
Hormonspiralen – en viktig komponent vid behandling av gynekologiska sjukdomssymtom

PEKKA LÄHTEENMÄKI OCH CARL GUSTAF NILSSON

Hormonspiralen är inte bara det mest effektiva reversibla sättet att förhindra graviditet utan har även många positiva hälsofrämjande effekter på kvinnans kropp. Hormonspiralen utövar en stark lokal effekt på endometriet med en dramatiskt minskad menstruationsblödning och minskade menstruationssmärter som följd. Den har blivit en modell för riktad hormonterapi inom gynekologin. Hormonspiralen är den mest effektiva och ekonomiska behandlingsformen för menorrhagiska blödningar och har därför lett till ett sjunkande antal hysterektomier. Den har därtill minskat behovet av kvinnlig sterilisering och legala aborter genom att den utgör ett pålitligt, långverkande och väl accepterat preventivmedel. Den har bidragit till möjligheten att erbjuda en blödningsfri hormonbehandling för klimakteriska symtom. Orsaken till hormonspiralens popularitet är att den lämpar sig för så många olika kvinnogrupper. Den långvariga behandlingsacceptansen har visat sig vara hög. En tredjedel av de kvinnor som använder hormonspiralen ges friheten att njuta av livet utan menstruationsblödningar och samtidigt av långvarig mer än femårig säker prevention.

Inledning

Professor Tapani Luukkainens geniala idé att applicera ett terapeutiskt hormon direkt i målorganet ledde till att hormonspiralen utvecklades i Finland vid det av honom grundade Steroid Research Laboratory vid Helsingfors universitet samt på Barnmorskeinstitutet och dess familjerådgivningspoliklinik. Ett samarbete mellan laboratoriets forskarteam, hälsovårdare och läkare på Barnmorskeinstitutet samt läkemedelsfirman Leiras Ab möjliggjorde framtagandet av den slutliga produkten.

FÖRFATTARNA

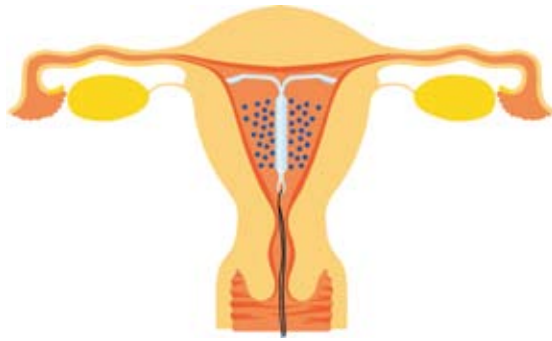
MKD **Pekka Lähteenmäki** är specialist i obstetrik och gynekologi. Han har forskat internationellt i preventivmedelsfrågor inom Population Council.

MKD **Carl Gustaf Nilsson** är professor i obstetrik och gynekologi vid Helsingfors universitet och överläkare vid Kvinnokliniken, HUCS.

Hormonspiralen är ett livmoderlinlägg som avsöndrar 20 µg/dygn av det syntetiska gulkroppshormonet levonorgestrel. Efter nästan tjugo år av utveckling och kliniska studier kunde hormonspiralen som den första lanseras i Finland år 1990 för allmänt kliniskt bruk. Initialt marknadsfördes den under namnet Levonova® av Leiras Ab men går numera under namnet Mirena® av Bayer-Schering-Pharma. Hormonspiraler framställs fortfarande i Åbo i Finland och finns redan på marknaden i över 120 länder. Mirena är Finlands största medicinska exportprodukt. Hormonspiralen har blivit en succé och är mer populär än kopparspiralen i många utvecklade länder.

Redan under utvecklingsarbetet blev det klart att hormonspiralen kunde användas även för andra ändamål än familjeplanering. Den visade sig ha många terapeutiska funktioner (1–4).

Den konstanta dagliga dosen av levonorgestrel som hormonspiralen avsöndrar resulterar i en plasmakoncentration av hormonet som är bara 10 procent av den som uppmäts vid användning av vanliga p-piller. Detta är möjligt tack vare den lokala intrauterina effek-



Figur 1. Hormonspiralen på sin plats i livmodern.

ten och det parenterala administrationssättet som förbigår den enterohepatiska cykeln.

Hormonspiralens lokala effekter

Hormonspiralen ger låga blodnivåer av hormonet men höga lokala koncentrationer (5). Betydelsefullt är att koncentrationen i endometriet är mångfalt högre än vad som kan uppnås med oral administration av 250 µg levonorgestrel, vilket ger mindre än en procent av endometriekoncentrationen uppnådd med den intrauterina doseringen av 20 µg/24 timmar (Figur 1).

Hormonspiralen försätter endometriet i ett vilotillstånd, ett tillstånd som påminner om den inaktivitet man ser under amningsamenorrhé. Endometrievävnaden reagerar inte på östrogener i blodcirkulationen eftersom det lokala progestinet har nedreglerat östrogenreceptorerna i endometriet (6, 7).

Den histologiska bilden av endometriet uppvisar en uttalad decidual reaktion, körtelatrofi och ett tunt epitel. Denna histologiska bild kvarstår under hela den femåriga period för vilken spiralen har blivit godkänd. Ingen studie har kunnat påvisa hyperplastiska förändringar i endometriet under behandling med hormonspiralen (7, 8). Förändringarna i endometriet är reversibla och det återtar sitt normala cykliska beteende under den första menstruationscykeln efter att spiralen har avlägsnats. Den lokala effekten uppnås utan större inverkan på ovariernas hormonella funktion. Förutom en lindrig och kortvarig effekt på ovulationen hos en del kvinnor, fortgår ovulationsmönstret normalt hos de flesta kvinnor (9, 10).

Kostnadseffektiv behandling av menorrhagi

Menorrhagi definieras som regelbundna menstruationsblödningar vilka i mängd överstiger 80 ml per cykel. Subjektiv menorrhagi är ett allmänt problem som upp till 30 procent av kvinnorna upplever som störande under någon period av sitt liv. Bara ungefär hälften av dem har objektivt sett menorrhagi då man kvantitativt uppmätt blödningsmängden. Objektiv menorrhagi förekommer hos ungefär 10 procent av alla kvinnor. Menorrhagi leder ofta till anemi, vilket påverkar kvinnors vardagliga aktiviteter, och därtill kan aktiviteten av praktiska skäl bli begränsad till det minimala under själva blödningen.

Andersson och Rybo (2) var de första att visa den starka effekten av hormonspiralen på tjugo kvinnor med menorrhagi (menstruation > 80 ml). Den objektivt uppmätta blödningsmängden hade minskat med 86 procent tre månader efter insättningen av hormonspiralen och med 97 procent ett år efter insättningen. Trots att dessa svenska kvinnor inte var anemiska ökade deras hemoglobin- och ferritinvärden signifikant. Alla liknande senare studier har gett samma resultat.

Orsaken till menorrhagi kan påvisas bara hos hälften av kvinnorna. Om ingen orsak kan uppdragas, talar man om dysfunktionell blödning eller idiopatisk menorrhagi. Menorrhagi med eller utan samtidig förekomst av livmodermyom har varit den vanligaste indikationen för hysterektomi. I och med att hormonspiralen har visat sig vara effektiv för att minska blödningsmängden, har det funnits skäl att anta att man med hormonspiralens hjälp kunde få antalet hysterektomier att sjunka. Lähteenmäki et al. (11) randomiserade 54 patienter med menorrhagi som stod i operationskö för hysterektomi, antingen skulle de få en hormonspiral insatt eller stå på sin aktuella medicinering för menorrhagi och vänta på operation. Efter sex månader hade 64 procent av kvinnorna med hormonspiral annullerat sin hysterektomi, medan bara 14 procent av kvinnorna i kontrollgruppen hade annullerat sitt beslut att genomgå en hysterektomi. Av kvinnorna i hormonspiralgruppen var 48 procent fortsatt nöjda med sin behandling tre år efter dess början.

Hurskainen och medarbetare (12) har studerat hälsoekonomiska aspekter och livskvalitet hos kvinnor som antingen fått hormonspiral eller genomgått hysterektomi på grund av menorrhagi. I en randomiserad studie

omfattande 236 kvinnor vid de finländska universitetssjukhusen mätte de hälsorelaterad livskvalitet och kostnader. Resultatet visade att hormonspiralen är mera kostnadseffektiv än hysterektomi och att den hälsorelaterade livskvaliteten förbättrades i lika hög grad i vardera gruppen. Även databasen Cochrane (13) konstaterar att hormonspiralen jämfört med kirurgiska behandlingsmetoder, det vill säga hysterektomi och endometrieablation, är mera kostnadseffektiv än hysterektomi och lika mycket livskvalitetsförhöjande som endometrieablationen trots något fler blödningsdagar med hormonspiralen än efter ablationen.

Trots att livmodermyom nämns som en relativ kontraindikation för insättning av hormonspiral finns det en möjlighet att den ändå kunde vara dessa kvinnor till nytta. Om myomen inte är i kontakt med livmoderkaviteten, utan är intramuralt eller subseröst belägna, kan hormonspiralen ha sin normala hämmande effekt på blödningen. En del kvinnor prefererar lätta blödningsstörningar framför hysterektomi. Även om hysterektomi senare äger rum, kan hormonspiralen höja hemoglobinvärdet före operationen.

Hormonspiral vid menopausal östrogenbehandling

Som ovan beskrivits blir endometriet inaktivt hos fertila kvinnor som använder hormonspiral trots att dessa kvinnors endogena östrogenproduktion är normal. Detta ledde till tanken att man även kunde skydda endometriet mot långvarig östrogenstimulans under behandling med östrogen hos postmenopausala kvinnor med klimakteriska symtom. Långvarig östrogenstimulans av endometriet leder till hyperplastiska förändringar, som via adenomatotisk hyperplasi kan utvecklas till karcinom i endometrium. Progestiner motverkar denna utveckling och har därför ingått som en cyklisk oral tillsats i behandling med hormonsubstitution hos klimakteriska kvinnor med sin livmoder i behåll. Andersson och medarbetare (14) randomiserade 40 kvinnor mellan traditionell peroral hormonsubstitutionsterapi med 2 mg östradiol och tillsats av cykliskt 250 µg levonorgestrel och 2 mg peroralt östrogen och hormonspiral i ett år. I hormonspiralgruppen förekom lätta stänkblödningar under de första månaderna, men 83 procent av kvinnorna var helt blödningsfria vid 12 månaders kontrollen (Tabell I). Kvin-

Tabell 1. Andel kvinnor som utvecklar amenoré under hormonspiral användning (%)

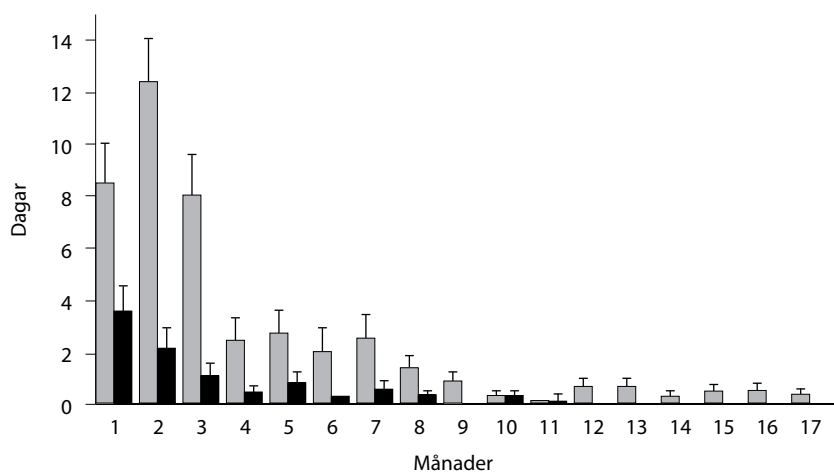
	Användningstid	
	1 år	5 år
Fertila kvinnor	26	
Perimenopausala kvinnor	50-90	93
Postmenopausala	80	80

nogruppen med traditionell oral behandling hade månatliga menstruationsblödningar. Behandlingen för de klimakteriska besvären var lika effektiv i vardera gruppen. Endometriebiopsier vid 12-månadersuppföljningen visade ett inaktivt endometrium med starka deciduala förändringar i stromat i hormonspiralgruppen, medan endometriet i den traditionella behandlingsgruppen visade ett sekretoriskt endometrium i drygt hälften av fallen och atrofi hos de övriga. Inga biopsier visade proliferativa förändringar.

Hormonspiralen har blivit en ersättning för sterilisering (15), eftersom den skyddar mot graviditet till och med mer effektivt än sterilisering. När en kvinna som ursprungligen fått sin hormonspiral av familjeplaneringsskäl kommer in i klimakteriet och börjar besväras av klimakteriska symtom kan hon fortsätta att använda hormonspiralen som ett endometrieskydd och inleda östrogenbehandling utan att behöva få blödningar. Hormonspiralen är effektiv och trygg i fem år även vid denna form av behandling, som visats av Suvanto-Luukkonen och medarbetare (16).

Den dagligen frisatta dosen av 20 µg levonorgestrel per dygn har visat sig fungera bäst när spiralen används som ett familjeplaneringsinstrument. Huruvida dosen bör vara densamma när hormonspiralen används vid klimakterisk östrogenbehandling är än så länge oklart. Att doseringen fungerar vet vi, men den kunde möjligen vara lägre varigenom spiralen kunde göras mindre och därmed bli lättare att sätta in också hos postmenopausala kvinnor med en redan atrofierad livmoder. Det finns studier som visar att endometriet förblir inaktivt med dygnsdoser ner till 5 och 10 µg.

Figur 2. Modifikation av Suhonen och medarbetare: Antal dagar med menstruationsliknande blödningar (svarta staplar) och stänklödningar (gråa staplar) månadsvis efter insättning av hormonspiralen.



Blödningar

En typisk egenskap hos hormonspiralen är att kvinnan upplever lätta oregelbundna stänklödningar under de tre till fyra första månaderna efter insättningen (Figur 2). Därefter kvarstår regelbundna ytterst knappa blödningar eller utvecklas amenorré i cirka en tredjedel av fallen. Det är fråga om en blödningsfrihet som är betingad av den lokala effekten på endometriet och inte av en effekt på ovarialfunktionen. Denna blödningsfrihet består genom de fem år spiralen kan användas. Traditionell oral hormonbehandling endera som p-piller eller som hormonsubstitution i klimakteriet ger ofta upphov till mellan- och stänklödningar, som kan förekomma under hela användningstiden (17, 18).

Säkerheten

Hormonspiralen har godkänts för femårigt bruk som ett säkert preventivmedel. I en uppföljningsstudie från Brasilien kunde man konstatera att inga graviditeter fick sin början hos 293 kvinnor som hade samma hormonspiral i bruk i sju år (19).

Det fanns en tid då man ansåg att användningen av spiral ökar risken för genitala infektioner, framför allt äggstocksinfektioner. Sedermera har det visat sig att det är det sexuella beteendet och inte spiralen som ger infektioner. Däremot förhindras inte infektioner av en kopparspiral. I en brett upplagd randomiserad treårsstudie i jämförelse med en kopparspiral visade det sig att hormonspiralen skyddar mot äggstocksinfektioner. Detta anses bero på att progestinet gör cervikalsekretet

kraftigt visköst och förhindrar ascenderande infektioner (20). Infektionsskyddet har betydelse för bevarandet av fertiliteten, och det har visat sig att fertiliteten återställs omedelbart efter uttagning av hormonspiralen (21, 22). Av dessa orsaker kan man väl tänka sig att även nullipara kvinnor kan använda hormonspiralen (23).

Ett stort antal olika syntetiska progestiner har använts som oral behandling av premenstruella symtom och endometriosis. Hormonspiralen har inte officiellt godkänts för användning med dessa indikationer men har i praktiken befunnits vara effektiv (24).

Östrogener och androgener har motverkande effekter på lipider i blodet. Medan östrogenerna verkar positivt genom att öka HDL-kolesterolnivåerna, har androgenerna och androgena progestiner, som levonorgestrel, en tendens att minska HDL-kolesterolnivåerna. Därför har det varit intressant att studera hormonspiralens inverkan på serumlipiderna. Redan i ett tidigt skede kunde man visa att friska fertila kvinnor med en hormonspiral inte skiljer sig från matchade kontrollpersoner när det gäller lipidprofilerna (25). I jämförande studier på peri- och postmenopausala kvinnor med östrogenbehandling som har kompletterats med endera hormonspiralen, ett oralt progestin eller vaginalt administrerat progesteron, har man sett en initial sänkning i HDL-kolesterolnivåerna (ca 15 %). Dessa nivåer har i alla studier återgått till normala värden ett år efter inledd behandling (26). Endast i gruppen med vaginal administration av det naturliga progesteronet såg man en kontinuerlig sänkning på åtta procent av totalkolesterolnivåerna (26).

Endometrisk hyperplasi

Hyperplastiska förändringar i endometriet anses uppstå på grund av långvarig oavbruten östrogen stimulans endera som följd av endogen utsöndring eller östrogensubstitution med endera otillräcklig progestintillsats eller inget progestin alls. Primärbehandlingen vid simplex och cystisk glandulär hyperplasi är skrapning och i fortsättningen behandling med progestin. Progestinet behövs i detta fall enbart i endometriet varför hormonspiralen kunde utgöra en exakt riktad hormonterapi-form. Flera studier har de facto visat att denna behandlingsform är effektiv (28–30). Man har till och med inom östrogenbehandlingen sett att adenomatotiska hyperplastiska förändringar i endometriet har försvunnit inom några månader efter insättningen av hormonspiral (31).

Framtid

I en värld där människor lever allt längre och där livskvaliteten får allt större betydelse utgör behandlingen av klimakteriska symtom en utmaning. Östrogensubstitution är den enda effektiva behandlingen av klimakteriska blodvullningar och svettsskov. Hos kvinnor med kvarvarande livmoder är progestintillägget ett måste för undvikande av risken för endometrie-cancer. De flesta studier av hormonsubstitution i klimakteriet tillskriver progestinkomponenten orsaken till förhöjd risk för bröstcancer och hjärt-kärlsjukdomar. Av denna orsak ter sig den intrauterina administrationen av progestin som idealisk. Denna administrationsform har ju visat sig inte ha annat än en kortvarig övergående, ogynnsam effekt på lipidmetabolismen. Samtidigt har en översiktsstudie från Finland visat att förekomsten av bröstcancer hos 17 000 kvinnor med hormonspiral inte var större än hos befolkningen i allmänhet (32).

Det är än så länge oklart vilken den optimala dosen för lokal administrering av levonorgestrel i samband med klimakterisk hormonsubstitution är. Den nuvarande dosen på 20 µg/dygn som ingår i den enda marknadsförda hormonspiralen är bevisligen effektiv och ger inte upphov till oönskade biverkningar. Problemet är att spiralen ursprungligen är designad för familjeplanering och användning av fertila kvinnor och hos vilka den fungerar utmärkt. Den exogena östrogentillförseln vid klimakterisk behandling understiger de endogena nivåerna hos fertila kvinnor, varför man

väl kan tänka sig att en lägre dygnsdos behövs. Experiment med doseringar på 5–10 µg har gjorts med framgång (33). En lägre dosering ger möjlighet att minska storleken på spiralen vilket även har visat sig leda till tekniskt enklare insättning av hormonspiralen.

År 2010 har det gått 20 år sedan hormonspiralen lanserades för allmänt kliniskt bruk. Bakom utvecklingen ligger ett nästan 18-årigt systematiskt experimentellt och kliniskt arbete som med inslag av lyckosamhet har lett till ett fungerande koncept inom familjeplaneringen och som dessutom har resulterat i delvis förutsedda men även överraskande andra medicinska behandlingsmöjligheter.

Docent Pekka Lähteenmäki
pekka.lahteenmaki@pp.inet.fi

Prof. Carl Gustaf Nilsson
Kvinnokliniken
Haartmansgatan 2
PB 140
00029 HNS
carl.nilsson@hus.fi

Referenser

1. Nilsson CG. Comparative quantitation of menstrual blood loss with a d-norgestrel-releasing IUD and a Nova-T-copper device. *Contraception*. 1977;15:379–387.
2. Andersson K, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obst Gyn*. 1990;97:690–694.
3. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52: 269–276.
4. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids*. 2000;65:699–702.
5. Nilsson CG, Lähteenmäki P, Robertson D Luukkainen T *Acta Endocrinol*. 1982;93:380–384.
6. Nilsson CG, Luukkainen T, Arko H. Endometrial morphology of women using a d-norgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril*. 1978;29:397–401.
7. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol*. 1986;5:235–41.
8. Suhonen S, Holmström T, Allonen H, Lähteenmäki P. Intrauterine and subdermal progestin administration in postmenopausal hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 1995;63:336–342.
9. Nilsson CG, Lähteenmäki PLA, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrhoeic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril*. 1984;41:52–55.
10. Rutanen EM, Salmi A, Nyman T. mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein -I are constantly expressed in the endometrium during use of an ingrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod*. 1997;3:749–754.
11. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ*. 1998;316:1122–26.

12. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivelä A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:273–277.
13. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub2
14. Andersson K, Mattsson LÅ, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel—a new way of adding progesterone in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1992;164:879–885.
15. Nilsson CG. Sterilisaatio-edelleen varteenotettava vaihtoehto raskauden ehkäisyssä. *Duodecim.* 2007;16:1911–12.
16. Suvanto-Luukkonen E, Kauppila A. The levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone replacement therapy: five-year experience. *Fertil Steril* 1999;72:161–163.
17. S Suvisaari J, Lähteenmäki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* 1996;54:201–208.
18. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K, Wellings K, Baird DT. Amenorrhea associated with contraception- and international study on acceptability. *Contraception.* 2003;67:1–8.
19. Diaz J, Faundes A, Diaz M et al. Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD, up to seven years of use in Campinas, Brazil. *Contraception.* 1992;47:169–175.
20. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infections: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol.* 1991;77:261–264.
21. Nilsson CG. Fertility after discontinuation of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Contraception.* 1982;25:273–278
22. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception.* 1992;46:575–584
23. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception.* 2004;69:407–412.
24. Scholten P, Christiaens GCML, Alsbach GPI et al. (1989) Clinical experience with a levonorgestrel intrauterine device. In: Scholten PC, editor, *The levonorgestrel IUD: Clinical performance and impact on menstruation* (Thesis). Utrecht: University Hospital 71–8.
25. Nilsson CG, Kostiaainen E, Ehnholm C. Serum lipids and high-density-lipoprotein cholesterol in women on long-term sustained low-dose IUD treatment with levonorgestrel. *Int J Fert.* 1981;26:135–137.
26. Andersson K, Stadberg E, Mattsson LÅ, Rybo G, Samsioe G. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women-effects on lipid metabolism during 12 months of treatment, *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996;41:476–484.
27. Suvanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J, Kauppila A. Lipid effects of an intrauterine levonorgestrel device or oral vs. vaginal natural progesterone in post-menopausal women treated with percutaneous estradiol. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;261:201–208.
28. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil.* 1987 18:137–140.
29. Scarelli G, Tantini C, Colafranceschi M, Taddei GL, Bargelli G, Venturini N, Branconi F. Levo-norgestrel-Nova-T and precancerous lesions of the endometrium. *Eur J Gynaec Oncol.* 1988:284–286.
30. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia—a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139:169–175.
31. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril.* 2001;76:969–973.
32. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, Koskenvuo M. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:813–817
33. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *Br J Obst Gyn.* 2002;109:136–144.