

P-spruta Depo-Provera, skelettpåverkan och tonårsflickor

P-sprutan Depo-Provera rekommenderas i Norge som ett tonårsalternativ jämförbart med p-piller, i motsats till uttalanden från expertgrupper inom WHO och International Parenthood Federation, som uppmärksammar risken för negativ skelettpåverkan. Depo-Provera inducerar ett lågöstrogen tillstånd som hos tonårsflickor kan hämma bildningen av maximal benmassa, och irreversibelt påverka en viktig skyddsfaktor mot framtida osteoporos. Författaren refererar studier rörande Depo-Provera och skelettpåverkan, anser att Depo-Provera är en andrahandsmetod som preventivmedel till de yngsta flickorna, och diskuterar gängse indikationer för användning i den aktuella åldersgruppen. Tillverkarens information om Depo-Provera i Felleskatalogen är ändrad, med hänsyn tagen till skelettpåverkan och osteoporos.

Den ungdomsinriktade preventivmedelsrådgivningen är intensifierad i Norge. P-piller har blivit gratis för 16–20-åringar. Helse-söstrar och jordmödrar i offentlig tjänst får skriva recept på de flesta typer av p-piller till denna åldersgrupp, efter att först ha gått kurs för att öka sin kompetens. Dyliga kurser ordnas nu av högskolor runtom i landet. Det är bra. Det ökande antalet ungdomsmottagningar behöver välutbildade rådgivare.

I informationssatsningen förekommer att Depo-Provera, så kallad «p-spruta», presenteras som en metod för ungdomar i paritet med p-piller. P-sprutan tycks ha blivit modern, trots att tillverkaren Pharmacia inte har någon särskilt aktiv marknadsföring av preparatet. Enligt uppgifter från Norsk Medisinaldepot expedierades 1997 22 846 doser för injektion, och år 2001 65 549 doser (H. Ström, Norsk Medisinaldepot, personligt meddelande, 2002). Något databaserat receptregister finns inte, så hur många av användarna som är tonåringar vet man inte. En rekommendation om förskrivning av Depo-Provera för ungdomar kan därför inte följas med någon säker nationell statistik över användningen. Från ungdomsmottagningen Klinik for Seksuell Opplysning i Oslo rapporteras dock ökande användning bland unga flickor och kvinnor under senare år (L. Nortvedt, KSO, personligt meddelande, 2002).

Påverkan på skelettutvecklingen är en nyckelfråga när det gäller långtidseffekt av tonårsflickors användning av Depo-Provera,

och är orsaken till att expertgrupper inom International Planned Parenthood Federation och WHO anser att Depo-Provera inte är en förstahandsmetod för ungdomar (1, 2). Syftet med denna artikel är att orientera om den kunskap som finns om Depo-Proveras påverkan på benvävnad, och diskutera användningen av preparatet bland tonåringar.

Depot medroxyprogesteronacetat, DMPA

Depo-Provera, DMPA, är ett av flera preventivmedel som innehåller endast ett progestogen. Preparatet används sedan decennier som preventivmedel i ett stort antal länder, och finns på WHO:s lista över «essential drugs». Substansen ges i intramuskulär injektion var tredje månad. Ovulationen hämmas effektivt, östrogennivåerna sjunker mer än för något annat progestogenbaserat preparat, och metoden ger ett mycket säkert skydd mot graviditet (3). Vanliga biverkningar är viktökning samt blödningsstörningar med spotting initialt, och därefter ofta amenorré. Efter avslutad behandling kan det dröja något år innan fertiliteten återkommer. Med god information kan dessa biverkningar oftast hanteras och tolereras.

Skelettutvecklingen under barn- och ungdomsåren

Under uppväxtåren tillväxer skelettet och maximal benmassa uppnås. Tillräcklig, varierande och kalciumrik kost, kroppsrörelse och gärna vikt bärande motion, samt undvikande av rökning är några av de faktorer som ger unga människor god skeletthälsa. Pubertetens könshormoner spelar en viktig roll för tillväxtpurt, skelettutveckling och skelettmognad. Östrogen har en nyckelroll. En artikel av Grumbach om östrogen, tillväxt och benvävnad ger en god orientering (4).

Skelettutveckling och osteoporos är ett ämne som är högaktuellt inom barn- och ungdomsmedicinen (5–7). Consensus råder om att primärprevention av osteoporos måste börja hos barn och ungdomar. Kalkbrist, stillasittande, långtidsanvändning av corticosteroider, anorexi och amenorré påverkar det unga skelettet negativt. Rökstart i unga år är en prediktor för fortsatt rökning, med åtföljande risk för osteoporos. Också effekter av hormonella preventivmedel diskuteras. Progestogenbaserade metoder uppmärksammas som ett problem.

Intensiv fysisk träning hos en ung flicka kan vara associerad med åtstörning och låg kroppsvikt, och låga östrogennivåer med amenorré (8, 9). Detta är deletärt för ben-

stommen, med risk för frakturer redan i ung ålder. Reduktion av benmineralitet som inträffar under åren av skeletttillväxt påverkar benvävnaden negativt och irreversibelt, då den hämmar den maximala utvecklingen av benmassan. Bortfall av regelbundna menstruationer hos en idrottande flicka är en varningssignal som bör tas på allvar, utredas och behandlas.

Tidpunkten för när maximal benmassa är uppnådd är inte helt klarlagd. Såväl slutet av adolescensen, dvs 18–20-årsåldern, som högre ålder, anges (7). Pubertetsåldern har naturligt nog större betydelse än den kronologiska åldern, och sannolikt är tonåren känsligare än 20-årsåldern för negativ skelettpåverkan.

Skelettpåverkan av Depo-Provera

Cundy och medarbetare publicerade 1991 en tvärsnittsstudie, med jämförelse av benmineralitet hos 30 vuxna DMPA-användare med en kontrollgrupp omfattande 30 icke-användare (10). Benmineralitet mättes med «dual x-ray absorptiometry» (DXA) över ländrygg och lårbenshals, och var hos DMPA-användare genomsnittligt 7,5 % och 6,6 % lägre än hos icke-användare. Östradiolnivåerna hos DMPA-användarna var mycket låga. 1993 visade samma författare att tillståndet bland undersökta vuxna kvinnor var reversibelt (11). En prospektiv kontrollerad studie av hormonell antikonception och påverkan på benvävnad publicerades 2001, med data från 155 kvinnor i åldrarna 18–33 år (12). Efter ett års användning minskade benmineralitet hos lumbalryggen hos DMPA-användarna med närmare 3 %, en signifikant skillnad jämfört med p-pilleranvändare och kontroller utan hormonell antikonception, också efter korrektion för rökning och ålder.

Endast två studier inkluderande helt unga flickor finns hittills publicerade. Cromer och medarbetare visade i en prospektiv studie av flickor under 18 år, att benmineralitet i lumbalryggen mätt med DXA minskade i genomsnitt med 1,5 % under det första året 15 flickor använde Depo-Provera, och med 3,1 % hos de 8 flickor som fortsatt att använda preparatet i två år (13). I en kontrollgrupp på 17 flickor som aldrig hade använt DMPA ökade benmineralitet med 2,9 % efter ett år, och med 9,5 % hos dem som var kvar i studien efter två år. Kontrollgruppens flickor använde oral antikonception, levonorgestrel-implantat (Norplant), eller ingen hormonell metod alls. I en kohortstudie av Scholes och medarbetare hade 18–21-åringar genomsnittligt 12 % lägre benmineral-

täthet än äldre användare, och skillnaden i benmineraltäthet mellan användare och kontrollgrupp låg strax under 3% (14). Östrogennivåer rapporterades tyvärr inte.

De sparsamma data som finns talar alltså för att DMPA-inducerad reduktion av benmineraltäthet drabbar ungdomar hårdare än äldre kvinnor. Nyckelfrågan är vad denna minskade benmineraltäthet innebär för flickan som fortfarande bygger upp sin benmassa, eller som är i slutfasen av den processen. Risken finns att effekten reducerar bildningen av maximal benmassa.

Depo-Provera och skelettpåverkan – en metaanalys

Banks och medarbetare har publicerat en metaanalys av progestogenbaserade preventivmetoders påverkan på skeletttutvecklingen (15). Sjutton studier redovisas, omfattande 1 529 användare och 2 086 kontroller. Studier av Depo-Provera omfattar 68% av redovisade data. Jämförelser baseras på så kallades Z scores, där ett score på -1 innebär att benmineraltätheten i användargruppen ligger en standarddeviation lägre än hos kontroller. Denna standarddeviation innebär hos äldre kvinnor en närmast fördubblad relativ risk för fraktur (16). Resultat av jämförelserna redovisas i grafer med Z scores och 95% konfidensintervall. Pågående användning av DMPA visas vara entydigt associerad med minskad benmineraltäthet.

Depo-Provera inte bästa antikonception för tonårsflickor

Det är uppenbart att kunskapen om skelettpåverkan av Depo-Provera bland unga användare emanerar ur mycket små studier. (Att på annat sätt inducerade hypoöstrogena tillstånd har negativ skelettpåverkan är dock känt.) Trots detta har de data som finns väckt uppmärksamhet. Fyra nyligen publicerade artiklar om sambandet mellan hormonell antikonception och benhälsa innehåller samtliga råd om försiktighet när det gäller användning av Depo-Provera bland ungdomar (3,17–19). Meirik sammanfattade att kombinerade p-piller och implantat med levonorgestrel (Norplant) har liten (och i så fall positiv) eller ingen effekt på skelettet, i kontrast till DMPA (3). Kass-Wolff angav en rad livsstilsfaktorer att observera i samband med eventuell förskrivning (19).

Yttranden från International Planned Parenthood Federation och från Världshälsoorganisationen fungerar vanligen som riktlinjer för nationella förskrivningsrekommendationer och nationell praxis. År 2000 publicerade Medical Advisory Panel inom International Planned Parenthood Federation sitt senaste yttrande om antikonception och STI/HIV skydd för ungdomar (1). Formuleringen i dokumentet återges här på engelska, så att inte någon nyans förändras vid översättning: «Progestogen-only injectables (POI's) inhibit ovulation and are commonly associated with amenorrhoea. Because they

Faktaruta

P-spruta Depo-Provera inducerar ett hypoöstrogen tillstånd med risk för amenorré, och med reduktion av benmineraltätheten. Hos tonåringar kan detta hämma bildningen av maximal benmassa, och därmed irreversibelt försämma en viktig skyddsfaktor med avseende på osteoporos. Trots att data är sparsamma när det gäller risken för negativ skelettpåverkan hos unga användare, anser internationell expertis inom WHO och International Parenthood Federation att Depo-Provera är ett andrahandsalternativ som preventivmedel för tonårsflickor. Kombinerade p-piller är förstahandsalternativ när det gäller hormonell antikonception till ungdomar.

Tillverkaren Pharmacia har för kommande utgåva av Felleskatalogen ändrat preparattexten om Depo-Provera till att omfatta uppgifter om skelettpåverkan.

partly suppress endogenous oestrogen, they may reduce bone mineral density. Thus, there are concerns that use in the first few years after menarche may prevent young women from reaching a normal peak bone mass. For this reason, other risk factors for osteoporosis such as body weight, smoking, and use of corticosteroids should be assessed before making a decision regarding use of POIs by under-18's.» I WHO:s Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use från år 2000 kommenteras användningen av Depo-Provera mer direkt: «For women under 18 years of age, there are theoretical concerns regarding hypo-oestrogenic effect particularly due to DMPA use.» DMPA anges heller inte som ett förstahandsalternativ för tonåringar, utan som andrahandsalternativ (2). För vuxna kvinnor anger expertgruppen inte denna reservation.

I norsk baslitteratur om preventivmedelsrådgivning, som till exempel Klinik for Seksuell Opplysnings metodebok (20), och Nesheims & Svendsens håndbok for allmennleger (21), diskuteras inte åldersaspekter och påverkan på benvävnad i avsnitten om Depo-Provera. Detta är i enlighet med anvisningarna i Felleskatalogen, där endast etablerade och regelbundna menscykler krävs som krav för förskrivning (22). Inte heller i Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2001 rekommenderas särskild uppmärksamhet när det gäller skelettpåverkan eller förskrivning till ungdomar (23). Trots detta har jag i faktaunderlag för kommande Veiledning for helsestasjon for ungdom, under utarbetning vid Statens helsetilsyn, valt att ange att Depo-Provera inte är att rekommendera som förstahandsval till tonårsflickor. Tillverkaren Pharmacia har också revi-

derat preparattexten i Felleskatalogen, och i den nya texten står under Førsiktighetsregler bland annat: «Bruk av Depo-Provera er en mulig risikofaktor for utvikling av osteoporose.»

Depo-Provera – till vilka tonårsflickor?

Allmänna indikationer och compliance vid DMPA-användning hos tonåringar har diskuterats i flera artiklar i ungdomsmedicinska tidskrifter (24–27). Fördelen med preparatet sägs vara att det kan användas av flickor som inte klarar av att ta p-piller regelbundet. Det kan röra det sig om flickor som har vad ungdomsmedicinen kallar ett risktagandebeteende, med tidig rök- och alkoholdebut och tidig samlagsdebut (25). Dessa flickor behöver alltså preventivmedel från tidig ålder. Men samma flickor brukar ha tveksamma kostvanor, och deras livsstil är suboptimal när det gäller skeletthälsa. Medicinskt ter det sig mindre lämpligt att addera en riskfaktor som p-spruta. Depo-Provera och dess korttidsbiverkningar ger heller inte säker compliance. En ung användare kan sluta med metoden utan att använda någon preventivmetod alls när hon slutat med sprutan (24). Bättre är att också för de yngsta från början hitta sätt att motivera för p-piller, med tips om praktisk användning för bästa compliance.

Någon gång diskuteras Depo-Provera som en lämplig preventivmetod för sexuellt aktiva unga flickor som lever i en miljö där föräktenskapliga sexuella relationer är ett normbrott. Men de blödningsstörningar och den amenorré som är vanliga effekter av Depo-Provera kan heller inte alltid döljas eller förklaras i en kontrollerande familjemiljö. Ytterligare en faktor har betydelse för valet av Depo-Provera, nämligen den ofta årlånga tid det tar innan fertiliteten är återställd efter avslutad användning. För unga kvinnor med begynnande barnönskan kan detta vara ett bekymmer.

Preventivmedelsrådgivning till tonårsflickor

Alla unga flickor som behöver preventivmedel ska få det, tillsammans med fullgod rådgivning. Alla unga flickor som har sex kommer inte att sluta röka, börja äta kalktillskott och sporta lagom. Den individuella preventivmedelsrådgivningen ska inte kräva en maximalt hälsosam livsstil. Flickan ska välja den preventivmetod hon själv vill ha, men hon gör det naturligtvis på basen av den information hon får. Att en mycket ung flicka, som inte tror sig kunna ta p-piller, ska inkludera framtida osteoporosrisk i sitt ställningstagande, är realistiskt.

Osteoporos är ett stort problem bland kvinnor i Norge (29). «Skelettstärkande faktorer» toppar inte listan när det gäller livsstil hos dagens barn och ungdomar. Det säljs mer läsk än mjölk i Norge numera, «vanlig» motion minskar, och antalet unga rökare

med tidlig alkoholdebut økar blant tonårsflickorna. Att addera ytterligere en riskfaktor for framtida osteoporos bland kvinnor forefaller olampligt og onodigt. Alternativ finns: kombinerade p-piller, kondom med angre-piller (inkopta pa forhand, som en klok reserv) som nymodert alternativ med visst skydd mot sexuell overforbara infektioner. Vidare finns andra rena progestogenpreparat an Depo-Provera, t ex mini-piller for flickan med sinne for punktlighet. En oversikt over nya implantationsmetoder – olika typer av sa kallade p-stavar – publicerades nyligen av Meirik i ett temanummer om metoderna i tidskriften Contraception, och ger god orientering nar nu en ny stav finns introducerad i Norge (30).

Till sist

Barmorskor/jordmodrar og helsesostar ar en nyckelgrupp nar det galler att formedla kunskap om och attityder till preventivmedel for ungdom, aven om denna grupp av halso-personal inte har forskrivningsrett av Depo-Provera. Forhoppningsvis kommer p-piller og kondom att presenteras som forstahandsalternativ i den fortsatta utbildningssatsningen, og Depo-Provera endast som en reservmetod att anvandas under kortare tid for flickor i tonaren.

Karin Edgardh

karin.edgardh@ulleval.no
Olafiaklinikken
Grensen 5–7
0159 Oslo

For kritiska synpunkter pa manuskriptet tackas professor Jan Falch, Medisinsk klinikk, Aker universitetssykehus, Oslo, samt docent Olav Meirik, Instituto Chileno de Medicina Reproductiva, Santiago, Chile.

Forfatteren har ledet den norske delen av en stor internasjonal studie om Depo-Provera 2001–2002 organisert og finansiert av Pharmacia.

Litteratur

1. IMAP Statement on contraception and STI/HIV protection for adolescents. IPPF Medical Bulletin 2000; 34, nr. 6: 1–3.
2. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Reproductive Health and Research. 2. utg. Genève: WHO, 2000.
3. Meirik O. Hormonal contraceptives and bone mass. IPPF Medical Bulletin 2000; 34, nr. 5: 1–3.
4. Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 1439–55.
5. Stallings VA. Calcium and bone health in children: a review. American Journal of Therapeutics 1997; 4: 259–73.
6. Cromer B, Harel Z. Adolescents: at increased risk for osteoporosis? Clin Pediatr (Phila) 2000; 39: 565–74.
7. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V. Peak bone mass. Osteoporosis Int 2000; 11: 985–1009.
8. Nichols DN, Bonnick SL, Sanborn CF. Bone health and osteoporosis. The Athletic Woman 2000; 19: 233–49.
9. Meen HD. Fysisk aktivitet hos barn og unge i relasjon til vekst og utvikling. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3168–72.

10. Cundy T, Evans M, Roberts H, Wattie D, Ames R, Reid IR. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. BMJ 1991; 303: 13–6.
11. Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. BMJ 1993; 308: 247–8.
12. Berenson AB, Radecki CM, Grady JJ. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. Obstet Gynecol 2001; 98: 576–82.
13. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L, Naumovski Z. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. J Paediatr 1996; 129: 671–6.
14. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. Obstet Gynecol 1999; 93: 233–8.
15. Banks E, Berrington A, Casabonne D. Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. Br J Obstet Gynecol 2001; 108: 1214–21.
16. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254–9.
17. Cromer BA. Effects of hormonal contraceptives on bone mineral density. Drug Saf 1999; 20: 213–22.
18. Diaz S. Progestogen-only contraceptive methods: comparison of the options. IPPF Medical Bulletin 2001; 35, nr. 2: 1–3.
19. Kass-Wolff JH. Bone loss in adolescents using Depo-Provera. JSPN 2001; 6: 21–31.
20. Metodebok 2000. Oslo: Klinikk for Seksuell Opplysning, 2000.
21. Nesheim B-I, Svendsen K-O B. Håndbok i prevensjonsveiledning og abortrådgivning for allmennleger. Oslo: Den norske lægeforening, 1997.
22. Tørisen HM, red. Felleskatalog over farmasøytiske spesialpreparater. Oslo: Felleskatalogen AS, 2001.
23. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2001. Oslo: Norsk legemiddelhandbok I/S, 2001.
24. Koenigs LMP, Miller NH. The contraceptive use of Depo-Provera in U.S. adolescents. J Adolesc Health 1995; 16: 347–9.
25. Davis AJ. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception in adolescents. J Reprod Med 1996; (suppl 41): 407–13.
26. Cromer BA, Berg-Kelly KS, Van Groningen JP, Seimer BS, Ruusuvaara L. Depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) and levonorgestrel (Norplant) use in adolescents among clinicians in Northern Europe and the United States. J Adolesc Health 1998; 232: 74–80.
27. Polaneczky M, Liblanc M. Long-term depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) use in inner-city adolescents. J Adolesc Health 1998; 23: 81–8.
28. Edgardh K. Sexual behavior and early coitarche in a national sample of 17-year old Swedish girls. Sex Trans Inf 2000; 76: 98–102.
29. Falch JA, Meyer HE. Osteoporose og brudd i Norge. Forekomst og risikofaktorer. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 568–72.
30. Meirik O. Implantable contraceptives for women. Contraception 2002; 65: 1–2.

○