



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.rells.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Spørsmål til RELIS

En lege har i forbindelse med prevensjonsveiledning til ungdom ut fra et kristent verdigrunnlag fått flere henvendelser om hvor sikkert det er at kombinasjons-p-piller (p-piller) er ovulasjonshemmende. Enkelte ser det som etisk helt avgjørende at et prevensjonsmiddel hindrer befruktning og ikke fører til utstøtning av befruktete egg.

Legen kjenner til at samtlige produsenter oppgir hemming av egglosning som hovedmekanisme, men at det i tillegg skjer endringer i cervix-slimhinnen og endometriet som kan redusere sannsynligheten for implantasjon av befruktet egg.

Finnes det noen vitenskapelig dokumentasjon på hvor sikker den ovulasjonshemmende effekten er? Eventuelt hvor ofte befruktete egg statistisk vil utstøtes for en kvinne som bruker p-piller? Er det i tilfelle noen dokumentasjon på forskjell mellom ulike typer p-piller? Legen ber om tilsvarende dokumentasjon for minipillen Cerazette (desogestrel 75 µg).

Noen mener at risikoen for manglende hemming av egglosning kan reduseres ved å forkorte de hormonfrie periodene. Finnes det vitenskapelig grunnlag for å hevde dette?

Prevensjon og livssyn: Kan p-piller forhindre

Spørsmålene som stilles er vanskelige å gi nøyaktige og objektive svar på, blant annet fordi det av etiske og praktiske grunner ikke er mulig å gjennomføre endelig avklarende kliniske studier med nødvendig randomisering, placebobehandling og blinding. Tilgjengelig litteratur kan også være utfordrende å vurdere fordi den ofte springer ut fra produsenter av prevensjonsmidler, organisasjoner med politisk eller religiøst baserte oppfatninger av problemstillingen, eller fra myndigheter som ikke alltid kan oppfattes som nøytrale i familieplanleggingsspørsmål.

Ulike prevensjonsmidler har ulike virkningsmekanismer som på grunn av livssyn kan være av prinsipiell betydning for enkelte. Noen kvinner ønsker av overbevisningsgrunner ikke å benytte metoder som kan defineres som svangerskapsavbrudd. Hva som defineres som når svangerskapet starter varierer. Enkelte (som den katolske kirke) har ment at enhver form for prevensjon, til og med kondom, ikke kan aksepteres. Andre mener at metoder som hindrer at egget blir befruktet er akseptable, mens metoder som virker etter befruktningen har funnet sted ikke kan benyttes. I en amerikansk studie utført i et område med høy andel konservativt kristne og mormonere, svarte 44 prosent av de spurte kvinnene at de ikke ville benytte prevensjonsmetoder hvor det var en liten teoretisk mulighet for at metoden kan virke ved å forhindre implantasjon av befruktet embryo (1). 69 prosent av kvinnene i den samme studien sa at de ikke ville benytte metoder som virket svangerskapshekkende ved effekter på implantert befruktet embryo. I en spansk spørreundersøkelse ville 40 prosent av kvinnene ikke vurdere å bruke metoder som virker etter befruktning men før implantasjon (2).

Virkningsmekanismer

Metoder som virker før befruktning, har som mål at kontakt mellom eggcelle og sædcelle

ikke blir mulig. Kondom eller pessar er mekaniske metoder som stenger sædcellene ute. Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder progestagener bidrar til en tilsvarende barriere ved å bidra til at det dannes en ugjennomtrengelig slimpropp i cervix. Den viktigste virkningsmekanismen for minipiller og p-piller er likevel å forhindre egglosning. Dette skjer ved at tilførsel av østrogen og/eller progesterin hemmer utskillelsen av follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) fra hypofysen. Ved bruk av p-piller bidrar redusert nivå av FSH til at follikkelmodningen i eggstokkene hemmes, og at LH-toppen som gir signal til selve egglosningen uteblir.

Follikkelmodning og egglosning, såkalt gjennombruddsegglosning (breakthrough ovulation) med påfølgende befruktning og svangerskap kan finne sted selv ved absolutt perfekt bruk av alle prevensjonsmidler, også p-piller. Siden transport av sædceller frem til egget er hemmet ved bruk av p-piller, er sannsynligheten for befruktning etter gjennombruddsegglosning betydelig redusert. Et viktig moment er at selv under helt normale omstendigheter uten bruk av prevensjonsmidler, vil befruktete egg i et flertall av tilfellene ikke implanteres i livmoren. Anslagsvis vil 75 prosent av befruktete egg gå til grunne (3).

Antatte virkningsmekanismer for hormonell prevensjon etter befruktning har funnet sted er endringer i transporten gjennom egglederne og biokjemiske eller strukturelle endringer i endometriet som hindrer implantasjon av embryo. Etter implantasjon av embryo vil hemming av corpus luteum og endringer i endometriet kunne bidra til at svangerskapet avbrytes (4).

Effekt etter befruktning?

Det er uavklart om embryo som er resultat av befruktning etter gjennombruddsegglosning ved bruk av p-piller vil ha mindre sannsyn-

lighet for å implanteres i livmoren. Bruk av p-piller fører til et tynnere endometrium (4), men det er motstridende dokumentasjon på om dette i seg selv reduserer sannsynligheten for at embryo skal implanteres. En studie hvor 343 forsøk på in-vitro-fertilisering ble undersøkt viste at en endometrietykkelse på over 9 mm gav signifikant økt sannsynlighet for vellykket implantasjon (5). En annen studie fant ingen forskjell i gjennomsnittlig endometrietykkelse i ved vellykket implantasjon sammenlignet med de ikke-vellykkede IVF-forsøk (6).

unngå blødninger av bekvemmelighetshensyn. I en randomisert klinisk studie ble 36 kvinner i alderen 18 til 35 år randomisert til kontinuerlig eller tradisjonell bruk av p-piller over en tidsperiode tilsvarende tre sykluser. Aktiviteten i eggstokkene ble undersøkt med transvaginal ultralyd. Færre follikler på > 4 mm utviklet seg, og det ble ikke sett noen dominante follikler hos kvinnene som fikk kontinuerlige p-piller. Blant kvinnene som brukte p-piller på tradisjonell måte, ble det observert åtte dominante follikler, alle oppstod i den hormonfrie perioden (9). Dette kan

befruktning i noen svært sjeldne tilfeller forhindre vellykket svangerskap. RELIS har ikke grunnlag for å anslå hvor ofte dette forekommer.

Preliminære resultater kan tyde på at follikkelmodning ser ut til å forekomme hyppigere i de hormonfrie periodene, noe som kan tyde på at sannsynligheten for gjennombruddseggløsning er mindre ved kontinuerlig bruk av monofasiske p-piller.

Det er også holdepunkt for at gjennombruddseggløsning er mer sannsynlig ved bruk av p-piller og minipiller med de laveste hor-

implantasjon av befruktet egg?

RELIS har ikke kunnet identifisere nøytral forskning som gir gode nok anslag på hvor stor risikoen er for at et egg som resultat av gjennombruddseggløsning befruktet til tross for bruk av p-piller, og i hvor stor grad p-piller bidrar til at embryo ikke implanteres.

Mye av dokumentasjonen omkring det aktuelle tema stammer fra et forskermiljø ved universitetet i Utah. En av de mest fremtredende forskerne som har gjort mest for å formidle at hormonelle prevensjonsmidler har svangerskaphemmende effekter etter befruktning er professor Joseph B. Stanford. Han tilhører Jesu Kristi Kirke av Siste Dagers Hellige (mormonerne) og argumenterer mot bruk av hormonelle prevensjonsmidler både ut fra faglig og religiøst ståsted. På en nettside med prevensjonsveiledning for mormonere (7), kommer han med egne anslag over hvor mange embryo per 100 kvinner per år som ikke lykkes å implanteres *på grunn av* ulike prevensjonsmetoder (7). For p-piller varierer anslagene fra 5,5 til 9,7 og for minipiller fra 5,4 til 29,4 embryo per 100 kvinner per år. Det er uklart for RELIS hvordan Stanford har kommet frem til disse resultatene, og vi vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til tallene. Det er uansett svært høye anslag som står i sterk kontrast til den vanlige oppfatningen om at andre effekter enn ovulasjonshemming og mekanismer som hemmer spermie-transport nærmest bare har akademisk interesse og kan ses bort fra (8).

Hormonfrie perioder

For vanlige minipiller og p-piller er det vanlig med et opphold av hormontilskudd i syv dager hver fjerde uke. Dette for å etterligne «naturlige» hormonsvingninger, noe som blant annet resulterer i en menstruasjonslignende blødning. I de senere år har det blitt mer vanlig med kontinuerlig bruk av p-piller, både ved behandling av endometriose og for å

tolkes som at kontinuerlig bruk av monofasiske p-piller gir redusert risiko for gjennombruddseggløsninger. Dette trengs imidlertid å bekrefte i ytterligere studier med bedre metodologisk kvalitet.

Lavdoserte p-piller og minipiller

På grunn av fare for alvorlige bivirkninger har det kommet nye hormonelle prevensjonsmidler med stadig lavere doser. Det er vist at lavere dose av progestin gir økt forekomst av eggløsning (10). For eksempel hemmer levonorgestrel 30 µg bare om lag 40 prosent av eggløsningene. Desogestrel 75 µg (Cerazette) har imidlertid vist seg å hemme eggløsning mer effektivt enn tradisjonelle minipiller. I en studie hvor desogestrel 75 µg ble sammenlignet med levonorgestrel 30 µg, ble det observert ovulasjon i én av 59 sykluser med desogestrel mot 16 av 57 med levonorgestrel (11).

I tillegg er compliance en vesentlig faktor. Dersom et prevensjonsregime har høy risiko for dårlig compliance, er det grunn til å tro at det er en større risikofaktor for gjennombruddseggløsning enn preparatets farmakologiske egenskaper skulle tilsi.

Konklusjon

Kombinasjons-p-piller har som hovedvirkningsmekanisme å hemme befruktning ved å undertrykke eggløsning og å hindre transport av sædceller frem til eventuelt egg. Selv om gjennombruddseggløsning noen ganger likevel finner sted ved bruk av p-piller, vil sannsynligheten for befruktning være lav blant annet på grunn av slimbarrieren i cervix. Uten bruk av prevensjonsmidler vil befruktete egg i mange tilfeller uansett ikke implanteres. Antallet embryo som ikke implanteres i livmoren på grunn av hormonelle prevensjonsmidler er derfor svært lavt. Det kan likevel ikke utelukkes at effekter etter

mondosene. Dårlig compliance vil også bidra til økt fare for gjennombruddseggløsning. Desogestrel 75 µg (Cerazette) gir bedre hemming av eggløsning enn tradisjonelle minipiller.

Guttorm Raknes
Soveig Vorren

REFERANSER

1. Dye HM, Stanford JB et al. Women and postfertilization effects of birth control: consistency of beliefs, intentions and reported use. *BMC Womens Health* 2005; 5: 11.
2. de Irala J, Lopez del Burgo et al. Women's attitudes towards mechanisms of action of family planning methods: survey in primary health centres in Pamplona, Spain. *BMC Womens Health*. 2007; 27: 10.
3. Norwitz ER, Schust DJ et al. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 345: 1400–8.
4. Larimore WL, Stanford JB. Postfertilization Effects of Oral Contraceptives and Their Relationship to Informed Consent. *Arch Fam Med*. 2000; 9: 126–33.
5. Noyes N, Hampton BS et al. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril*. 2001; 76: 92–7.
6. Schild RL, Knobloch C et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertil Steril* 2001; 75: 361–6.
7. Stanford JB. *Fertility Respect*. SquareTwo 2011; 4: No. 1. (<http://squaretwo.org/Sq2ArticleStanfordNFP.html>) (Lest 22. januar 2013)
8. Hatcher RA, Trussell J et al. *Contraceptive technology* (20th revised ed.). New York: Ardent Media. 249–341.
9. Birtch RL, Olatunbosun OA et al. Ovarian follicular dynamics during conventional vs. continuous oral contraceptive use. *Contraception* 2006; 73: 235–43.
10. Klipping C, Duijkers I et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1704–13.
11. Rice CF, Killick SR et al. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod* 1999; 14: 982–5.