

## Legemidler i praksis

# P-piller med forlenget syklus – et fremskritt?

I USA kom det i 2003 på markedet en p-pille som skulle tas daglig i 84 dager, etterfulgt av sju dager med placebo-tabletter (forlenget p-pillesyklus). Sannsynligvis vil denne pillen også bli introdusert på det norske markedet. Målgruppen er vanlige kvinner som trenger prevensjon og ønsker sjeldne bortfallsblødninger pga. livsstil. Hvilke fordeler og ulemper har slik p-pillebruk, og hvilke kvinner kan ha spesiell nytte av færre bortfallsblødninger?

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Elena Kvan

[elena.kvan@medisin.uio.no](mailto:elena.kvan@medisin.uio.no)  
 Institutt for farmakoterapi  
 Postboks 1065 Blindern  
 0316 Oslo

### Sigrid Narum

Seksjon for klinisk farmakologi og toksikologi  
 Ullevål universitetssykehus

Kortvarig forskyvning av menstruasjon i forbindelse med ferie, eksamener og reiser har vært brukt i mange år. I idretten er langvarig forskyvning av menstruasjonen velkjent. Brukere av monofasiske p-piller har da hoppet over tablettfritt intervall eller placebo-tabletter og brukt flere brett sammenhengende. Kvinners holdning til menstruasjonen er i ferd med å endres, og mange ønsker å slippe de månedlige blødningene. Bør forlenget p-pillesyklus anbefales til vanlige kvinner? Eller bør denne type pillebruk forbeholdes spesielle grupper?

### Utvikling

Da hormonell antikonsepsjon ble utviklet i 1950-årene, mente produsentene at en syklus på 28 dager (21 aktive tabletter etterfulgt av sju placebo-tabletter) ville være mest naturlig og gjøre hormonell antikonsepsjon mer akseptabelt for kvinnene og legene (1). Allerede i 1970-årene begynte noen å stille spørsmål ved om månedlige bortfallsblødninger var nødvendig, og i 1977 ble den

første studien med forlenget p-pillesyklus (84 + 6 dager) utført (2). Det ble funnet god akseptabilitet og effekt, til tross for noe økt forekomst av småblødninger. Kvinnene som fullførte var fornøyd, og de ønsket å fortsette med tremånederssyklus etter studiens slutt. Til tross for lovende resultater ble det de neste 25 årene kun gjort få oppfølgingsstudier. I en studie fra 1987 med en lengde på 56 dager fant man at monofasiske p-piller var mer effektivt enn trifasiske i å hindre gjennombrudds- eller sporblødninger (3). I senere studier omkring forlenget sykluslengde (varierende fra 42 til 336 dager) har man derfor konsentrert seg om monofasiske p-piller.

For mange kvinner som bruker p-piller, er færre menstruasjonsrelaterte plager en ønsket sekundæreffekt. En del har likevel fremdeles plager i det tablettfrie intervallet. I 1997 deltok 50 kvinner som hadde premenstruelle plager, dysmenoré, menoragi og migræne på tross av konvensjonell p-pillebruk i en studie med forlenging av syklus til opptil 13 uker. 37 kvinner fullførte, og alle merket sjeldnere syklusrelaterte plager (4).

Kvinnens holdninger til månedlige blødninger er undersøkt i flere studier. I en nederlandsk undersøkelse i aldersgruppen 15 til 49 år ønsket bare 30–35 % av deltakerne månedlige blødninger, i en australsk studie ville 54 % ha månedlige blødninger. Tilsvarende undersøkelser fra Skottland, Kina og Sør-Afrika viste at flertallet av kvinnene ikke likte månedlige bortfallsblødninger ved p-pillebruk (5).

### Antikonseptiv effekt

Ved vanlig p-pillebruk (i 21 + 7 dager) er de fleste ikke-planlagte graviditeter forårsaket av brukersvikt. Det er vist at det å glemme å ta pillen umiddelbart før eller etter sju dagers hormonfritt intervall gir stor risiko for graviditet, mens forkorting av det pillefrie intervallet reduserer risikoen. I løpet av sju dagers hormonfritt intervall vil økende nivåer av gonadotropiner gi follikkelvekst, og ovulasjon kan skje allerede ni til ti dager etter siste pille. Ultralydundersøkelser av ovarial- og follikkelaktivitet har vist at mange kvinner modner follikler til preovulatorisk stadium ved bruk av lavdoserte p-piller, slik at muligheten for ovulasjon er til stede. Flere av studiene på forlenget p-pillesyklus antyder at denne bruken gir færre uønskede graviditeter enn vanlig p-pillebruk, fordi det blir færre tablettfrie intervaller i løpet av et år (5).

### Effekt på endometriet

Ved tradisjonell p-pillebruk blir endometriet tynt og atrofisk, og månedlig blødning er derfor ikke nødvendig. Det er gjort ultralydundersøkelser av endometriet ved bruk av p-piller med forlenget syklus. Det viser seg at det ikke er noen oppbygging av endometrievev som trenger å avstøtes (6). Bortfallsblødningen ved tradisjonell p-pillebruk er heller ikke «biologisk», den inntreffer pga. fall i konsentrasjonen av syntetiske hormoner.

### Uønskede effekter

Det har vært observert høyere forekomst av gjennombrudds- og sporblødninger i begynnelsen av den forlengede p-pillesyklusen. Det ser imidlertid ut til at frekvensen av uregelmessige blødninger etter flere slike sykler er den samme som ved tradisjonell bruk av p-piller. Forekomsten av uregelmessige blødninger er nok også høyere for førstegangsbrukere enn for kvinner som har gått over fra tradisjonell bruk av p-piller (7).

Det er foreløpig ikke påvist forskjeller i forekomst av bivirkninger som brystømhet, kvalme, nervøsitet, svimmelhet, akne, vektforandringer og depresjon mellom tradisjonell og forlenget p-pillesyklus (5). Den eneste forskjellen som er funnet, er lavere forekomst av hodepine ved forlenget syklus. Dette kan muligens forklares ved at en del kvinner får hodepine i den pillefrie perioden ved tradisjonell bruk av p-piller.

### Langtidseffekter

Det finnes ingen data omkring langtidseffekter av bruk av p-piller med forlenget syklus. I de studiene som finnes, har man konsentrert seg om tolerabilitet, blødningsmønster og antikonseptiv effekt. Studiene har også vært for små og foregått over for

### ! Hovedbudskap

- Månedlige bortfallsblødninger ved tradisjonell p-pillebruk ser ikke ut til å være nødvendig for endometriet
- Risikoen for alvorlige bivirkninger ved bruk av p-piller med forlenget syklus er ikke undersøkt
- P-piller med forlenget syklus kan bli et nyttig alternativ i behandlingen av menstruasjonsrelaterte plager og enkelte andre tilstander

**Tabell 1** Tilstander der kvinner kan ha spesiell nytte av forlenget p-pillesyklus

Tilstand	Effekt/virkningsmåte
Dysmenoré	Dysmenoré (primær eller ervervet) reduseres vanligvis ved vanlig p-pillebruk. Forlenget p-pillesyklus ser ut til å kunne redusere dysmenoré ytterligere
Endometriose	P-pillebruk fører til endometriatrofi. Forlenget p-pillesyklus kan gi bedring av symptomene hos mange kvinner med endometriose, med f.eks. mindre dysmenoré og dyspareuni
Uterine leiomyomer	Uterine leiomyomer er oftest asymptomatiske, men kan i noen tilfeller gi menoragi. Vanlig p-pillebruk fører vanligvis til mindre blodtap. Forlenget p-pillesyklus vil i tillegg gi færre blødninger per år
Polycystisk ovarialsyndrom (PCOS)	Kontinuerlig behandling med monofasisk p-pille fører til en mer uttalt suppresjon av androgen produksjon i ovariene enn ved vanlig p-pillebruk. Behandlingen er sammenliknbar med GnRH-agonistinjeksjon hver måned
Hemoragisk diatase	Kvinner med grunnsykdommer som faktor VIII- eller faktor IX-mangel eller von Willebrands sykdom kan ha nytte av forlenget p-pillesyklus for å få færre blødninger per år og dermed redusert anemiutvikling
Migrene	Hos en del kvinner oppstår migreneanfallene i det hormonfrie intervallet ved vanlig p-pillebruk og skyldes da fall i etinyløstradiolnivået. To randomiserte studier der vanlig p-pillebruk ble sammenliknet med forlenget p-pillesyklus viste lavere forekomst av migrene i den sistnevnte kategorien
Premenstruelt syndrom (PMS)	Symptomer som hodepine, oppblåsthet, bekkensmerter, ødemer, ømme bryster og humørsvingninger som vanligvis oppstår pga. hormonsvingninger kan reduseres ved bruk av lang p-pillesyklus. Disse plagene reduseres bare i liten grad ved vanlig p-pillebruk
Menstruasjonsrelatert epilepsi	Om lag 30 % av kvinner med epilepsi får anfall i forbindelse med hormonsvingninger i menstruasjonssyklusen. Det er mulig at forlenget p-pillesyklus og dermed stabilt hormonnivå vil redusere antall anfall hos disse
Andre kategorier	Kvinner i Forsvaret og idrettsutøvere kan ha behov for å slippe månedlige blødninger. Lang p-pillesyklus kan være et alternativ

kort tid til at sjeldne bivirkninger og langtidseffekter kan bli oppdaget.

Vanlig p-pillebruk har vist seg å gi redusert risiko for endometriehyperplasi, endometriekreft og ovarialkreft (5). Hvorvidt denne beskyttende effekten også er til stede ved forlenget p-pillesyklus, er ukjent. P-piller gir økt risiko for tromboembolisk sykdom, hjerteinfarkt, hjerneslag, livmorhalskreft og brystkreft. Det er uvisst om forlenget p-pillesyklus gir samme risiko, eller om risikoen kan være økt på grunn av høyere totalt hormoninntak. Det er heller ikke kjent om seponering av p-piller med forlenget syklus gir forbigående nedsatt fertilitet på linje med tradisjonell bruk, eller om det økte hormoninntaket gir en ytterligere forsinkelse før normal ovariefunksjon blir gjenopptatt.

### Nytte av forlenget p-pillesyklus

P-piller brukes av kvinner som behandling for menstruasjonsrelaterte plager. Hos dem som ikke får tilstrekkelig lindring av plagene, kan man tenke seg at sjeldnere blødninger vil gi plager sjeldnere.

Forlenget p-pillesyklus er allerede tatt i

bruk innen behandling av endometriose og polycystisk ovarialsyndrom. Forlenget syklus kan være aktuelt ved premenstruelt syndrom, ved betydelig dysmenoré og hos kvinner med anemi forårsaket av store blødninger. Innen nevrologien kan man tenke seg forlenget p-pillesyklus hos kvinner som får migrene eller epileptiske anfall i forbindelse med menstruasjon eller bortfallsblødning. Det er imidlertid gjort få studier omkring denne type behandling. Ved migrene er risikoen ved forlenget p-pillesyklus noe vanskelig å evaluere, idet migrene i seg selv gir økt risiko for hjerneslag, og p-pillebrukere ser ut til å være ekstra utsatt for dette. Dersom lang p-pillesyklus forebygger migreneanfall, er det rimelig å anta at denne risikoen blir redusert.

I tabell 1 nevnes en del tilstander der det kan være aktuelt med forlenget p-pillesyklus for å redusere plager (5).

### Konklusjon

For kvinner med menstruasjonsrelaterte plager kan forlenget p-pillesyklus være et behandlingsalternativ. Forlenget syklus kan også være aktuelt for friske kvinner som

ønsker færre bortfallsblødninger pga. livsstil. Alle bør få informasjon om at risikoen for alvorlige bivirkninger og andre langtids-effekter ved denne bruken ikke er kartlagt. Dette bør betones særskilt der det ikke er medisinske grunner for forlenget p-pillesyklus.

### Litteratur

1. Kaunitz AM. Menstruation: choosing whether... and when. *Contraception* 2000; 62: 277–84.
2. Loudon NB, Foxwell M, Potts DM et al. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *BMJ* 1977; 2: 487–90.
3. Henzl MR, Polan ML. Avoiding menstruation: a review of health and lifestyle issues. *J Reprod Med* 2004; 49: 162–74.
4. Sulak PJ, Cressman BE, Waldrop E et al. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 179–83.
5. Wiegratz I, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs* 2004; 64: 2447–62.
6. Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 653–61.
7. Hitchcock CL, Prior JC. Evidence about extending the duration of oral contraceptive use to suppress menstruation. *Womens Health Issues* 2004; 14: 201–11.