

Prosjektoppgave i medisin

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Våren 2011

P-pillebruk, bivirkninger og prevensjonssvikt blant brukere av SUSS-telefonen



Skrevet av Ane Bjerkestrand Bøe og Lisa Lillelien, kull V06

Veileder: Babill Stray-Pedersen

Abstract

Background: Oral contraceptives are the most widely used hormonal contraceptive among young Norwegian women, yet the younger age groups demonstrate high rates of unplanned pregnancies and induced abortions. The aim of this investigation was to increase the understanding of how frequent users of oral contraceptives experience side effects, if side effects are more common among certain types of oral contraceptives and whether side effects are associated with reduced compliance or discontinuation of oral contraceptives.

Method: We wanted to investigate how the topics presented themselves among users of SUSS, a health information service for young adults. Web inquiries in the SUSS database from 2005-2009 were searched for brands of oral contraceptives, side effects and reduced compliance. Results were descriptively presented. For the literature presentation the following search words were used: *oral contraceptives, side effects, adverse effects, dissatisfaction, compliance and discontinuation.*

Findings: Among 2420 SUSS requests about oral contraceptives 46 % mentioned side effects. Among those bleeding was the most frequently reported side effect, in 18 % of the inquiries, and the rate varied from 37 % to 63 % for different brands. Estrogen related side effects were reported by 7 % and progesterone related side effects by 10 %. In comparing high dose and low dose oral contraceptives, users of low dose oral contraceptives reported a higher rate of bleeding (20 %) than the high dose users (16 %). Estrogen related side effects were not found to be more common among users of high dose oral contraceptives (7 %) compared to low dose oral contraceptives (6 %), nor were progesterone related side effects or other side effects shown to be of different occurrence between the groups. 22 % of the inquiries concerned reduced compliance or discontinuation of oral contraceptives. The rate varied from 5 % to 28 % for different brands. Brands with a high rate of reported side effects were not found among those with the highest rates of reduced compliance or discontinuation. Among users of high dose oral contraceptives 24 % reported bleeding as a side effect, and 16 % of the requests concerned reduced compliance or discontinuation, among users of low dose oral contraceptives the corresponding values were 20 % and 20 %.

Conclusion: The results from the SUSS database show that bleeding is the most commonly reported side effect among users of oral contraceptives, and that there is a higher incidence of bleeding among users of low dose oral contraceptives. The results did not display a clear association between side effects and reduced compliance or discontinuation. Doctors, midwives and nurses have an important function in caring for young users of oral contraceptives through careful counseling about side effects to increase compliance and reduce the incidence of unplanned pregnancies.

Innholdsfortegnelse

1.0 Innledning	5
2.0 Bakgrunnsstoff	6
2.1 Hva er SUSS?	6
2.2 SUSS-databasen	6
2.3 P-piller	7
2.3.1 Introduksjon p-piller	7
2.3.2 Brukerstatistikk	8
2.3.3 Tilgjengelighet	8
2.3.4 Virkningsmekanisme	9
2.3.5 Effektivitet	9
2.3.6 Bivirkninger	9
2.4 Abort	11
2.5 Mål for oppgaven	12
3.0 Metode	13
3.1 Bakgrunnsstoff	13
3.2 Søk i SUSS-databasen	13
3.3 Litteratursøk	13
4.0 Resultater	15
4.1 Resultater fra innledende søk	15
4.2 Brukerstatistikk fra SUSS	16
4.3 Resultater bivirkningshenvendelser	18
4.3.1 Blødning, østrogenbivirkninger og gestagenbivirkninger	19
4.3.2 Andre bivirkninger	20
4.3.3 Sammenlikning høydose og lavdose	20
4.4 Resultater prevensjonssvikthenvendelser	21
4.4.1 Prevensjonssvikt totalt	21
4.4.2 Fordeling av prevensjonssvikthenvendelser	21
4.4.3 Prevensjonssvikt høydose og lavdose	22
4.5 Sammenlikning bivirkninger og prevensjonssvikt	22
4.5.1 Totalt antall henvendelse om bivirkninger og prevensjonssvikt	22
4.5.2 Samlet høydose og lavdose	23
5.0 Diskusjon	25
5.1 SUSS-brukerne	25
5.2 Begrensninger ved søket	25
5.3 Brukerstatistikk	26

5.4 Bivirkninger	26
5.4.1 Bivirkninger totalt.....	27
5.4.2 Blødninger.....	27
5.4.3 Østrogenbivirkninger.....	28
5.4.4 Gestagenbivirkninger.....	29
5.4.5 Andre bivirkninger.....	30
5.5 Prevensjonssvikt	31
5.5.1 Prevensjonssvikt totalt.....	31
5.5.2 Prevensjonssvikt og bivirkninger.....	32
6.0 Konklusjon	34
Referanser	35

1.0 Innledning

Oppgaveforfatterne har siden august 2009 vært tilknyttet SUSS-telefonen, en helseopplysningstjeneste for unge, og det var på bakgrunn av erfaringene herfra at oppgavens tema ble valgt. Vi satt med et inntrykk av at mange av SUSS-telefonens brukere opplevde ufarlige, men plagsomme bivirkninger av p-piller. Kunne en konsekvens av dette være at de viste redusert compliance ved bruk av p-piller eller sluttet å bruke p-piller? I ytterste konsekvens kunne dette ha sammenheng med forekomsten av uønskede graviditeter og svangerskapsavbrudd.

Vi ønsket å belyse temaet nærmere, med hovedfokus på hvordan problemstillingene presenterte seg blant SUSS-brukere. Ved analyse av materialet i SUSS-databasen framsto det tidlig klart at det var begrensninger i hvilke problemstillinger vi kunne undersøke nærmere, knyttet til journalføringen av SUSS-henvendelser og søkemotorens funksjoner. Antakelsen om at opplevede bivirkninger fører til prevensjonssvikt var ikke mulig å undersøke direkte i SUSS-databasen, men kunne belyses ut fra følgende problemstillinger:

Hva slags ufarlige, men plagsomme bivirkninger opplever jenter som går på p-piller, og er forekomsten av bivirkninger knyttet til bestemte typer p-piller? Er bivirkninger assosiert med prevensjonssvikt?

Begge problemstillingene kunne undersøkes gjennom søk i SUSS-databasen. Vi ønsket også å utforske hva tidligere studier sa om temaene, og knytte dette opp mot våre funn. I hvilken grad opplevelsen av bivirkninger og påfølgende prevensjonssvikt er en årsaksfaktor til uønskede graviditeter og abort er en vanskelig assosiasjon å undersøke, da abortsøkende i Norge ikke blir spurt om årsaksforhold. Utenlandsk litteratur fastslår sammenhengen (1) og vi nøyer oss med å konstatere at det ikke er urimelig å tenke seg at det er en assosiasjon. Vår problemstilling settes således inn i en større helsepolitisk sammenheng, der man søker å forebygge uønskede graviditeter og redusere abortfrekvensen (2).

Vi ønsker å takke veileder Babill Stray-Pedersen, samt Mette Hvalstad og Bjørn Christian Østberg på SUSS-telefonen.

2.0 Bakgrunnsstoff

2.1 Hva er SUSS?

Stiftelsen SUSS, Senter for ungdomshelse, samliv og seksualitet, har eksistert siden 1987. Det er en landsdekkende stiftelse som drives av helsepersonell med kompetanse i helseforebyggende og rådgivende arbeid blant unge. Stiftelsen er helsefaglig fundert og er religiøs og politisk uavhengig. Det øverste organet er stiftelsens fagstyre med blant annet professor dr. med. Babill Stray-Pedersen og professor dr. med. Per Hjortdahl. SUSS finansieres delvis via statsbudsjettet samt via oppdragshonorering og salg av undervisningsmateriell (3).

Ungdom kan komme i kontakt med SUSS via SMS, e-post (WEB) eller telefon (SUSS-telefonen og Telefonen for seksuell helse). Tjenesten er anonym. Ansatte i SUSS som besvarer henvendelsene er medisins- og psykologistudenter med interesse for ungdomshelse som har gjennomgått et opplæringskurs på 40 timer. Det er alltid minst én ansatt til stede med midlertidig legelisens eller tilsvarende antall fullførte psykologisemestre.

Stiftelsens uttalte mål er å sikre ungdom hjelp til å oppnå bedre helse og særlig forebygge uønskede graviditeter, abort og overføring av seksuelt overførbare sykdommer (3). Dette er i tråd med regjeringens mål om å redusere aborttallene og å styrke ungdom og unge voksne i å kunne ta vare på sin seksuelle helse (2). Et av flere virkemidler for å oppnå dette er lett tilgjengelighet til tjenester med tilbud om rådgivning og veiledning. Videre konstateres det at denne typen tilbud er viktige for unge brukere fordi de er gratis og lett tilgjengelige, gir anonymitet og således mulighet for å ta opp vanskelige problemer. Samtidig er denne type tilbud en sentral førstekontakt til lokale helsetjenester.

2.2 SUSS-databasen

Alle henvendelser til SUSS registreres i et eget journalsystem i en sikker database. Innringere blir bedt om å oppgi kjønn, fødselsår, kommune, hvor de har hørt om SUSS samt om de tidligere har vært i kontakt med SUSS. I SMS og e-posttjenesten bes om alder, kjønn og kommune. I tillegg dokumenteres for alle henvendelser problemstilling, analyse og konklusjon/tiltak. Henvendelsene kodes også i et enkelt kodesystem (tilsvarende et diagnosesystem) ut fra kontaktårsak, for eksempel p-piller, pubertetsutvikling, klamydia, angst og lignende.

Materialet i databasen kan gjøres tilgjengelig for søk via en søkemotor i forsknings- eller undervisningsøyemed.

2.3 P-piller

2.3.1 Introduksjon p-piller

P-piller ble introdusert i Norge på 60-tallet (4), og siden den gang har det vært en jevn utvikling av nye merker med lavere hormoninnhold og færre bivirkninger (5). Tilgjengelig på markedet i Norge i dag er kombinasjonspreparater, p-piller inneholdende østrogen og en type gestagen (progesteron), og preparater som inneholder kun gestagen, såkalte mini-piller.

Alle kombinasjonspreparatene inneholder etinyløstradiol, mens typen gestagen varierer (tabell 1). Kombinasjonspreparatene er enten monofasiske med konstant hormonnemngde, eller trifasiske med varierende hormonnemngde. Det eneste trifasiske merket tilgjengelig i Norge i dag er Synfase. Synfase har konstant østrogenkonsentrasjon, men varierende gestagenmengde gjennom syklus.

Østrogenmengden i monofasiske p-piller er 20 eller 30 µg, og preparatene omtales henholdsvis som lavdose eller høydose p-piller. Synfase er i oppgaven ikke inkludert blant høydose p-pillene da det ikke er monofasisk og ikke har sammenlignbare egenskaper med andre høydose p-piller.

Tabell 1. Oversikt p-piller

P-pillemerke*/pakning	Mengde EE**	Type gestagen	Antall brukere 2009 ***	Ca. pris per jan`11 ****
Loette 28	20 µg	levonorgestrel	46 095 stk	Kr. 225,10
Yasminelle 21/28	20 µg	drospirinon	15 727 stk	Kr 253,00/252,80
Mercilon 28	20 µg	desogestrel	48 549 stk	Kr 100,00
Marvelon 21/28	30 µg	desogestrel	6 745 stk	Kr 128,40/160,90
Microgynon 21	30 µg	levonorgestrel	42 639 stk	Kr 76,10
Yasmin 21/28	30 µg	drospirinon	60 624 stk	Kr 216,80/227,00
Cerazette 28	-	desogestrel	60 164 stk	Kr 157,20
Synfase 21/28	35 µg	noretisteron	18 513 stk	Kr 89,60/151,60

* Industrinavn

** Etinyløstradiol

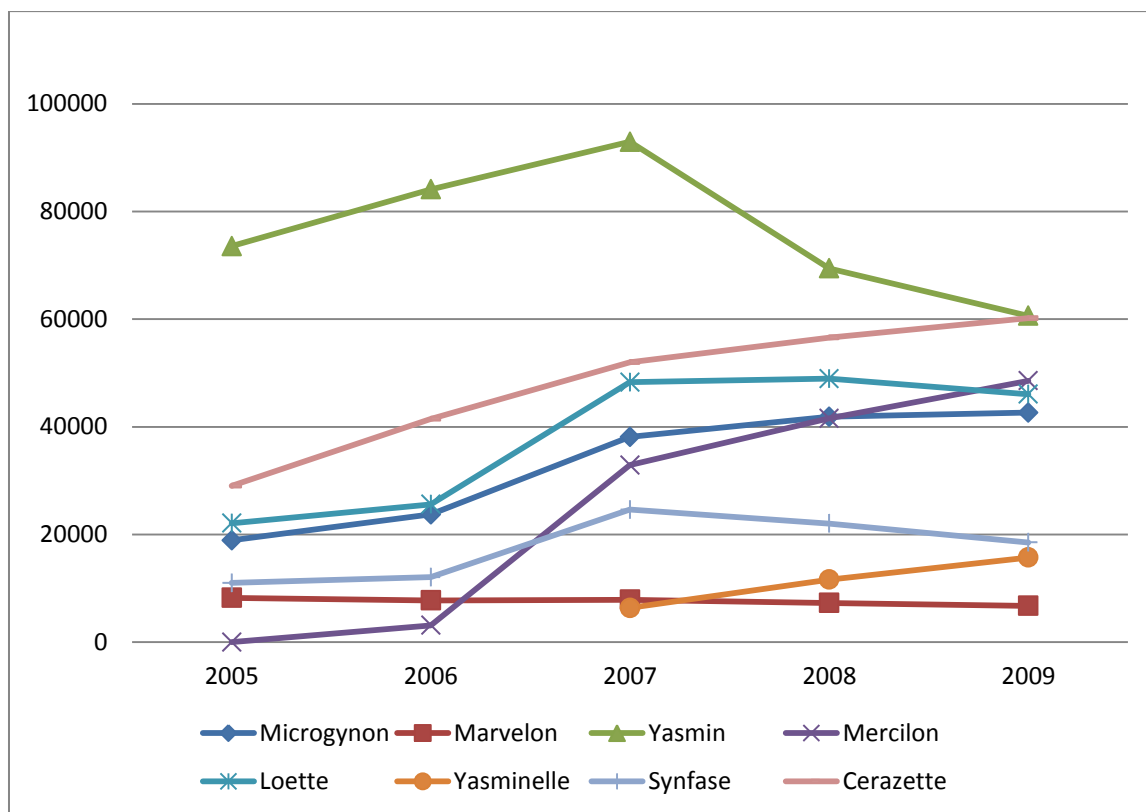
*** Tall fra Reseptregisteret. Basert på resepter registrert med fullt fødselsnummer.

**** Pris fra Felleskatalogen.

2.3.2 Brukerstatistikk

Tall fra reseptregisteret viser at bruken av prevensjonsmidler de siste fem årene har vært rimelig stabil. Antall totalbrukere øker, men antall brukere per 1000 innbyggere varierer lite, fra 126,5 i 2005 til 126,7 i 2009 med små svingninger årlig.

Figur 1. Brukerstatistikk 2005-2009 fordelt på aktuelle p-pillemerker. Tall fra Reseptregisteret.



Det er betydelige endringer fra år til år i hvilke merker som brukes (figur 1). Noen endringer sammenfaller med at merker forsvinner eller introduseres i markedet, andre representerer mer generelle trender med hensyn til popularitet. Trionetta er ikke representert i figuren. Trionetta ble tatt av markedet i 2007, noe som sammenfalt med økning i bruken av flere andre merker (Mercilon, Microgynon, Synfase, Loette, Yasmin). Fra 2007 ses en nedgang i antall brukere av Yasmin, en nedgang som sammenfaller med introduksjonen av Yasminelle. Fra 2007 viser også Cerazette og Mercilon jevn årlig økning, samtidig som Microgynon og Synfase synker.

2.3.3 Tilgjengelighet

Helsedirektoratet innførte 1. mars 2006 en fast bidragssats for dekning av utgifter til hormonell prevensjon for jenter i alderen 16 -19 år. Denne satsen er per i dag 100 kroner for hver tredje måneds

forbruk (6). Merkene som blir gratis for denne aldersgruppen er Microgynon og Mercilon. De eneste hormonelle prevensjonstypene som ikke faller innenfor bidragsordningen er spiral og p-stav.

Lege, jordmor og helsesøster kan forskrive p-piller. Jordmødre og helsesøstre kan kun forskrive til aldersgruppen 16 til 19 år (6).

2.3.4 Virkningsmekanisme

P-piller beskytter mot uønsket graviditet gjennom tre hovedmekanismer:

1. Høye konsentrasjoner av etinyløstradiol og gestagen hemmer hypofysens utskillelse av follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) ved å virke på hypothalamus. Dette hemmer follikkelmodningen i ovariene og ovulasjon (4, 7).
2. Gestagenet påvirker cervixsekretet og gjør det mindre gjennomtrengelig for spermier (4, 7).
3. Østrogen og gestagen bidrar til å holde endometriet i uterus tynt og uimottakelig for et befruktet egg (7).

Minipiller inneholder kun gestagen og mangler østrogenets antikonseptive effekter. Den viktigste virkningsmekanismen her er at cervixsekretet blir mindre gjennomtrengelig for spermier. Eggets transport til tuben hemmes, samt at endometriet holdes tynt med liten evne til å ta imot et befruktet egg. Nyere minipiller som Cerazette har samme hemmende effekt på ovulasjonen som kombinasjonspiller (7).

2.3.5. Effektivitet

Blant kvinner som bruker p-piller vil ca. 1 av 100 bli gravide i løpet av et år. For moderne minipiller er tallene tilsvarende. Svikten skyldes hovedsakelig brukerfeil (7).

2.3.6 Bivirkninger

P-piller og minipiller har positive og negative bivirkninger. De negative bivirkningene inndeles i alvorlige og ufarlige. Bivirkningene kan også inndeles med hensyn til hvilket hormon som forårsaker de, det vil si østrogen- eller gestagenrelaterte. Inndelingene i disse to kategoriene er ikke konsekvente i litteratur eller studier. Inndelingen som presenteres i oppgaven er hentet fra Metodeboken til Sex og Samfunn (7).

Positive bivirkninger:

1. Tykkere cervixsekret beskytter mot oppadstigende infeksjon med klamydia og gonokokker.

2. Bedring av akne grunnet redusert androgenproduksjon i ovariene. Akne kan også være en bivirkning av gestagener.
3. Redusert menoragi og dysmenoré. Mulig hypomenoré og amenoré hos kvinner som bruker minipiller.
4. Redusert risiko for ovarialcancer og endometriecancer, trolig på grunn av færre ovulasjoner og menstruasjoner. Mulig nedsatt risiko for coloncancer.
5. Redusert risiko for benigne ovarialcyster.
6. Kombinasjonspiller gir mer regelmessige blødninger som kvinnen til en viss grad kan styre selv.

Negative bivirkninger:

Alvorlige:

1. Venøs tromboembolisk sykdom. P-pillebrukere har 3-5 ganger så høy risiko for DVT som ikke-brukere. Insidens av DVT for kvinner som ikke bruker p-piller er 5 per 100 000 per år. Ved bruk av p-piller er antallet økt til 15-25 tilfeller per 100 000. Gestagentype påvirker risikoen.
2. Hjerneblødning og hjerneinfarkt. Insidens 3,0 tilfeller per 100 000 per år hos kvinner som ikke bruker p-piller. Ved p-pillebruk er insidensen 4,2 per 100 000 per år.
3. Hjerterinfarkt. Risikoen er ikke økt hos friske kvinner under 35 år.
4. Mulig økt risiko for mammacancer.

Ufarlige:

Ufarlige bivirkninger forsvinner ofte i løpet av to til tre måneder.

Østrogenbivirkninger:

1. Kvalme og svimmelhet. Vanlig de første månedene, går nesten alltid over.
2. Ødemer. Østrogen kan holde vann tilbake i kroppen.
3. Hodepine. Kan skyldes ødemer, men kan også være relatert til den pillefrie uken.
4. Utflod. Mange brukere opplever en økt produksjon av deres normale utflod, som oftest er den fargeløs eller hvitlig og luktfri.

Gestagenbivirkninger:

1. Nedstemthet. Kan også ha mange andre årsaker i denne aldersgruppen.
2. Nedsatt libido og vaginal tørrhet. Kan også ha andre årsaker, men p-pillene kan bidra.
3. Akne, fet hud, fett hår og økt kroppsbehåring. Hovedsakelig gestageneffekter.
4. Ømme bryster. Kan også være en østrogenbivirkning.
5. Vektøkning? Ingen sikker sammenheng, trolig relatert til endring i livssituasjon

Andre bivirkninger:

1. Irregulære blødninger, det vil si blødninger mellom de pillefrie ukene. De tre første månedene er irregulære blødninger vanlig og skyldes at hormonnivået blir for lavt til å opprettholde endometriet. Irregulære blødninger forekommer hos 40 % av kvinnene som bruker minipiller.
2. Ingen blødning. Dette skyldes at endometriet ikke er tykt nok til å avstøtes.
3. Væske fra brystene. Skyldes økt prolaktinnivå og dermed også noe økt melkeproduksjon.
4. Leggkramper. Vanlig i løpet av de første månedene, men går som regel over.

2.4 Abort

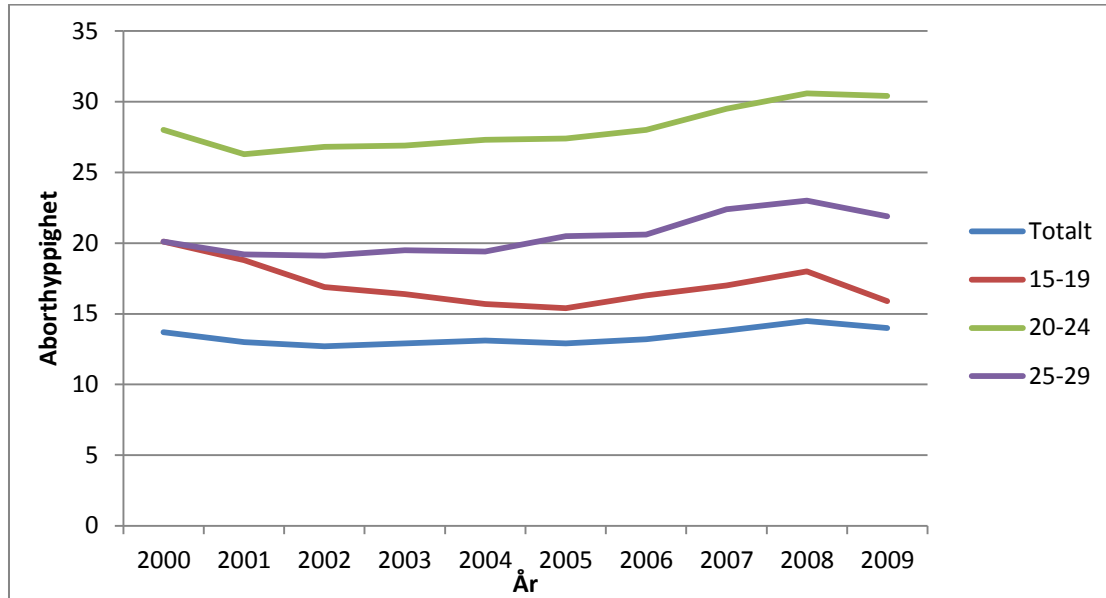
Etter Lov om svangerskapsavbrudd har kvinner i Norge etter 1979 hatt rett til selvbestemt abort innen utgangen av 12. svangerskapsuke. Etter 12. svangerskapsuke kan abort innvilges av en nemd etter bestemte kriterier (8). Antallet aborter per år har siden 1975 vært relativt konstant (9).

I 2009 ble det utført 15 774 svangerskapsavbrudd. Dette var en nedgang på 299 aborter fra 2008. Av alle svangerskapsavbrudd i 2009 var 15 158 selvbestemte aborter innen utgangen av svangerskapsuke 12, og 616 innvilget etter nemndbehandling (10). I antallet tenåringsaborter så man, etter flere års økning, en nedgang i 2009 (figur 2). Blant aldersgruppen 15 til 19 år var det en nedgang i totalt antall aborter fra 2008 til 2009, fra 18,0 til 15,9 per 1000 kvinner. Nivået var dermed igjen under 16 per 1000 kvinner som i 2004 og 2005. Fylkene med høyest forekomst av tenåringsaborter var Finnmark, Telemark, Troms og Oslo. Vest-Agder hadde lavest forekomst.

Den høyeste aborthyppigheten i 2009 fant man i aldersgruppen 20-24, slik det har vært de siste 20 årene (10). 30,4 av 1000 kvinner i denne aldersgruppen fikk utført svangerskapsavbrudd. Til tross for

en svak nedgang siden 2008 (30, 6 per 1000 kvinner) har abortforekomsten i denne aldersgruppen grovt sett vist en jevn økning de siste 15 årene.

Figur 2. Utførte svangerskapsavbrudd per 1000 kvinner etter kvinnens alder 2000-2009. (10)



2.5 Mål for oppgaven

Vi ønsket å undersøke hvilke ufarlige, men plagsomme, bivirkninger av p-piller SUSS-brukerne rapporterte om, og om forekomsten av bivirkninger var knyttet til bestemte typer p-piller. Vi ønsket også å undersøke om det var en sammenheng mellom bivirkninger og prevensjonssvikt.

Vi fokuserte på ufarlige bivirkninger og utelot alvorlige bivirkninger. Oppgaven ble avgrenset til å omhandle oral hormonell prevensjon, og har ikke tatt for seg andre hormonelle prevensjonsmidler som p-sprøyte, p-stav, p-plaster, p-ring og hormonspiral. Hovedfokuset for oppgaven var kombinasjonspreparater og særlig forskjellen mellom høy- og lavdosepiller.

3.0 Metode

3.1 Bakgrunnsstoff

Generell bakgrunnsinformasjon ble hentet inn fra relevante lærebøker og internettkilder som angitt i litteraturlisten. For oppdatert statistikk om antall brukere av ulike typer p-piller og abortforekomst ble informasjon dels hentet inn fra Folkehelseinstituttet, Legemiddelverket og Reseptregisterets nettsider, dels via e-postkorrespondanse med Reseptregisteret.

3.2 Søk i SUSS-databasen

Det ble først utført tilfeldige søk i databasen på ordet *p-piller* og kodene *p-piller* og *misnøye med prevensjon* for å danne et inntrykk av hva slags informasjon som lå tilgjengelig om problemstillingen, og hvor stor datamengde det dreide seg om.

For å kartlegge hvilke bivirkninger som hyppigst ble rapportert av SUSS-brukerne, ble det foretatt søk på hvert enkelt p-pillemerke i WEB, SMS og telefon. Henvendelsene om de ulike p-pillemerkene ble gjennomgått og de rapporterte bivirkningene notert. Da gjennomlesningen av materialet ikke lenger ga nye bivirkninger, ble funnene kategorisert i ordgrupper ut fra type bivirkning. Hver ordgruppe ble så utvidet med det som ble ansett som mulige og relevante synonymer. På tilsvarende måte ble ulike typer brukerfeil kategorisert i ordgrupper, som så ble utvidet med aktuelle synonymer.

Med tanke på at SUSS-brukerne ikke alltid staver p-pillemerkene på riktig måte, lette vi oss frem til varianter av stavemåter og søkte på disse i databasen. På bakgrunn av funnene her ble de mest brukte stavemåtene inkludert som synonymer til p-pillemerkene. Stavevarianter med svært få treff ble ikke inkludert som synonymer.

En tekstanalysefunksjon i søkemotoren ga mulighet til å søke på p-pillemerke med stavevarianter, bivirkninger og brukerfeil, og analysere forekomsten av de to sistnevnte for hvert p-pillemerke. Grunnet begrensninger i søkefunksjonen kunne tekstanalyse kun utføres på web-henvendelser. Søkene ble derfor begrenset til bare å gjelde WEB. Søkene ble også begrenset i tid, slik at kun henvendelser fra en femårsperiode fra 1.1.2005 til 31.12.2009 ble inkludert.

3.3 Litteratursøk

Søk ble gjort i databasene Cochrane Library, Medline/Pubmed og Google Scholar. Søkordene som ble brukt var *oral contraceptives*, *side effects*, *adverse effects*, *dissatisfaction*, *compliance* og

discontinuation. Søkeordene ble kombinert på forskjellige måter for å øke antallet relevante treff. Aktuelle artikler måtte være engelskspråklige og vi konsentrerte oss om artikler publisert etter 1990. Ved systematisk gjennomgang av artiklenes titler og til dels abstracts, ble relevante artikler funnet. I de aktuelle artiklene ble referansene vurdert for å finne andre relevante artikler som ikke var funnet gjennom søk i databasene.

Både originalartikler og systematiske oversikter ble gjennomgått. Vi lette primært etter studier der studiepopulasjonen var representativ for vårt eget utvalg (unge jenter), randomiserte kontrollerte studier og studier som etter vår skjønsmessige vurdering var utført under forhold som i størst mulig grad var sammenliknbare med norske forhold. 19 artikler ble benyttet i oppgaven.

4.0 Resultater

4.1 Resultater fra innledende søk

Den innledende kvalitative gjennomgangen av WEB-henvendelser i SUSS-databasen ga tre ordklasser:

1. P-pillemerker og vanlige stovevarianter
2. Grupper av bivirkninger med synonymer
3. Grupper av prevensjonssvikt med synonymer

Følgende p-piller ble inkludert i det endelige søket: Microgynon, Marvelon, Yasmin, Mercilon, Loette, Yasminelle, Synfase og Cerazette. P-pillemerkene er populære, også blant SUSS-brukere, og har vært tilgjengelige på det norske markedet i noen år. P-pillemerker som også er tilgjengelige, men som ikke ble inkludert i det endelige søket var Conludag, Qlaira og Yaz. Merkene hadde enten for få brukere eller var nylig lansert på markedet.

Det innledende søket avdekket henvendelser om en rekke plager som ble oppfattet som mulige bivirkninger til p-piller. Bivirkningene kunne grupperes i følgende kategorier: blødningsforstyrrelser, humør, libido, hud, hodepine, dysmenore, oppblåst, kvalme, bryster, svimmel, energitap, soppinfeksjon, vektøkning og underlivssmerte. Noen av bivirkningene forekom sjelden blant SUSS-henvendelsene og disse ble ikke tillagt stor vekt i vurderingen av resultatene.

Prevensjonssvikt presenterte seg på ulike måter og lot seg oppsummere i de to kategoriene slutte og glemme.

For kategoriernes innhold og hvilke synonymer som ble inkludert i det endelige søket, se tabell 2.

Tabell 2. P-piller, prevensjonssvikt og bivirkninger i SUSS-materialet.

P-pillemerke	Synonymer
Cerazette	Cerazette, Cerazett, Ceracette, Ceracett, Cerasette, Cerasett
Loette	Loette, Loett
Marvelon	Marvelon, Marvelone
Mercilon	Mercilon ,Mercilone, Mersilon, Mersilone
Microgynon	Microgynon, Mikrogynone
Synfase	Synfase
Yasmin	Yasmin, Yasmine, Jasmin, Jasmine
Yasminelle	Yasminelle, Yasminell, Yasminel, Jasminelle, Jasminell, Jasminel

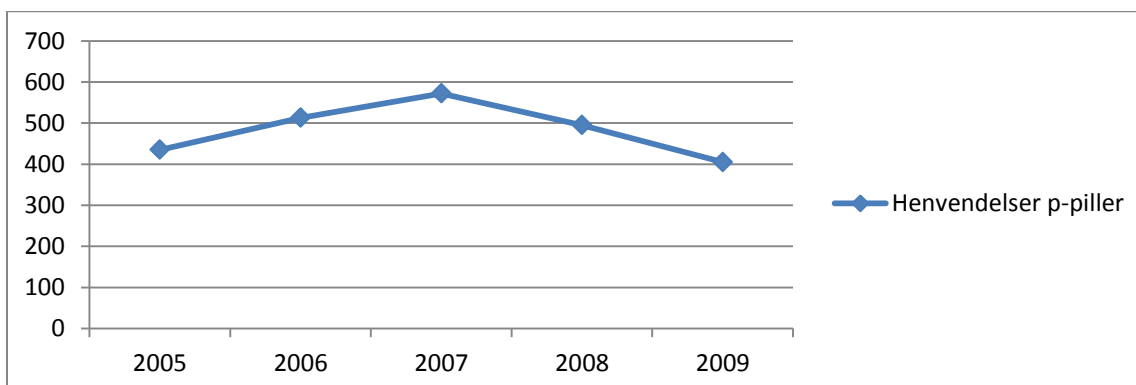
Type prevensjonssvikt	Synonymer
Discontinuation	Slutte, slutta
Glemmer p-piller	Glemme, glemt, rotet, rota, surret, surra, slurvet, slurva

Bivirkningskategori	Synonymer
Blødningsforstyrrelser	Blødning, brun utflod, rød utflod, spotting
Humør	Humør, deprimert, deppa, sur, sint, trist
Libido	Libido, sexlyst, kåt
Hud	Akne, kviser
Hodepine	Hodepine, migrene, vondt i hodet
Dysmenore	Menstruasjonssmerte, menssmerte, vondt i magen, magekrampe
Oppblåst	Oppblåst, luft i magen
Kvalm	Kvalm, uvel
Bryster	Ømme bryster, ømme pupper, vondt i brystene, vondt i puppene
Svimmelhet	Svimmel
Energitap	Slapp, trøtt
Soppinfeksjon	Sopp
Vekt	Gått opp i vekt, lagt på meg, vektøkning
Underlivssmerte	Underlivssmerte, vondt i underlivet
Hårtap	Hårtap, håravfall, miste hår, tynt hår
Hårvekst	Økt hårvekst, mer hår
Svette	Svette
Vaginal tørrhet	Vaginal tørrhet, tørr skjede

4.2 Brukerstatistikk fra SUSS

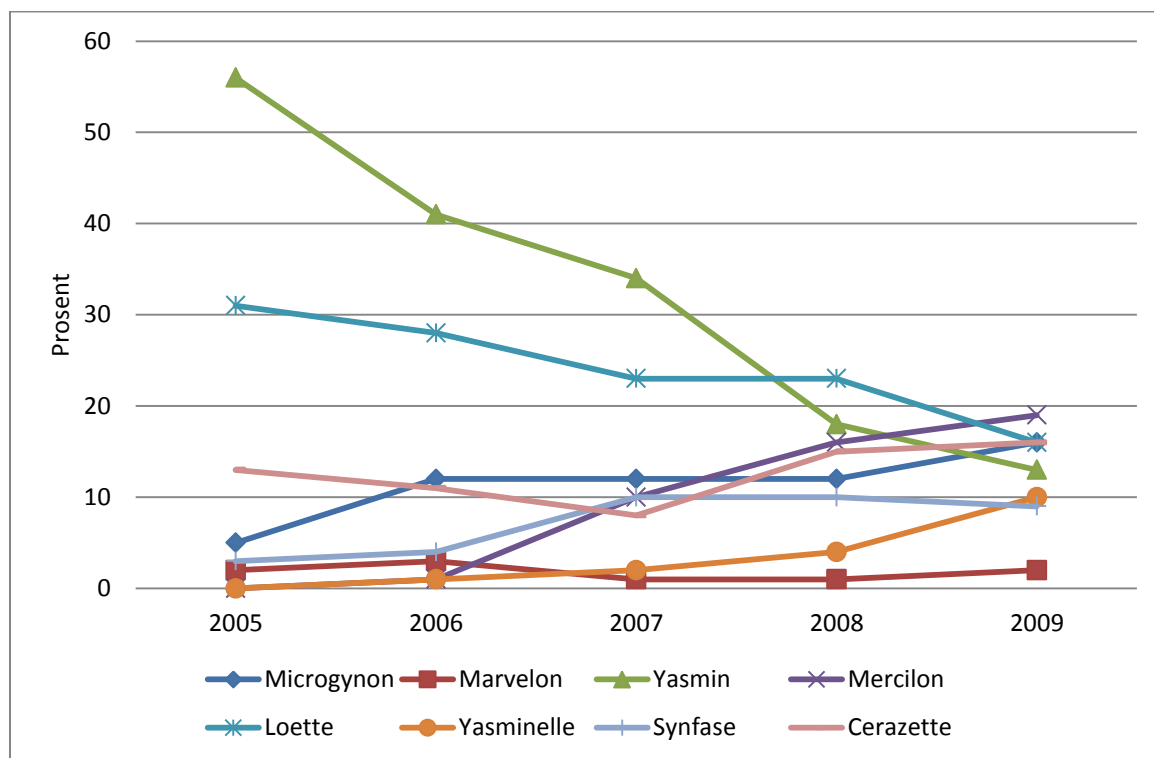
Totalt mottok SUSS 2420 WEB-henvendelser om p-piller i femårsperioden 2005-2009. I figur 2 er antall henvendelser om p-piller for hvert år illustrert.

Figur 3. Antall henvendelser til SUSS om p-piller fra 2005 til 2009



SUSS-databasen angir hvilke p-pillemerker SUSS-brukerne henvender seg om og reflekterer hvilke merker som brukes hyppigst i aldersgruppen. I figur 3 er det totale antall web-henvendelser for alle merker per år summert. For hvert merke er det regnet ut hvor stor prosentandel henvendelser om dette merket utgjør.

Figur 4. Prosentvis fordeling av SUSS-henvendelser om p-pillemerker fra 2005 til 2009



Det ses i løpet av perioden en betydelig nedgang i antall henvendelser om Yasmin, samt noe nedgang i Loette. En økning i antall henvendelser observeres for Yasminelle, Synfase, Microgynon, Mercilon og Cerazette. Marvelon ligger stabilt lavt med få henvendelser.

Hvilke p-piller som brukes kan variere mellom ulike aldersgrupper. Vi fikk fra Reseptregisteret spesifisert antall brukere av ulike p-pillemerker i aldersgruppen 15-24 år. Statistikken sier noe om 15-24-åringers valg av p-piller sammenfaller med fordelingen av merker totalt. Tallene viser at fordelingen av merker blant det totale antall brukere i det store og hele sammenfaller med fordelingen blant 15-24-åringene. Unntaket er Cerazette som i mindre grad velges av 15-24-åringene sammenliknet med totalpopulasjonen. Loette og Mercilon ser ut til å ha noe større popularitet blant de yngste brukerne.

Vi ønsket å sammenlikne om SUSS-brukerne henvender seg om de samme p-pillemerkene som Reseptregisterets tall for 15-24-åringene viser. Dette for å undersøke om SUSS-brukerne er en representativ populasjon for aldersgruppen. SUSS-brukerne følger de samme trender med hensyn til forskjellige merkens popularitet, men med noen variasjoner. Med unntak av Loette, hvor SUSS-

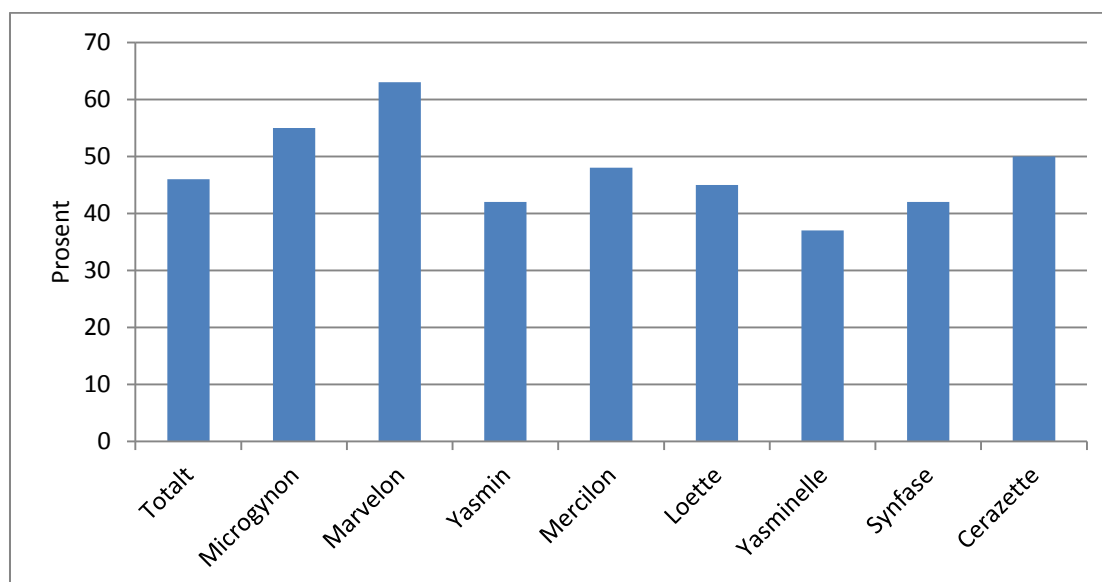
brukerne to år på rad hadde 10-12 % flere henvendelser, varierer differansen mellom Reseptregisterets tall og tall fra SUSS fra -7 % til +4 %. Variasjonene viser ingen konsistente mønstre.

4.3 Resultater bivirkningshenvendelser

Av totalt 2420 web-henvendelser om p-piller omhandlet 1110 henvendelser bivirkninger. Det vil si at 46 % av henvendelsene om p-piller nevnte bivirkninger.

Bivirkningene ble delt inn i blødning, gestagenbivirkninger og østrogenbivirkninger. Bivirkninger som ikke falt inn i disse gruppene ble kalt andre bivirkninger.

Figur 5. Prosentvis andel bivirkninger per p-pillemerke

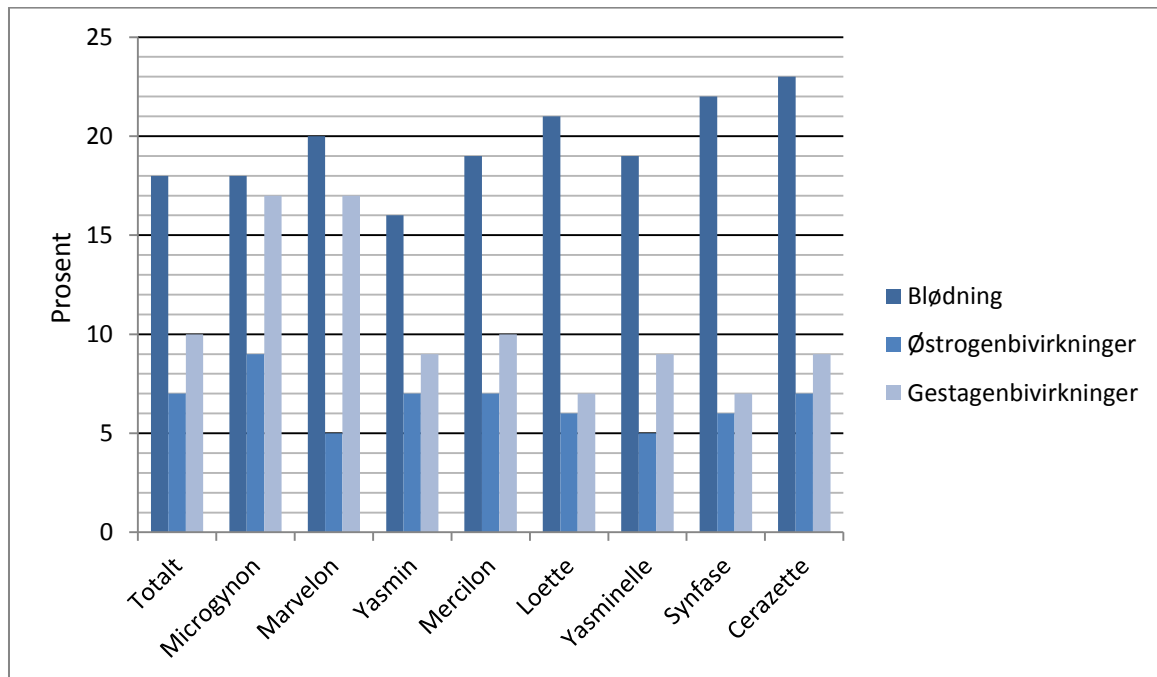


Figuren viser hvor mange prosent av henvendelsene for hvert merke som nevnte bivirkninger. Bivirkninger er summert for kategoriene blødning, gestagenrelaterte, østrogenrelaterte og andre bivirkninger. Siden dette er en kvantitativ tekstanalyse har henvendelser med flere enn én bivirkning blitt talt flere ganger.

Gjennomsnittet for alle p-pillemerkene var 46 %. Merkene med høyere rapportering av bivirkninger enn gjennomsnittet var Marvelon, Microgynon og Cerazette. Under gjennomsnittet lå merkene Yasminelle, Yasmin og Synfase. Det var få henvendelser for Yasminelle og Marvelon (75 og 41 henvendelser). Dersom Yasminelle og Marvelon utelates varierer rapporterte bivirkninger per merke fra 42 % til 55 %.

4.3.1 Blødning, østrogenbivirkninger og gestagenbivirkninger

Figur 6. Blødning, østrogenbivirkninger og gestagenbivirkninger for hvert p-pillemerke og totalt



Figuren illustrerer prosent av det totale antall henvendelser per merke der blødning, gestagenbivirkninger og østrogenbivirkninger forekommer.

1. Blødning: blødning, brun utflod, rød utflod, spotting.
2. Gestagenbivirkninger: Humør, sexlyst, hud, vekt, vaginal tørrhet, hårtap, hårvekst.
3. Østrogenbivirkninger: Kvalm, svimmel, hodepine

Antall jenter som rapporterte blødning ligger mellom 16-23 % med gjennomsnitt på 18 % for alle p-pillemerkene. Det er ingen store forskjeller med hensyn til merkene. Høyest og over gjennomsnittet ligger Cerazette, Synfase og Loette med henholdsvis 23, 22 og 21 %. Lavest og under gjennomsnittet ligger Yasmin med 16 %.

Østrogenbivirkningene forekommer med en hyppighet på 5-9 % med gjennomsnitt på 7 % for alle p-pillemerkene. Merkene viser heller ikke for denne kategorien bivirkninger store variasjoner. Høyest og over gjennomsnittet er Microgynon med 9 %. Lavest og under gjennomsnittet er Yasminelle og Marvelon med 5 %.

For gestagenbivirkninger er tallene mer sprikende. Gruppen gestagenbivirkninger omfatter et større antall bivirkning enn østrogengruppen. Gjennomsnittet for alle merkene er 10 %. Høyest og over

gjennomsnittet ligger Microgynon og Marvelon med 17 % og lavest og under gjennomsnittet Loette og Synfase med 7 %.

4.3.2 Andre bivirkninger

Antall henvendelser om andre bivirkninger var totalt 253 og utgjorde 10 % av de 2420 henvendelsene om p-piller i perioden 2005-2009.

Tabell 3. Henvendelser om andre bivirkninger vist i prosent av totalt antall henvendelser per merke

Bivirkninger andre	Mic.	Mar.	Yas.	Mer.	Lo.	Yasl.	Syn.	Cer.	Totalt
Dysmenorè	2%	5%	2%	4%	4%	4%	7%	4%	3%
Oppblåsthet	-	-	1%	1%	1%	-	-	-	1%
Ømme bryster	-	2%	1%	-	1%	-	-	1%	1%
Energitap	1%	2%	2%	2%	2%	-	1%	1%	2%
Soppinfeksj.	6%	12%	4%	4%	3%	-	1%	3%	3%
Underlivs-smerte	1%	-	1%	-	1%	-	-	-	0%
Svette	1%	-	-	-	-	-	-	-	0%
Totalt	11%	22%	11%	11%	11%	4%	8%	10%	10%

Mic = Microgynon, Mar = Marvelon, Yas = Yasmin, Mer = Mercilon, Lo=Loette, Yasl = Yasminelle, Syn = Synfase, Cer = Cerazette

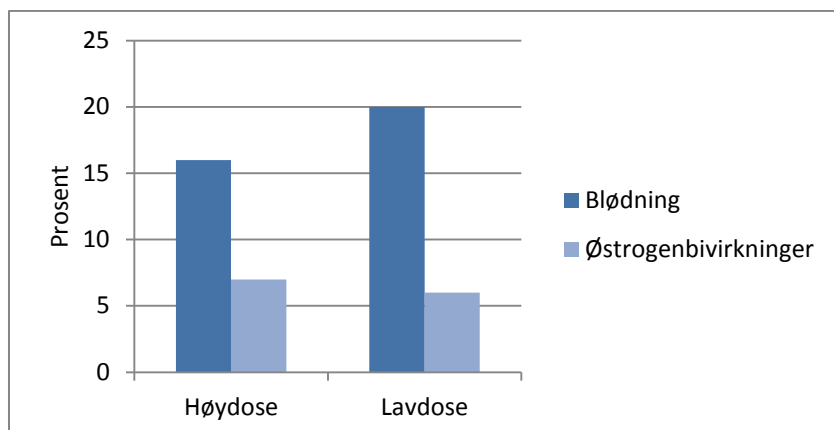
Andre bivirkninger er bivirkninger som ikke falt inn under våre tre hovedkategorier. Nederste linje viser hvor mange prosent av henvendelsene per merke som inneholdt en bivirkning i kategorien andre bivirkninger.

Ved å se bort fra Yasminelle og Marvelon på grunn av få henvendelser, ses en jevn forekomst av andre bivirkninger. Bivirkningene i denne kategorien forekommer sjelden, og rapporteres hos 8-11 % av brukerne. Dysmenoré og soppinfeksjon er de eneste bivirkningene som forekommer for alle merkene.

4.3.3 Sammenlikning høydose og lavdose

P-pillene er gruppert i høydose og lavdose etter mengde østrogen. Høydosepillene er Yasmin, Microgynon og Marvelon. Totalt antall henvendelser er 1064. Lavdosepillene er Loette, Yasminelle og Mercilon. Totalt antall henvendelser er 881.

Figur 7. Henvendelser om blødning og østrogenbivirkninger i forhold til østrogendose, prosentvis fordelt



Østrogenbivirkninger: Kvalme, svimmelhet og hodepine

Forekomsten av østrogenrelaterte bivirkninger er tilnærmet lik for høydose- og lavdosegruppen. Østrogenrelaterte bivirkninger forekommer hos 7 % av høydosebrukerne og 6 % av lavdosebrukerne.. Blødninger ble rapportert hos 16 % av høydosebrukerne og 20 % av lavdosebrukerne.

4.4 Resultater prevensjonssvikthenvendelser

4.4.1 Prevensjonssvikt totalt

Figur 9 viser prosentvis forekomst av prevensjonssvikt for hvert merke. Av 2420 henvendelser er prevensjonssvikt tema hos 522, tilsvarende 22 %.

Forekomsten av prevensjonssvikt varierer mellom 5 % og 28 %. Høyest er tallene for Microgynon (28 %), Yasmin (24 %) og Yasminelle (23 %). Lavest er tallene for Marvelon (5 %), Cerazette (17 %) og Loette (19 %). Ved å se bort fra Marvelon og Yasminelle ses en forekomst av prevensjonssvikt mellom 17 % og 28 %, det vil si en variasjon på 11 %.

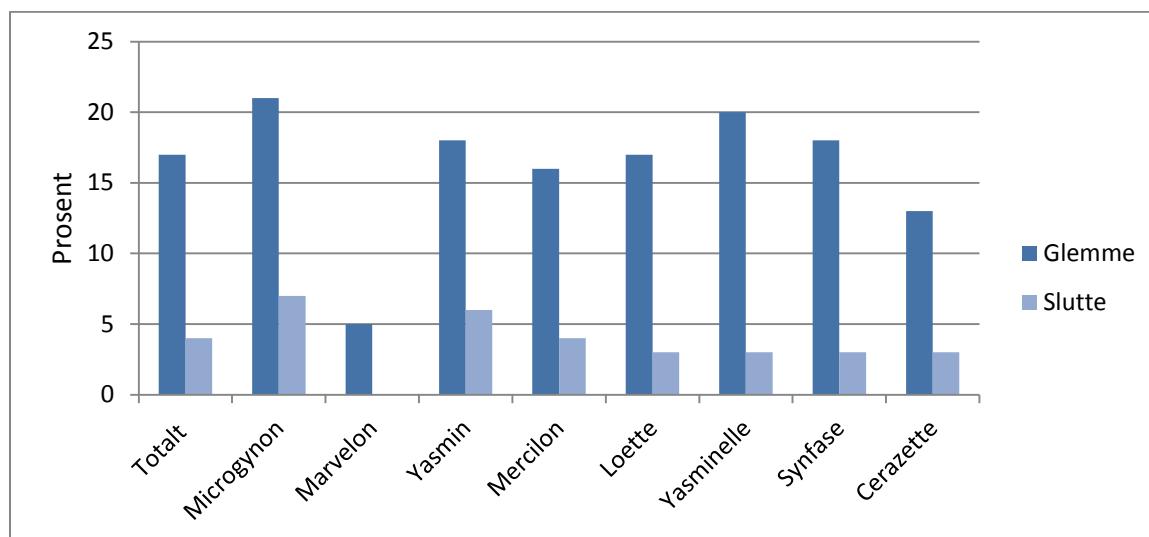
4.4.2 Fordeling av prevensjonssvikthenvendelser

Figur 8 viser kategoriene ”glemme” og ”slutte” separat. Forekomsten av prevensjonssvikt i form av å glemme forekommer langt hyppigere enn å slutte.

Høyeste forekomst av ”slutte” har Microgynon, Yasmin og Mercilon. Lavest er Marvelon, Loette og Yasminelle. Ved å se bort fra Yasminelle og Marvelon, varierer forekomsten fra 3 % til 7 %.

For “glemme” er forekomsten høyest for Microgynon, Yasminelle og Yasmin og Synfase. Lavest ligger Marvelon og Cerazette. Dersom Marvelon og Yasminelle utelates varierer tallene mellom 13 % og 21 %, og variasjonen er større enn for “slutte”.

Figur 8. Prevensjonssviktshenvendelser fordelt på ”glemme” og ”slutte” for hvert merke



4.4.3 Prevensjonssvikt høydose og lavdose

Forekomsten av prevensjonssvikt hos høydosebrukere og lavdosebrukere er henholdsvis 24 % og 20 %. Vurderer man kategoriene “slutte” og “glemme” separat blir prosentandelen for “glemme” tilnærmet lik for høydose og lavdose, henholdsvis 18 % og 17 %. For “slutte” er prosentandelen lavere, 6 % for høydose og 3 % for lavdose.

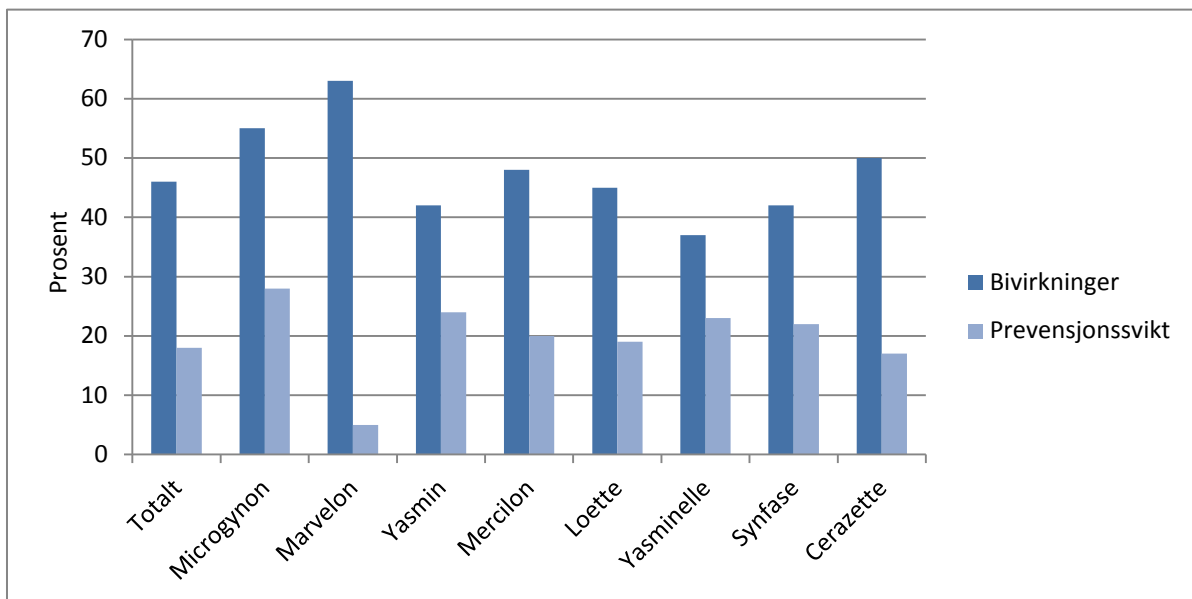
4.5 Sammenlikning bivirkninger og prevensjonssvikt

4.5.1 Totalt antall henvendelser om bivirkninger og prevensjonssvikt

Figur 9 viser prevensjonssvikt og det totale antall bivirkninger for hvert p-pillemerke. Ingen klar sammenheng observeres mellom opplevde bivirkninger og prevensjonssvikt.

For å undersøke om en sammenheng mellom enkeltfaktorer kunne være skjult i de samlede tallene, ble bivirkninger og prevensjonssvikt sammenliknet på en rekke ulike måter.

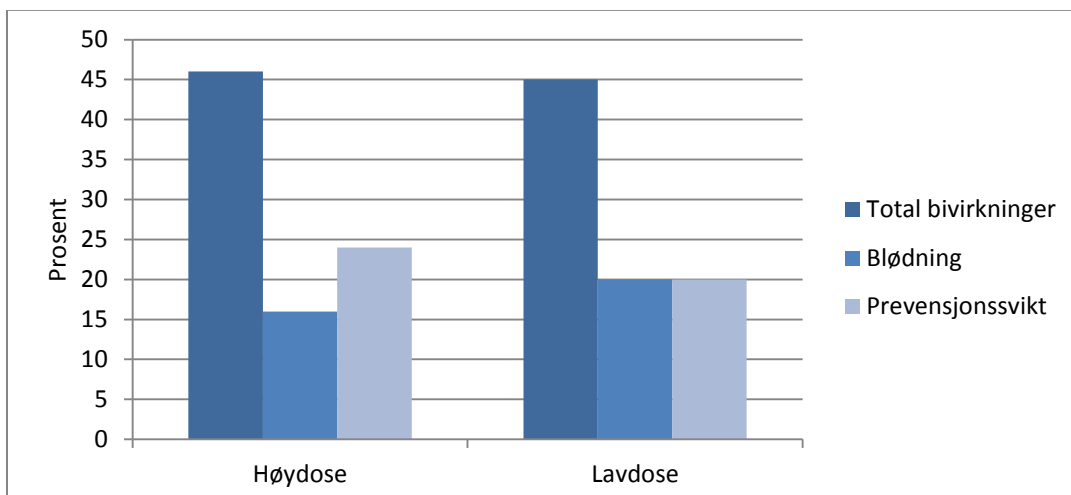
Figur 9. Bivirkninger og prevensjonssvikt for hvert p-pillemerke og totalt



Andre bivirkninger er en heterogen gruppe, som bare delvis gjenspeiles i litteraturen, og med generell lav forekomst blant SUSS-brukerne. Ved å utelate andre bivirkninger og vurdere prevensjonssvikt i forhold til blødning, østrogenbivirkninger og gestagenbivirkninger samlet, ble ikke sammenhengen tydeligere. Likeledes var det ingen åpenbar assosiasjon mellom forekomst av blødning og prevensjonssvikt for hvert merke. Ved å undersøke forekomsten av prevensjonssvikt for hvert enkelt merke sammenliknet med forekomsten av østrogenbivirkninger og gestagenbivirkninger separat framkom ingen tydelig assosiasjon.

4.5.2 Samlet høydose og lavdose

Figur 10. Sammenlikning av henvendelser om høydosepiller og lavdosepiller med hensyn til totale bivirkninger, blødning og prevensjonssvikt



Høydosepiller og lavdosepiller skiller seg lite med tanke på bivirkninger. Prevensjonssvikt forekommer noe hyppigere hos høydosebrukerne (24 %) sammenliknet med lavdosebrukerne (20 %).

Brukere av lavdosepiller henvender seg hyppigere om blødning enn brukere av høydosepiller. Dette speiles ikke i forekomsten av prevensjonssvikt i de ulike gruppene. Snarere fremstår det at brukere av lavdosepiller med økt forekomst av blødning sjeldnere opplever prevensjonssvikt.

5.0 Diskusjon

5.1 SUSS-brukerne

SUSS er en anonym tjeneste og all kartlegging av brukere er begrenset og frivillig. De som kontakter SUSS avgjør selv hva slags informasjon de velger å oppgi og om denne informasjonen er korrekt. Kunnskap om hvem SUSS-brukerne er er derfor begrenset. Det kan ikke sikkert sies at de utgjør en representativ del av ungdomspopulasjonen. Henvendelsene omhandler som oftest et problem og gir i slikt henseende ikke et helhetlig bilde av virkeligheten. Dette er et særlig viktig poeng når man ser på forekomst av bivirkninger og prevensjonssvikt. En styrke ved SUSS-materialet er det store antallet henvendelser. I tillegg er SUSS et lavterskeltilbud til en aldersgruppe som i liten grad har andre egnede helsetilbud. Man får dermed tilgang til en gruppe som ellers kan være vanskelig å nå. Ved å bruke SUSS er det mulig å undersøke hva unge jenter henvender seg om når det gjelder p-piller. Man møter en aldersgruppe som har sitt første møte med prevensjon og kan få et innblikk i hvilke erfaringer unge jentene gjør seg.

5.2 Begrensninger ved søket

Grunnet begrensninger i SUSS-databasen var det kun mulig å utføre tekstanalyse i web-henvendelser. Henvendelser på telefon og SMS var ikke mulig å inkludere i søket. Det er vanskelig å si hvilke data som mistes på grunn av dette og om resultatene ville vært annerledes hvis disse henvendelsesformene var inkludert. På grunn av tekstanalysefunksjonen var det heller ikke mulig å analysere henvendelsene med hensyn til alder.

I tillegg til de formelle begrensningene ved søket kan det være flere mulige feilkilder ved utformingen og gjennomføringen av søket. I det innledende søket kan andre bivirkninger enn de som ble inkludert i oppgaven ha blitt oversett. Tallene ble manuelt hentet fra SUSS-databasen for videre bearbeiding. Til tross for systematisk sikring kan det ha oppstått feil ved denne overføringen. Oversikten er kvantitativ og enkelthenvendelser er ikke kvalitativt analysert. Selv om ord forekommer sammen i en henvendelse kan det ikke sies sikkert om ordene forekommer i den betydningen eller sammenhengen de har blitt tillagt. Oversikten angir hvor ofte bivirkninger og prevensjonssvikt forekommer i henvendelsene og resultatene bør tolkes på bakgrunn av dette.

Av andre momenter bør nevnes at mange som skriver inn til SUSS ikke oppgir hvilke p-pillemerker de bruker. Forutsetningen for at en henvendelse ble inkludert i søket var at et p-pillemerke var nevnt. Mange henvendelser om p-piller, bivirkninger og prevensjonssvikt vil på bakgrunn av den

begrensningen være utelatt. I web-henvendelser er det brukerens egne ord og beskrivelser som kartlegges, noe som setter krav til kunnskap om unges ordbruk. Dette i motsetning til telefonhenvendelser der ansatte fører SUSS-journal slik at symptombeskrivelsen og nedtegnelsen er sikret en viss kvalitet. En muntlig overlevering av informasjon setter krav til hvordan mottatt informasjon blir journalført, og representerer en mulig feilkilde som unngås i web-henvendelser.

5.3 Brukerstatistikk

Tall fra Reseptregisteret er basert på antall resepter per år. Brukere som bytter merke vil bli talt flere ganger, og totalt brukerantall per merke blir ikke helt korrekt. Man må likevel kunne anta at Reseptregisterets statistikk gir et adekvat bilde av p-pillebruk hos norske kvinner.

Cerazette er et av de mest populære merkene i Norge, og hadde i 2009 i overkant av 60 000 brukere. For årene 2005 til 2009 er bruken av Cerazette lavere i aldersgruppen 15-24 år enn blant p-pillebrukere totalt. Det kan være flere årsaker som bidrar til forskjeller i brukervaner i de to aldersgruppene. Cerazette er en gestagenpille og stiller større krav til compliance. Konsekvensene ved å glemme en pille er større enn for kombinasjonspillene, og kan påvirke jenters valg av p-pille. Cerazette inneholder ikke østrogen og er derfor et hyppig brukt prevensjonsmiddel i ammeperioden for eldre aldersgrupper.

Sammenlikning av tall fra Reseptregisteret og SUSS-databasen gir informasjon om merkers popularitet er lik for SUSS-brukerne som for 15-24-åringene generelt. Med ett unntak er det under 10 % forskjell i merkers popularitet mellom de to gruppene. Unntaket er Loette, som i 2005 og 2006 hadde henholdsvis 10 % og 12 % flere henvendelser blant SUSS-brukerne (tabell 3 i vedlegg). Dette kan være et uttrykk for en reell forskjell mellom SUSS-brukerne og aldersgruppen generelt. Det er dog ikke usannsynlig at forskjellen kan skyldes tilfeldigheter. Tallene er jevnt over sammenfallende og det er ingen konsekvente forskjeller. Dette kan tolkes som et uttrykk for at bruken av p-pillemerkene fordeler seg representativt blant SUSS-brukerne.

Få SUSS-henvendelser gjaldt Marvelon og Yasminelle, henholdsvis 41 og 75 stykker. I presentasjonen av resultatene er merkene inkludert. Tallene for Marvelon og Yasminelle representerer ofte ytterpunkter og er i noen tilfeller utelatt. Dersom dette er gjort er det kommentert.

5.4 Bivirkninger

Mange artikler tar for seg temaet p-piller og bivirkninger, men studiene som er gjort har mange svakheter. Det er gjort få randomiserte kontrollerte studier der man sammenlikner p-pillebrukere med

en placebogruppe. Det ikke er gjennomførbart med placebo i studier der indikasjonen for å bruke p-piller er antikonsepsjon. Noen slike studier er likevel utført i settinger der p-piller har blitt brukt som behandling og ikke for deres antikonsepsjonelle effekter (11, 12, 13).

Et annet problem er at mange av studiene ikke tar for seg sammenliknbare p-piller. Ved sammenlikning av høydose- og lavdosepiller inneholder preparatene ulike typer gestagener, ofte i ulike doser. Andre studier skiller ikke mellom monofasiske og trifasiske p-piller. Mange av studiene er gamle og omhandler p-piller med høyere østrogeninnhold og andre typer gestagener enn p-pillene som finnes i dag. Studiene er ofte utført blant kvinner fra 18 år og oppover, slik at data for aldersgruppen vi er interessert i er en mangelvare. Som regel er studiene utført der etnisitet, sosioøkonomiske forhold og tilbud av helsetjenester er annerledes enn det som finnes i Norge. Felles for mange av studiene er at studiepopulasjonen er liten.

5.4.1 Bivirkninger totalt

Samles alle bivirkninger under ett varierer forekomsten av bivirkninger blant SUSS-henvendelsene fra 37 % til 55 %. Ved å utelate Marvelon og Yasminelle ligger tallene mellom 42 % og 55 %.

Forekomsten av bivirkninger i vårt materiale er høyt sammenliknet med tilsvarende tall i litteraturen (5, 14, 15). En mulig årsak kan være at jenter kontakter SUSS først når de opplever en bivirkning, og at jenter som ikke har plager unnlater å ta kontakt med SUSS. En annen mulig grunn til den høye forekomsten av bivirkninger i SUSS-materialet kan være at undersøkelsen er gjort i form av en kvantitativ tekstanalyse og mangler en kvalitativ sikring av henvendelsene. Det er mulig at bivirkninger forekom tilfeldig i samme henvendelse som et p-pillemerke, og vi kan derfor ikke fastslå at det foreligger en sammenheng.

5.4.2 Blødninger

Studier deler ofte blødning i spotting og gjennombruddsblødning, gjerne samlet i begrepet irregulære blødninger. Dette er ikke gjort i SUSS-materialet da dette ikke er hyppig brukte ord blant SUSS-brukerne. SUSS-søket ga heller ikke mulighet til å si noe nærmere om tidspunktet for blødning i relasjon til varighet av p-pillebruk.

Studier viser hyppigere forekomst av både gjennombruddsblødninger og spotting hos lavdosebrukere sammenliknet med høydosebrukere. I en studie rapporterte 47,4 % av lavdosebrukerne ett eller flere tilfeller av spotting i løpet av ett års p-pillebruk, mot 35,5 % av brukerne i høydosegruppen. Forskjellen i gjennombruddsblødning var henholdsvis 11,8 % og 14,5 % , men denne forskjellen var ikke signifikant (15). Den eneste studien med norske deltakere fant signifikant hyppigere forekomst av irregulære blødninger i lavdosegruppen sammenliknet med høydosegruppen (14). Begge studiene viste at forekomsten av irregulære blødninger var høyest i første syklus og avtok med tid (14,15). En studie sammenliknet tre preparater; en monofasisk lavdosepille, en trifasisk lavdosepille og en trifasisk

høydosepille (35 µg), og fant at 14.4 % opplevde irregulære blødninger. Man fant i de tre første syklusene forskjeller mellom gruppene, med høyest forekomst av blødning i gruppen som brukte monofasisk p-pille. De trifasiske p-pillene hadde lik forekomst av blødning tross ulik østrogenmengde. Etter tre sykluser var forskjellene utjevnet og det var ingen signifikante forskjeller mellom de tre preparatene (5).

Flere studier har sammenliknet høydose- og lavdosepiller med hensyn til om kvinnene er nye brukere og eller har byttet p-pillemerke. Rosenberg fant at blødninger var vanligere blant oppstartere enn byttere i de to første syklusene (5). For disse syklusene opplevde i snitt 21 % av nye brukere blødninger, mot 14 % av de som byttet merke. Etter to sykluser var forekomsten lik for begge grupper. Det var i denne sammenhengen ingen forskjell mellom høydose- og lavdosepiller. Også i Åkerlunds studie var irregulære blødninger vanligst hos oppstartere de første tre syklusene (14). I denne gruppen hadde høydose- og lavdosepreparatene lik forekomst av blødning de to første syklusene. I tredje syklus opplevde lavdosegruppen hyppigere blødning. I motsetning til Rosenberg finner studien en forskjell mellom lavdose- og høydosepiller blant bytterne. Dobbel så mange i lavdosegruppen opplevde irregulære blødninger sammenliknet med høydosegruppen.

Sulaks randomiserte studie viste signifikant forskjell i forekomst av gjennombruddsblødning og spotting mellom kvinner som fikk trifasisk høydosepille og kvinner som fikk monofasisk lavdosepille (16). Kvinnene brukte p-piller gjennom seks sykluser. Forekomsten av spotting og gjennombruddsblødning var 9.6 % i trifasegruppen mot 32.6 % i lavdosegruppen. Sammenliknet med placebo fant Coney signifikant høyere forekomst av metroragi og menoragi i lavdosegruppen (13).

I SUSS-henvendelsene rapporterte 16 -23 % om blødning. Forekomsten av blødning var tilnærmet lik for alle p-pillemerkene. Ved å dele de seks monofasiske preparatene inn i høydose- og lavdosegrupper er forekomsten av blødning henholdsvis 16 % og 20 %. Tallene følger tendensen fra litteraturen der brukere av lavdosepiller oftere opplever irregulære blødninger (14, 16). Det var ventet å finne en høy forekomst av blødningsbivirkninger hos Cerazette-brukerne, men forekomsten var tilnærmet lik som hos høydosebrukerne (23 % mot 20 %) til tross for at det hovedsakelig er østroget som gir økt blødningskontroll (7). Resultatet kan være uttrykk for at Cerazette-brukere ikke opplever mer blødningsbivirkninger enn andre p-pillebrukere. Årsaken kan også være at Cerazette-brukerne har blitt bedre informert om blødning som mulig bivirkning slik at de ikke opplever det som en bekymring eller plage i like stor grad.

5.4.3 Østrogenbivirkninger

Blant SUSS-brukerne er det ingen store forskjeller i forekomsten av østrogenbivirkninger for de ulike p-pillemerkene. Forekomsten varierer fra 5-9 %. I motsetning til hva man kunne forvente var det ikke

forskjeller mellom høydose- og lavdosepreparater. Også i studier er resultatene inkonsistente vedrørende forskjell i forekomst av østrogenrelaterte bivirkninger i høydose- og lavdosepiller. Rosenberg viser at risikoen for østrogenbivirkningene oppblåsthet og kvalme er større hos høydosebrukere (5). Åkerlund finner på den andre siden hyppigere forekomst av kvalme, svimmelhet og hodepine blant lavdosebrukere. Forskjellen mellom høydose- og lavdosegruppen var signifikant kun for svimmelhet (14). Tilsvarende finner Endrikat en økt andel kvinner som rapporterer om kvalme, svimmelhet og hodepine blant lavdosebrukerne. Generelt var forekomsten av slike bivirkninger lav (15).

Flere av de placebo-kontrollerte studiene som er utført finner ikke forskjeller i forekomst av bivirkninger mellom placebogruppen og intervensjonsgruppen som tar p-piller. En studie fra 2006 der intervensjonsgruppen fikk p-piller som behandling for dysmenoré, fant at placebogruppen og gruppen som fikk lavdosepiller rapporterte samme type og mengde bivirkninger (11). I to sammenslåtte studier som undersøkte p-pillers effekt på acne vulgaris var det en signifikant bedring av akne i intervensjonsgruppen som fikk en lavdosepille (13). Resultatene viste ingen signifikante forskjeller mellom placebo- og intervensjonsgruppene med tanke på bivirkningene kvalme, hodepine, ømme bryster, oppkast, vektøkning eller migrene. En eldre placebokontrollert studie der behandlingsindikasjonen var acne vulgaris fant ingen signifikante forskjeller i forekomsten av bivirkninger mellom placebogruppen og gruppen som fikk en trifasisk p-pille (12). Bivirkninger det ble undersøkt for var blant annet hodepine, kvalme, dysmenoré, ømme bryster, emosjonell labilitet, vektøkning og libido. En annen studie fant at brukerne av et trifasisk høydosepreparat var mer fornøyde med p-pillene enn brukerne av et monofasisk lavdosepreparat (16). Det var dog ikke forskjeller mellom gruppene med hensyn til forekomst av bivirkninger.

Bivirkningene som inkluderes blant østrogenbivirkninger er uspesifikke og kan ha andre årsaker enn p-piller. Resultatene fra studier er inkonsistente og man kan vanskelig konkludere at det er en kausal sammenheng mellom bruk av p-piller og opplevelsen av de aktuelle bivirkninger. Heller ikke SUSS-resultatene viser tydelig sammenheng mellom østrogendose og bivirkninger.

5.4.4 Gestagenbivirkninger

Med hensyn til gestagenbivirkninger viser resultatene fra SUSS-materialet en betydelig større variasjon sett i forhold til forekomsten av østrogenbivirkninger. Gruppen gestagenbivirkninger inneholder et større antall bivirkninger. Oppgavens avgrensning innebar at betydningen av ulike gestagener i p-piller ikke ble vurdert spesifikt i oppgaven eller studier. Det kan likevel bemerkes at merkene med høyest og lavest forekomst av gestagenbivirkninger, Microgynon og Loette, inneholder samme type gestagen. Microgynon inneholder 150 µg og Loette 100 µg levonorgestrel. Preparatene med høyest forekomst av gestagenbivirkninger var Microgynon og Marvelon. Begge inneholder 150 µg gestagen, men av ulik type.

Nappi hevder at p-piller bør ha en positiv påvirkning på seksualitet (17). Som sikker prevensjon kan p-piller gi økt seksuell frihet. I tillegg kan p-piller gi en økt opplevelse av velvære med redusert menstruasjonsblødning, mindre dysmenore, bedre hud og bedre hår. Motsatt kan bivirkninger av p-piller, særlig vannretensjon, vektøkning, humørsvingninger og hodepine ha en negativ effekt på seksualitet.

Tidligere studier har undersøkt for mulige årsaksforklaringer til at kvinner opplever nedsatt sexlyst. Schaffir utførte i 2006 et review av studier og artikler om emnet (18). Konklusjonen var at hormonell prevensjon ikke hadde negative effekter på seksualitet. Det var ikke mulig å finne forskjeller mellom ulike typer hormonell prevensjon eller spesielt utsatte subgrupper.

Depresjon som bivirkning av p-piller er vanskelig å vurdere da diagnosekriterier og undersøkelsesmetoder i tidligere studier varierer. Få studier har vært utført på området de siste tiårene og studiene har ofte få deltakere og i tillegg andre svakheter. Et review fra 1999 hevder at de fleste kvinner opplever at p-piller har en positiv effekt på humøret (19). At negative humørforandringer oppleves av noen kvinner, skyldes individuelle predisponerende faktorer som tidligere depresjon og fødselsdepresjon, høy grad av psykisk stress forut for p-pillebruk og lignende. O'Connells placebokontrollerte studier fant heller ingen forskjell i forekomsten av humørbivirkninger mellom placebogruppen og p-pillegruppen (11). En studie fra 2007 viser økt forekomst av depressive symptomer ved p-pillebruk (20). Studien angir at p-pillebrukere hadde flere depressive symptomer målt både subjektivt og objektivt. Studien er liten og beheftet med flere svakheter.

Tidligere studier gir ikke grunnlag for å konkludere at p-pillebruk medfører negative humørforandringer. Tidligere depressive plager av ulik art vil hos noen kvinner medføre en risiko for å oppleve negative humørforandringer ved bruk av p-piller (19). Dette gir en pekepinn om hvor viktig det er med en god anamnese, slik at disse kvinnene identifiseres før oppstart av hormonell prevensjon.

Ingen studier har påvist signifikant vektøkning eller blodtryksstigning ved bruk av p-piller (5, 12, 13, 14, 15). Årsaken til en eventuell vektøkning kan skyldes tilfeldig sammenfallende endringer i livssituasjon og kropp (7). Pubertet og stillesittende skolehverdag kan bidra til vektøkning hos unge jenter, og mange vil feilaktig tillegge denne økningen p-pillene.

5.4.5 Andre bivirkninger

Det ble ikke søkt spesifikt etter studier om bivirkningene soppinfeksjon, svette, energitap og underlivssmerter. Bivirkningene forekom ikke tilfeldig omtalt i vår litteraturgjennomgang. Dette kan tolkes som at fagfeltet ikke har hatt fokus på slike symptomer som bivirkninger. Vi konstaterer at de presenteres som bivirkninger i vår kvalitative gjennomgang av SUSS-henvendelsene, men de er ikke hyppig forekommende. Ser man bort i fra Marvelon og Yasminelle omhandler ca. 10 % av henvendelsene disse symptomene. Dysmenoré og soppinfeksjoner er de hyppigst nevnte. Dette er ikke

nødvendigvis et uttrykk for at plagene forekommer hyppig som bivirkninger av p-piller. Dysmenoré og soppinfeksjon er vanlig og vil av denne grunn også forekomme hos p-pillebrukere. Det kan medføre at kvinnene feilaktig tillegger p-pillene skylden.

Ses bivirkningsgruppene under ett viser studier at kun blødning har tydelig sammenheng med p-pillebruk. For alle andre bivirkninger er resultatene varierende og inkonklusive. SUSS-resultatene støttes av tidligere studier. Det er forskjeller mellom høydose- og lavdosepiller med hensyn til forekomst av blødning. For alle andre bivirkninger finnes ingen åpenbare mønstre. Et viktig moment fra studier er at plager kvinner opplever ved p-pillebruk ofte tillegges p-pillene. Placebokontrollete studier har vist at selve forventningen om en bivirkning er nok til å fremkalle opplevelsen av den (21). Dette åpner for en diskusjon om hvordan kvinner bør informeres om mulige bivirkninger av p-piller og om er mer positiv vinkling er mer hensiktsmessig.

5.5. Prevensjonssvikt

5.5.1 Prevensjonssvikt totalt

Inndelingen av prevensjonssvikt i de to kategoriene “slutte” og “glemme” hadde liten betydning i SUSS-materialet. Det var få henvendelser der “slutte” var nevnt, og prevensjonssvikt forekom primært i form av kategorien “glemme”. Utelates Marvelon var forekomsten av “glemme” 13-21 % for p-pillemerkene. For “slutte” varierte forekomsten mellom 3-7 %. Tallene illustrerer at SUSS-brukerne hyppig glemmer p-piller. På grunn av det lave antallet treff for “slutte” var det lite hensiktsmessig i de videre sammenlikningene å skille mellom ordkategoriene inkludert i prevensjonssvikt, og “slutte” og “glemme” ble vurdert samlet.

I studier som har undersøkt assosiasjonen mellom bivirkninger og prevensjonssvikt har discontinuation vært benyttet som endepunkt. Discontinuation tilsvarer “slutte” i SUSS-materialet. I omtalen av studier avviker derfor innholdet i begrepet prevensjonssvikt noe fra prevensjonssvikt i SUSS-materialet. Studier som omhandler prevensjonssvikt er generelt beheftet med svakheter. Økt oppmerksomhet på effekten av p-piller, og særlig negative effekter, kan medføre at andelen som slutter på p-piller øker. På den andre siden vil økonomisk belønning for studiedeltakelse og jevn oppfølging av deltakere kunne føre til at færre slutter og gi en falsk høy kontinuasjonsrate.

I SUSS-materialet var det ikke mulig å undersøke nærmere når kvinner er mest utsatt for prevensjonssvikt, men dette spørsmålet har vært undersøkt av flere. For kvinner som begynte på p-piller for første gang skjedde halvparten av tilfellene av prevensjonssvikt allerede før andre syklus (5). For kvinner som tidligere hadde brukt p-piller, men byttet til et annet merke, var raten for prevensjonssvikt lik gjennom alle syklusene kvinnene ble fulgt i studien. Andre viser tilsvarende at det

forekommer flere tilfeller av prevensjonssvikt blant kvinner som begynner på p-piller for første gang sammenliknet med kvinner som har byttet p-pillemerke (14). Det hevdes samtidig at halvparten av tilfellene av prevensjonssvikt skjer i løpet av de første tre månedene. Det skilles mellom brukere av høydose- og lavdosepreparater og i løpet av de første seks månedene var det flere kvinner som brukte lavdose p-piller som opplevde prevensjonssvikt enn høydosebrukerne. Etter dette var det ingen forskjell mellom høydose og lavdose.

5.5.2 Prevensjonssvikt og bivirkninger

For å undersøke om det fantes en assosiasjon mellom bivirkninger og prevensjonssvikt i SUSS-materialet, ble kategoriene sammenliknet på ulike måter. Ved å sammenlikne forekomst av samlede bivirkninger og prevensjonssvikt for hvert merke enkeltvis fantes ingen åpenbar assosiasjon. Det framgikk ikke at merker assosiert med høy forekomst av bivirkninger hadde tilsvarende høy forekomst av prevensjonssvikt. Denne manglende sammenhengen kan tolkes som et uttrykk for at opplevelsen av bivirkninger ikke er assosiert med prevensjonssvikt, og at prevensjonssvikt primært skyldes andre årsaker. Mangelen på sammenheng mellom bivirkninger og prevensjonssvikt kan også skyldes svakheter ved SUSS-søket, og muligheten for at en reell sammenheng overses er tilstede.

Flere studier angir at bivirkninger forårsaker prevensjonssvikt. Det hevdes at opplevelsen av bivirkninger hos kvinner som bruker p-piller er assosiert med prevensjonssvikt (22). Videre angis det at bivirkninger er den hyppigste oppgitte grunnen til prevensjonssvikt, dog at sammenhengen ikke er statistisk signifikant (23). Blant kvinner som hadde sluttet på p-piller oppga 29 % at årsaken var misnøye med p-pillene, og for et flertall av disse bunnet misnøyen i opplevde bivirkninger (24). Blødningsforstyrrelser var her ikke inkludert blant bivirkninger, og ble oppgitt som nest hyppigste årsak til prevensjonssvikt. I en sammenlikning av p-pillebruk blant 19-år gamle kvinner i -81, -91 og -01 angis det at mentale bivirkninger med økende hyppighet er årsak til prevensjonssvikt blant kohortene (25). Motsatt er tendensen til at blødninger fører til prevensjonssvikt synkende. Frykt for bivirkninger var en vanlig årsak til prevensjonssvikt i alle kohortene. Den økte betydningen av mentale bivirkninger ses primært som et uttrykk for økt forekomst av stress og angst i samfunnet. Ved å sammenligne kvinner med konsistent p-pillebruk og kvinner med prevensjonssvikt fant en studie at opplevelsen av emosjonelle og seksuelle bivirkninger, særlig forverring av pms og nedsatt libido, var de faktorer som best kunne forutsi prevensjonssvikt (26).

Andre finner at opplevelsen av bivirkninger er en langt mindre viktig årsak til prevensjonssvikt enn tidligere antatt (27). Det hevdes at den viktigste årsaken til prevensjonssvikt er problemer knyttet til tilgjengelighet av prevensjon. Bivirkninger var en sjeldnere oppgitt årsak til prevensjonssvikt.

En studie demonstrerte forskjeller i prevensjonssvikt blant kvinner på høydosepiller og lavdosepiller (15). Prevensjonssvikt på grunn av bivirkninger var 9.8 % blant høydosegruppen sammenliknet med

7,2 % i lavdosegruppen. De hyppigste oppgitte bivirkningene var blødninger, kvalme, vektøkning og hodepine. Likeledes oppgis det at det var en statistisk signifikant forskjell i opplevelsen av bivirkning i form av blødning og påfølgende prevensjonssvikt mellom høydose- og lavdosebrukere (14). Ved å isolere brukere av høydosepiller og lavdosepiller i SUSS-materialet og sammenlikne prevensjonssvikt og samlede bivirkninger, framkom ikke en tydelig sammenheng. I sammenlikningen av høydosebrukere og lavdosebrukere viste resultatene at lavdosebrukere henvender seg hyppigere om blødning enn brukere av høydosepiller. Forskjellen speiles ikke i forekomsten av prevensjonssvikt i de ulike gruppene. Snarere framstår det at brukere av lavdosepreparater med økt forekomst av blødning sjeldnere opplever prevensjonssvikt. Sulak fant i sin studie signifikante forskjeller blant kvinner som bruker høydose og lavdose p-piller vedrørende blødning og tilfredshet med prevensjon (16). Tross forskjellen var forekomsten av prevensjonssvikt sammenliknbar i begge gruppene. SUSS-resultatene kan være et uttrykk for dette.

Mange studier angir en sammenheng mellom bivirkninger og prevensjonssvikt. Resultatene gir ikke klart uttrykk for hvor viktig opplevelsen av bivirkninger er som årsak til prevensjonssvikt. Hvor sterkt faktorene henger sammen, samt i hvilken grad andre faktorer spiller inn, varierer. Sammenhengen mellom bivirkninger og prevensjonssvikt er vanskelig å undersøke, og man må kunne si at det er få gode studier om emnet.

SUSS-resultatene viser ikke klar assosiasjon mellom bivirkninger og prevensjonssvikt. Det er vanskelig å si med sikkerhet hva resultatene i SUSS-materialet representerer. Resultatene kan på den ene siden tolkes som et uttrykk for at bivirkninger ikke er en viktig årsaksfaktor til prevensjonssvikt. Alternativt kan begrensningene i SUSS-søket ha medført at en sammenheng ikke har kommet til syne. Bruken av andre begreper for prevensjonssvikt enn det som benyttes i litteraturen kan òg være en årsak til at SUSS-resultatene ikke viser samme assosiasjon mellom bivirkninger og prevensjonssvikt som tidligere studier.

6.0 Konklusjon

Resultatene fra 2420 SUSS-henvendelser om p-piller viste at blødning var den hyppigst forekommende bivirkningen blant SUSS-brukerne. Ved sammenlikning av høydose- og lavdosepiller fantes en høyere forekomst av blødning i lavdosegruppen. Dette samsvarer med resultater fra tidligere studier. For østrogenbivirkninger var det ikke forskjeller i forekomst i høydose- og lavdosegruppen. Studieresultater er inkonklusive med hensyn til om høydosepiller gir høyere forekomst av østrogenbivirkninger. For andre bivirkninger i enn østrogenbivirkninger og blødning var forekomsten i SUSS-materialet forholdsvis jevn, og det var ingen merker som utmerket seg. I vårt materiale forelå det heller ingen åpenbar assosiasjon mellom bivirkninger og prevensjonssvikt. En sammenheng kan likevel ikke utelukkes. Begrensninger og svakheter ved vårt søk kan ha medført at en slik sammenheng ikke kommer frem. Studier viser at opplevelsen av bivirkninger kan føre til prevensjonssvikt, men sammenhengens styrke varierer og ingen sikre konklusjoner kan trekkes. I slikt henseende føyer SUSS-resultatene seg inn i rekken. Dette er ikke overraskende da p-pillebruk og subjektive opplevelser er vanskelig å kartlegge.

Resultatene viser også at prevensjonssvikt i form av å glemme p-piller er vanlig blant SUSS-brukerne. P-piller setter krav til compliance og hos jenter hvor glemte piller er et gjentakende problem kan det diskuteres om mer langvarige prevensjonsmetoder er indisert, som for eksempel hormonspiral eller p-stav. Placebokontrollerte studier viser at forventninger om bivirkninger er en viktig faktor i opplevelsen av bivirkninger ved p-pillebruk. Dette kan ha betydning for hvordan unge kvinner bør informeres om bivirkninger av p-piller. Vi anser at en positiv men realistisk presentasjon av bivirkninger bør inngå ved forskrivning av p-piller. Leger, jordmødre og helsesøstre har en viktig rolle i å ivareta unge p-pillebrukere og gi tilstrekkelig men tilpasset informasjon om bivirkninger. Dette kan bidra til at prevensjonssvikt og i ytterste konsekvens uønskede graviditeter og svangerskapsavbrudd unngås.

Referanser

1. Rosenberg MJ, Waugh MS, Long S. Unintended pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives. *J Reprod Med.* 1995; 40: 355-60.
2. Forebygging av uønsket svangerskap og abort 2010-2015 – strategier for bedre seksuell helse. Helsedirektoratet, 2010.
3. SUSS. <https://www.suss.no/suss2008/aboutSuss.aspx> (25. 1.2011)
4. Nesheim B-I. Prevensjon. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K et al., red. *Obstetrikk og gynekologi.* Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS, 2010: 348-360.
5. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. *Contraception* 1999; 60: 321-329.
6. Rundskriv I-1/2006. Helse- og omsorgsdepartementet. Forebygging av uønsket svangerskap og abort blant tenåringer- Innføring av fast bidragssats for dekning av utgifter til hormonell prevensjon til unge kvinner i alderen 16 til og med 19 år.
7. Prevensjon. I: Gamnes S, red. *Metodebok 2010, Sex og samfunn, senter for ung seksualitet.* Oslo: 2010: 6-55.
8. Lov om svangerskapsavbrudd. 13.6. Nr. 50 1975.
9. Nesheim B-I. Provosert abort. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K et al., red. *Obstetrikk og gynekologi.* Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS, 2010: 377-380.
10. Rapport om svangerskapsavbrudd for 2009. Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2010.
11. O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception.* 2007; 75: 299-304.
12. Redmond G, Godwin AJ, Olson W et al. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception.* 1999; 60: 81-85.
13. Coney PJ, Washenik K, Langley RGB et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001; 63: 297-302.

14. Åkerlund M, Rødez A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:832-838.
15. Endrikat J, Müller U, Düsterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception* 1997; 55: 131-137.
16. Sulak P, Lippman J, Siu C et al. Clinical comparison of triphasic norgestimate/35 µg ethinyl estradiol and monophasic norethindrone acetate/20 µg ethinyl estradiol. *Contraception* 1995; 59: 161-166.
17. Nappi RE, Albani F, Tonani S et al. Psychosexual well-being in women using oral contraceptives containing drospirenone. *Funct Neurol* 2009; 24: 71-75.
18. Schaffir J. Hormonal contraception and sexual desire: A critical review. *J Sex Marital Ther.* 2006; 32: 305-314.
19. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J affect disord* 2002; 70: 229-240.
20. Kulkarni J. Depression as a side effect of the contraceptive pill. *Expert Opinion on Drug Safety* 2007; 6: 371-374.
21. Grimes DA, Schulz KF. Nonspecific side effects of oral contraceptives: nocebo or noise? *Contraception* 2011; 83: 5-9.
22. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: Risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995; 51: 283-288.
23. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J of Obstet Gynecol* 1998; 179: 577-582.
24. Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception* 2007; 76: 267-272.
25. Lindh I, Blohm F, Andersson-Ellström A et al. Contraceptive use and pregnancy outcome in three generations of Swedish female teenagers from the same urban population. *Contraception* 2009; 80: 163-169.

26. Sanders SA, Graham CA, Bass JL et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001, 64; 51-58.
27. Westhoff CL, Heartwell S, Edwards S et al. Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? *Am J of Obstet Gynecol* 2007; 196: 412e1-412e7.