í blóði helst yfir nauðsynlegri blóðþéttni hjá konum í yfirþyngd og veitir því nægilega vernd til að koma í veg fyrir egglos. Rannsóknir sýna hins vegar að þetta lyf geti stuðlað að þyngdaraukningu og það telst ekki gott fyrir konur sem þegar eru of þungar (McNicholas o.fl., 2015).

Hringurinn (*e. contraceptive ring*)

Á Íslandi er markaðsleyfi fyrir NuvaRing®, þ.e. hormónahring sem losar stöðugt magn tveggja hormóna, etónógestrel og etínýlestradíól. Hringnum er komið fyrir í leggöngum konunnar. Varúðar þarf að gæta hjá þeim konum sem hafa hækkaða blóðfitu (þríglýseríða) í blóði eða eiga ættingja sem glíma við þann vanda. Jafnframt hefur verið greint frá blóðþrýstingshækkun hjá konum við notkun hningsins. Konur í yfirþyngd eru líklegri en konur í kjörþyngd til að þjást af háþrýsting og of hárrí blóðfitu og því þarf að fylgjast reglulega með þeim konum sem nota þetta lyf (Brache o.fl., 2013). Engar stórar rannsóknir hafa verið framkvæmdar sem meta áhrif estrógen-prógestín-hningsins á konur með háan líkamsþyngdarstuðul. Verkunarmáti hningsins byggist þó á staðbundinni verkun sem er kostur fyrir þær konur sem eru í yfirþyngd (McNicholas o.fl., 2015).



Hormónaplásturinn (e. *contraceptive patch*)

Þær gerðir hormónaplástra, sem eru til á Íslandi, kallast Evra®, Evorel Conti® og Evorel Sequi® (Sérlyfjaskrá, 2016). Nokkrar rannsóknir hafa sýnt að áhrif hormónaplástursins eru minni í konum sem eru yfir 90 kg að þyngd og því ekki fyrsta val fyrir konur í yfirþyngd (McNicholas o.fl., 2015). Þó að ekki séu til margar rannsóknir á virkni plástranna í slíkum konum, þá er ekki hægt að ráðleggja þessum konum að nota hormónaplástra.

Getnaðarvarnarpillan (e. *contraceptive pill*)

Þegar farið er yfir þær rannsóknir, sem hafa verið gerðar á virkni getnaðarvarnapilla hjá konum með háan líkamsþyngdarstuðul, koma fram ýmsar misvísandi upplýsingar. Sumar þessara rannsókna sýna að getnaðarvarnapillur virka jafn vel í konum sem eru í kjörþyngd og konum í ofþyngd. Í báðum tilfellum kemur pillan í veg fyrir egglos. Gildir þetta bæði fyrir samsettu pilluna og prógestínpilluna. Hins vegar hafa nokkrar rannsóknir sýnt að blóðþéttinn er ekki nægjanlega há hjá konum í yfirþyngd og því sé æskilegt að þær velji sér aðra getnaðarvörn (Robinson og Burke, 2013) eða noti getnaðarvarnapillur með hærra magn hormóna.

Binding hormónsins levónorgestrel við prótein í blóði er talin hærri í konum í ofþyngd og það leiðir til þess að magn af fríu lyfi í blóði lækkar og því eru þær í meiri hættu á að getnaðarvörnin hafi ekki tilsett verndandi áhrif, sérstaklega ef þær gleyma pillu einn eða fleiri daga. Það er því sérlega mikilvægt fyrir þær að taka inn pilluna á sama tíma á degi hverjum (Robinson og Burke, 2013). Rannsóknir benda einnig til þess að getnaðarvarnapillan sé minna virk fyrstu dagana eftir 7 daga hlé hjá þessum konum. Ástæðan er sú að það tekur allt að 10 daga fyrir hormónin að ná nægilegum blóðstyrk samanborið við 5 daga hjá konum í kjörþyngd (Edelman o.fl., 2014).

Hafa þarf í huga að konur með háan líkamsþyngdarstuðul eru um tvöfalt líklegri til að fá eina af varhugaverðustu aukaverkunum samsettra getnaðarvarna, þ.e. bláæðasegarek (Robinson og Burke, 2013).

Samsettar getnaðarvarnir hafa þó ýmsa kosti eins og að minnka tíðablæðingar og tíðaverki. Þær veita vörn gegn krabbameini í eggjastokkum og legbol, vörn gegn sýkingum í grindarholi, veita



vörn gegn utanlegspungun og geta minnkað fyrirtíðaspennu. Sumar tegundir hafa einnig jákvæð áhrif á bólur í húð (Reynir Tómas Geirsson, 2008).

Neyðargetnaðarvörn

Á Íslandi er aðeins ein neyðargetnaðarvörn fáanleg, Postinor®. Postinor® inniheldur 1,5 mg af levónorgestrel. Lyfið skal nota eigi síðar en 72 klukkustundum eftir óvarðar samfarir eða eftir að getnaðarvörn, sem verið er að nota, bregst (Sérlyfjaskrá, 2014a). Konur með háan líkamsþyngdarstuðul eru í fjórfalt meiri áhættu á þungun en konur í kjörþyngd sem tóku levónorgestrel-neyðargetnaðarvörnina eftir óvarðar samfarir (Robinson og Burke, 2013). Það er því ekki hægt að treysta á góða virkni neyðargetnaðarvarnapillunnar hjá konum í ofþyngd (McNicholas o.fl., 2015).

Segarek

Það er ekki hægt að fjalla um getnaðarvarnapilluna án þess að minnst á aukaverkunina segarek. Samsett hormónagetnaðarvarnarlyf, sem innihalda estrógen og prógestín, auka hættu á bláæðasegareki. Niðurstöður rannsókna benda til þess að nokkur munur sé á gerð samsettra hormónagetnaðarvarna með tilliti til hættu á bláæðasegareki. Þessi munur er háður tegund prógestíns í pillunni. Upplýsingar, sem nú liggja fyrir, benda til þess að samsettar hormónagetnaðarvarnir, sem innihalda prógestínin, levónorgestrel, norethisteron eða norgestimat hafi í för með sér minnstu áhættuna samanborið við aðrar samsettar hormónagetnaðarvarnir. Þegar hormónagetnaðarvörnum er ávísað skal íhuga vandlega einstaklingsbundna áhættuþætti hvernar konu fyrir sig með tilliti til bláæðasegareks. Tryggja þarf að konan sé upplýst um hættu á bláæðasegareki ef hún er í áhættuhóp en kýs samt sem áður að fara á samsetta hormónagetnaðarvörn. Hjá flestum konum vegur ávinningurinn miklu þyngra en hættan á alvarlegum aukaverkunum. Ávinningurinn er þó ekki meiri ef konan er með háan líkamsþyngdarstuðul, nema síður sé (Arnþrúður Jónsdóttir o.fl., 2014).

Niðurstöður

Til að tryggja nægilegt öryggi og virkni hormóna-getnaðarvarnar fyrir konur í ofþyngd skal velja levónorgestrel-lykkjana. Lykkjan verkar staðbundið, hefur æskilega virkni í konum yfir kjörþyngd og er ekki tengd við þyngdaraukningu. Þar fyrir utan eykur lykkjan síður hættu á bláæðasegareki. Stafurinn virðist einnig hafa sömu virkni í konum í ofþyngd og kjörþyngd en þó þarf að hafa í huga að það gæti þurft að skipta stafnum út eftir 2 ár í konum yfir kjörþyngd, en aðrar konur geta haft stafinn í allt að 3 ár.

Það getur verið freistandi að tvöfalda skammt getnaðarvarnarpillunnar hjá konum, sem eru með háan líkamsþyngdarstuðul, til að ná hærri styrk í blóði. Bæði eru rannsóknir á þessu af skornum skammti og ekki er hægt að mæla með tvöföldun skammtsins þar sem ekki er beint samband á milli styrks og verkunar. Enn fremur myndi tvöfaldur skammtur auka til muna líkurnar á aukaverkunum.

Bandaríska heilbrigðismálastofnunin (Centers for Disease Control, CDC) setur getnaðarvarnir, sem eru ætlaðar of þungum konum (en án annarra sjúkdóma), í tvo flokka til að ákvarða hvaða getnaðarvörn henti þeim best. Prógestín-getnaðarvarnir (lykkjan, stafurinn og DMPA-forðalyf í vöðva) og koparlykkjan teljast til flokks 1 sem þýðir að það eru engar takmarkanir fyrir notkun á þessum getnaðarvörnum hjá konum sem eru með of háan líkamsþyngdarstuðul. Samsettar getnaðarvarnir, sem innihalda estrógen og prógestín (pillan, plásturinn, hringurinn), teljast til flokks 2 en þær eru minna virkar í þessum einstaklingum heldur en getnaðarvarnir úr flokki 1, auk þess sem þær auka hættu á bláæðasegareki.

Umræður

Lagðar hafa verið fram tillögur að leiðbeiningum að getnaðarvörnum kvenna sem eru með líkamsþyngdarstuðul yfir 30. Getnaðarvarnarpillan, eða p-pillan, hefur almennt minni verkun í þessum konum þar sem þær hafa aukinn efnaskiptahraða, aukinn útskilnað á umbrotsefnum, aukið blóðrúmmál og aukna dreifingu í fituvef. Þessi áhrif leiða til þess að styrkur p-pillu-hormónanna í blóði nær ekki yfir virkniþröskuld til að hafa tilsett áhrif. Enn vantar fleiri rannsóknir til að hægt sé að sýna fram á þetta með fullnægjandi hætti. Eins og áður hefur komið fram þarf að hafa í huga að þessar



lyfjahvarfafræðilegu breytingar eru einstaklingsbundar og ekki er hægt að alhæfa að þær eigi við um allar konur í yfirþyngd.

Mikilvægt er að heilbrigðisstarfsfólk sé meðvitað um þær breytingar sem ofþyngd getur haft áhrif á virkni hormónagetnaðarvarna. Heilbrigðisstarfsfólk þarf að vera í stakk búið til að geta veitt ráðgjöf varðandi val og notkun getnaðarvarna fyrir þennan hóp kvenna

Ef konur í ofþyngd kjósa aðrar getnaðarvarnir en lykkjuna, stafinn eða forðalyf þá vega almennt séð kostir þess að nota samsettar getnaðarvarnir meira en áhættan sem af þeim getur stafað. Hafa skal í huga mikilvægi þess að kanna vel sjúkrasögu sjúklings áður en hormónagetnaðarvörn er ávísað, sérstaklega með tilliti til bláæðasegareks í fjölskyldunni. Leiðbeina þarf konum með háan líkamsstuðul um kosti, galla og rétta notkun þeirrar getnaðarvarnar sem þær kjósa. Það er jafnframt mikilvægt að konur í ofþyngd geti treyst á virkni getnaðarvarna í ljósi þess að ýmis vandamál geta komið upp á meðgöngu hjá þessum konum.

HEIMILDIR

- Arnþrúður Jónsdóttir, Guðfinna Kristófersdóttir, Lilja Dögg Stefánsdóttir, Þórdís Ólafsdóttir, Þyri Emma Þorsteinsdóttir (2014). Samsett hormónagetnaðarvarnarlyf: Verið vakandi fyrir mismunandi hættu á segareki milli lyfja, mikilvægi einstaklingsbundinna áhættuþátt og einkennum segareks. Sótt 12.1.16 á http://www.lyfjastofnun.is/media/aukaverkanir/1_CHCs_DHPC.pdf
- Brache, V., Payán, L. J., og Faundes, A. (2013). Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception*, 87(3), 264-272. Doi:10.1016/j.contraception.2012.08.037.
- De Baerdemaeker, L. E., Mortier, E. P., og Struys, M. M. (2004). Pharmacokinetics in obese patients. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care og Pain*, 4(5), 152-155. Doi:10.1093/bjaceaccp/mkh042.
- Edelman, A. B., Cherala, G., Munar, M. Y., McInnis, M., Stanczyk, F. Z., og Jensen, J. T. (2014). Correcting oral contraceptive pharmacokinetic alterations due to obesity: A randomized controlled trial. *Contraception*, 90(5), 550-556. Doi:10.1016/j.contraception.2014.06.033.
- Frye, C. A. (2006). An overview of oral contraceptives: Mechanism of action and clinical use. *Neurology*, 66(6, viðb. 3), 29-36.
- Lotke, P. S., og Kaneshiro, B. (2015). Safety and efficacy of contraceptive methods for obese and overweight women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 42(4), 647-657. Doi:10.1016/j.ogc.2015.07.005.



- McNicholas, C., Zigler, R., og Madden, T. (2015). Contraceptive counseling in obese women. Í S. E. Jungheim (ritstj.), *Obesity and Fertility: A Practical Guide for Clinicians*, 133-148. New York-borg: Springer New York.
- Reynir Tómas Geirsson, S. S. B. (2008). Leiðbeiningar um getnaðarvarnir. Sótt 12.1.16 á <http://www.landlaeknir.is/servlet/file/store93/item17824/Getnadarvarnir.pdf>.
- Robinson, J. A., og Burke, A. E. (2013). Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Womens Health (Lond Engl)*, 9(5), 453-466. Doi:10.2217/whe.13.41.
- Sérlyfjaskrá (2011). Samantekt á eiginleikum Depo-Provera. Sótt 12.1.16 á <http://serlyfjaskra.is/FileRepos/b2b17c14-cd39-e011-b077-001e4f17a1f7/Depo-Provera SmPC.doc.pdf>.
- Sérlyfjaskrá (2014a). Postinor. Sótt 12.1.16 á <http://serlyfjaskra.is/FileRepos/1ff33819-c54f-e411-81a6-001e4f17a1f7/Postinor -Sm PC.doc.pdf>.
- Sérlyfjaskrá (2014b). Samantekt á eiginleikum Implanon NXT. Sótt 12.1.16 á <http://serlyfjaskra.is/FileRepos/f61b6855-8f53-e411-81a6-001e4f17a1f7/Implanon NXT - SmPC.doc.pdf>.
- Sérlyfjaskrá (2016). Sérlyfjaskrá. Sótt 12.1.16 á <http://serlyfjaskra.is/SearchIngredient.aspx?a=0ogProductId=2e1b2244-aac8-df11-a1f6-0016e6045f8eogd=1>.
- Simmons, K. B., og Edelman, A. B. (2015). Contraception and sexual health in obese women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 29(4), 466-478. Doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.10.005.
- WHO (2015). Body mass index - BMI. Sótt á <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
- Yamazaki, M., Dwyer, K., Sobhan, M., Davis, D., Kim, M. J., Soule, L., ... Yu, C. (2015). Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. *Contraception*, 92(5), 445-452. Doi:10.1016/j.contraception.2015.07.016.