

Risici/systemiske effekter af hormonel kontraception

Titel

Hormonel kontraception og depression, selvmord og selvmordsforsøg

Forfattere:

Forfattere:

Navn:

Abir Khalil Bchtawi
Bashayir Said Muse Issa

Stilling:

Reservelæge
KBU-læge

Arbejdssted:

Odense Univ.hosp.
Esbjerg Sygehus

Arbejdsgruppens medlemmer i øvrigt:

Navn:

Lars Franch Andersen (*tovholder*)
Lea Ankerstjerne
Malene Mie Caning
Camilla Hartvigsen
Stine Lundgaard Jørgensen
Øjvind Lidegaard (*primær intern reviewer*)
Mette Calundann Noer
Lærke Marijke Nørholk
Kresten Rubeck Petersen

Stilling:

Overlæge, lektor
Introlæge
Reservelæge
Introlæge
Læge i hovedudd.
Overlæge, professor
Læge i hovedudd.
Læge, ph.d.-stud.
Overlæge, lektor

Arbejdssted:

NOH Hillerød
Odense Univ.hosp.
Holbæk Sygehus
Sygehus Lillebælt
Hvidovre Hospital
Rigshospitalet
NOH Hillerød
CAMES, Rigshospitalet
Herlev Hospital

Korrespondance:

Lars Franch Andersen, lars.franch.andersen@regionh.dk (*tovholder*)

Status

Første udkast: September 2019
Diskuteret af Hindsgavl: 06.09. 2019
Korrigeret udkast dato: 27.11.2019
Endelig guideline dato: 17.05.2020
Guideline skal revideres seneste dato: 2022

Externt review:

Guideline gennemgået af overlæge, professor, ph.d. Annamaria Giraldi, Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS), og overlæge, professor, dr.med. Sven O. Skouby (DSOG) forud for plenargennemgang på Hindsgavl-guidelinemødet 2019.

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer:	side 2
Forkortelser:	side 2
Metodologiske udfordringer og definitioner:	side 3
Indledning:	side 3-4
Litteratursøgningsmetode:	side 4
Emneopdelt gennemgang af evidens:	
<i>Hormonelle kontraceptiva og depression</i>	side 5-8
- Medroxyprogesteronacetat	side 5

- Subdermal levonorgestrel/etonogestrel	side 5-6
- LNG-IUD og depression	side 6
- Minipiller og depression	side 6-7
- P-piller og parenterale kombinationspræparater	side 7
- Opsummering	side 7-8
<i>Hormonelle kontraktiva og selvmord/selvordsforsøg</i>	side 8
Referencer:	side 9-11
COI for arbejdsgruppens medlemmer:	Se appendiks 1

Resume af evidens og kliniske rekommandationer:

Resume af evidens	Evidensgrad
Hormonel kontraktion øger generelt risikoen for depression samt førstegangsbrug af antidepressiva. Risikoen er generelt størst for parenterale kontraktiva og for de præparater, som udelukkende indeholder gestagen.	2b
Teenagere i behandling med hormonal kontraktion er i særlig risiko for udvikling af depression samt førstegangsbrug af antidepressiva.	2b
Der er øget risiko for selvmordsforsøg (HR 1,97) og selvmord (HR 3,08) ved brug af hormonal kontraktion sammenholdt med aldrig-brugere.	2b

Kliniske rekommandationer	Styrke
Der bør være øget opmærksomhed hos yngre og sårbare kvinder ¹ i behandling med hormonal kontraktion mht. risikoen for depression, selvmord og/eller selvmordsforsøg.	B
Effektivitet, risikoprofil samt compliance bør være faktorer af betydning for valg af hormonal kontraktion.	✓
Kvinder, som skal påbegynde behandling med hormonelle kontraktiva, bør informeres om mulige psykiske bivirkninger hertil.	✓
Det er god klinisk praksis at indhente anamnesticke oplysninger omkring risikoprofil (<i>psykologiske forhold</i> ¹) før påbegyndelse af behandling med hormonelle kontraktiva. Opfølgning 3-6 mdr. efter behandlingsopstart bør finde sted.	✓

1) Familiær disposition til psykisk sygdom, relevant komorbiditet samt anamnese med psykiske lidelser.

Foreliggende evidens giver et billede af, at særligt unge kvinder er i risiko for udvikling af depression under behandling med hormonal kontraktion (HC); gestagenkomponenten synes at spille en afgørende rolle. Risikoen falder med stigende alder. Kvinder skal forud for behandlingsopstart med HC screenes og orienteres om potentielle bivirkninger, således at disse kan opfanges tidligt. Det er en klinisk vurdering i forbindelse med opstart af behandling, hvorvidt kvinden kan være i risikogruppe.

Forkortelser:

- HC:** Hormonel kontraktion
- OC:** Oral hormonal kontraktion
- COP:** Kombineret oral kontraktion (p-piller)
- LNG-IUD:** Levonorgestrel Intrauterine device
- POP:** Progestin only præparater (mini-piller)
- RR:** Relativ risiko

OR: Odds ratio
HR: Hazard ratio

Metodologiske udfordringer

De omtalte studier i denne del af guidelinen var vanskelige at sammenligne grundet klinisk samt metodologisk heterogenitet. Særligt RCT-studierne var begrænsede af især selektionsbias og et lavt deltagerantal, hvilket kan være en medvirkende årsag til manglende fund af association mellem HC og depression. Studier, som var styrket af god intern samt ekstern validitet, blev vægtet højt i evidensgennemgangen. Rekommandationerne er baseret på de kohortestudier (10,19,23), som netop har taget højde for følgende:

Kvinder i teenagealderen skal være inkluderet i kohorten.

Der er i litteraturen konsensus om, at unge kvinder er de mest sårbare overfor humørpåvirkninger relateret til brug af HC. De studier, som finder en sammenhæng mellem HC og depression, er de, som har de unge kvinder med, og disse studier har også fremført de højeste risikoestimer for depression, selvmord og selvmordsforsøg. Af denne årsag fandt vi nogle af de fremsøgte studier problematiske, da denne vigtige aldersgruppe i studiepopulationen manglede. For at give et overblik over studier indenfor området er disse studier alligevel medtaget og gennemgået i denne guideline; studierne er ikke blevet vægtet i hverken konklusion eller rekommandationer.

Kvinderne skal følges fra opstart af hormonal kontraktion.

For at studierne skal kunne opfange bivirkninger relateret til hormonal kontraktion, er det vigtigt, at kvinderne følges allerede fra opstart af behandling. De kvinder, som har været i behandling med hormonal kontraktion gennem flere år, er almindeligvis de kvinder, som har vist sig at tolerere behandlingen, hvorfor risikoen for relaterede bivirkninger synes mindre. I to af de største kohortestudier indenfor området for hormonal kontraktion og selvmord/selvordsforsøg var kvinderne allerede i en form for hormonal kontraktion ved studiestart. Denne faktor fandt vi begrænsende metodologisk og med risiko for bias i risikoestimer. Af denne årsag er disse studier ikke blevet vægtet i guidelinens rekommandationer.

Fordelagtigt at studierne i deres analyse kan skelne mellem non-users og never-users.

Begrebet **non-user** dækker over kvinder, som ikke er i en aktuel behandling med hormonal kontraktion. Denne gruppe af kvinder kan i teorien indeholde de, som tidligere har været i behandling hermed, men har seponeret denne af en årsag (*former-user*). Risikoen for selektionsbias kan undgås ved, at kontrolgruppen af kvinder er **never-users**. Hypotetisk set har *former-users*, som har seponeret hormonal kontraktion grundet humørpåvirkninger, udvist en form for øget følsomhed, som kan være af betydning for udvikling af depression.

Indledning:

Det er velkendt, at ikke alle kvinder tåler hormonal kontraktion (HC); bivirkninger hertil kan være *humørpåvirkning* og risiko for udvikling af *depression* (1-3). Disse psykiske bivirkninger kan være en medvirkende årsag til afbrydelse af behandlingen. Litteraturen omkring patogenesen bag HC og dets mulige induktion af depression er begrænset. Flere studier påpeger dog, at kønshormonerne progesteron og østrogen (endogene såvel som exogene) inducerer *humørændringer* ved at påvirke transmissionen af neurotransmittere over synapsen i CNS, herunder områder i hjernen, som involverer den kognitive samt emotionelle bearbejdelse (4,5). Gennem de seneste år har der været fremsat hypoteser omkring mulig association mellem

gestagenkomponenten i HC og depression (6,7), samt en mulig association til selvmord eller selvmordsforsøg som led i spekteret af depression (8). Nyere studier har beskrevet øget forekomst af depressionsdiagnoser og forbrug af antidepressiva blandt yngre kvinder (teenagers) i behandling med hormonelle kontracetiva (9,10). Det har dog været omdiskuteret, hvorvidt de psykiske bivirkninger til kontraception skyldes en farmakologisk virkning, eller hvorvidt individuelle neurofysiologiske aspekter er af betydning. Dette blev behandlet i et review fra 2003, og her kunne en farmakologisk sammenhæng ikke underbygges (11).

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 30. 03.19

Databaser der var søgt i: PubMed

Søgetermer: Der var søgt på ”MESH” termer samt i fritekst med nøglebegreber. To søgestrengene var udformet for hhv. *depression* samt *selvmord/selvordsforsøg*. Søgestrengene ses nedenfor.

Tidsperiode: Til maj 2019. Sprogområde: Engelsk

HC og depression: (((("Contraceptives, Oral, Combined"[Mesh] OR "Contraceptive Agents, Female"[Mesh]) OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "Progestins"[Mesh]))) OR (((("Intrauterine Devices"[Mesh]) OR "Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh]) OR "Intrauterine Devices, Copper"[Mesh])) AND ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh] OR "Mood Disorders"[Mesh])

HC og selvmord/selvordsforsøg: (((("Contraceptives, Oral, Combined"[Mesh] OR "Contraceptive Agents, Female"[Mesh]) OR "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh] OR "Progestins"[Mesh]))) OR (((("Intrauterine Devices"[Mesh]) OR "Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh]))) AND "Suicide"[Mesh] AND "Suicide, Attempted"[Mesh]

Ovenstående søgestrengene gav hhv. 479 og 16 hits. Ud fra titel og abstract blev 57 artikler fundet egnet til gennemlæsning og yderligere sortering. De artikler, som afdækker kontraception og forholdsregler hos kvinder med allerede kendt psykisk lidelse, blev ekskluderet, da de lå udenfor emneafgrænsningen. Artikler, hvor primære outcome var *mood changes*, *PMS* samt *post partum depression* blev ligeledes ekskluderet. Kohortestudier, RCT-studier samt reviews blev udvalgt til evidensgennemgang; tværsnitstudier og case-reports blev ekskluderet. Der findes ingen metaanalyser på området, sandsynligvis grundet stor klinisk og metodologisk heterogenitet.

Evidensgradering:

Oxford.

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling: *Er der øget risiko for udvikling af depression blandt kvinder i behandling med hormonelle kontracetiva?*

Population: Fertile kvinder, der benytter kontraception.

Intervention: Hormonel kontraception.

Comparaison: Non-hormonel kontraception (barrieremetoder eller kobber-IUD)

Outcome: Depression (primær), selvmord eller selvmordsforsøg (sekundære)

Gennemgang af evidens:

I et systematisk review fra 2018 af *Worly et al.* (12) blev associationen mellem *progestin only* præparater (POP) og depression undersøgt. Reviewet var af god metodologisk kvalitet og inddrog 26 studier. Fem af studierne var RCT-studier, 10 var kohortestudier og 11 studier var tværsnitstudier. Da vores PICO spørgsmål indirekte blev behandlet igennem dette systematiske review, blev det udvalgt til evidensgennemgang. Flere artikler, som var fremsøgt via søgestreng, var

inkluderet i dette review. Fremsøgte studier af god metodologisk kvalitet, men som ikke var medinddraget i reviewet, bliver behandlet særskilt.

Hormonelle kontraktiva og depression

Medroxyprogesteronacetat og depression

Fire kohortestudier (13-16) har undersøgt associationen mellem parenteral depotbehandling med *medroxyprogesteronacetat* og depression; to af studierne havde ikke en kontrolgruppe til sammenligning (13,14). Information omkring depression blev indhentet via validerede depressionsskalaer. Overordnet fandt studierne ikke øget forekomst af depression ved brug af *medroxyprogesteronacetat*. I et af studierne rapporterede kvinderne højere depressionsscorer ved behandlings-ophør; studiet fremhævede dog, at kvinderne allerede havde højere depressionsscore inden opstart af behandlingen (13). Alle fire kohortestudier havde teenagekvinder inkluderet i kohorten, og alle på nær et studie (16) fulgte kvinderne fra opstart af HC. Studierne var begrænset af recall-bias, manglende kontrolgrupper (13,14), lille studiepopulation samt højt frafald af deltagerne (21-42 %).

Et kohortestudie af *Civic et al.* (17) fandt øget forekomst af depressive symptomer hos kvinder i behandling med *medroxyprogesteronacetat* sammenholdt med kvinder, som ikke var i behandling hermed (OR= 1.44; 95% CI 1.00–2.07). Kvinderne blev fulgt igennem tre år, og var interviewet vha. spørgeskemaer hver 6. måned. Studiet fandt ligeledes, at risikoen for depressive symptomer var øget hos kvinder, som ophørte behandling med *medroxyprogesteronacetat* (OR=1.60; 95% CI 1.03–2.48). Begrænsninger ved studiet var kohortestørrelsen samt eksklusion af kvinder <18 år, hvilket udgør risiko for selektionsbias samt underestimering af mulig årsagssammenhæng.

Subdermal levonorgestrel/etonogestrel og depression

I et kohortestudie blev 910 kvinder i behandling med subdermal levonorgestrel fulgt gennem to år; depressionstendens blev evalueret gennem validerede depressionsskalaer ved opstart af subdermal levonorgestrel-behandling samt efter 6 og 24 måneder (18). Brugere af subdermal levonorgestrel havde signifikant højere gennemsnitsdepressionsscore efter to års behandling. Kvinder, som fortsatte behandling med subdermal levonorgestrel, rapporterede inden opstart færre depressive symptomer sammenholdt med kvinder, som ophørte eller ingen follow-up havde. Studiet fremhævede, at utilfredshed med behandlingen var en prædiktor for depression. Selvom studiet inddrog kvinder mellem 15-45 år og disse blev fulgt fra opstart af behandlingen, synes studieresultaterne behæftet med en vis usikkerhed; studiet var begrænset af høj drop-out, risiko for recall-bias samt manglende kontrolgruppe.

Yderligere fem studier i det systematiske review af *Worly et al.* (12) havde undersøgt forekomst af depression under behandling med subdermal levonorgestrel og fandt ingen association. Ovenstående studieresultaters kliniske betydning synes begrænset, da subdermal levonorgestrel ikke markedsføres i Danmark.

I et registerbaseret kohortestudie med en population på 1.061.997 blev risikoen for depression og brug af antidepressiva undersøgt blandt kvinder, som anvendte HC (10). Studiet rapporterede en RR på 2,7 (95% CI; 2.45-2.87) for *førstegangsbbrug* af antidepressiva blandt kvinder i behandling med *medroxyprogesteronacetat*, mens kvinder i behandling med subdermal etonogestrel (den aktive metabolit af desogestrel) (p-stav) havde en RR på 2.1 (95% CI, 2.01-2.24) sammenholdt med intet brug. Af særlige styrker ved studiet kan nævnes kohortestørrelsen, follow-up fra behandlingsopstart, ingen drop-out, ingen risiko for recall-bias samt, at alle kvinder helt ned til 15 års-alderen var inkluderet. Studiet er endvidere det eneste indenfor området, som i analysen skelner mellem *ikke-brugere* af HC (denne gruppe inkluderer tidligere brugere) samt *aldrig-brugere* af HC. I et lignende

skandinavisk kohortestudie af *Zettermark et al.* med samme metodologiske kvalitet, blev 815.622 svenske kvinder fulgt igennem et år. Studiet rapporterede en OR på 1.46 (95% CI; 1.38-1.55) for førstegangsbrug af psykofarmaka, som fællesestimat for brugere af subdermal etonogestrel, LNG-IUD samt medroxyprogesteronacetat (19). Det bør understreges, at psykofarmaka dækker over præparater, som også udskrives til behandling af andre tilstande end depression; ligeledes med antidepressiva. Ovenstående to kohortestudier (10,19) er de eneste i litteraturgennemgangen, som har undersøgt det i Danmark markedsførte præparat subdermal etonogestrel.

LNG-IUD og depression

Det systematiske review af *Worly et al.* omfattede fem studier, der undersøgte sammenhængen mellem gestagenspiral (LNG-IUD) og depression; to kohortestudier, to RCT-studier samt et tværsnitsstudie (12). I tre af studierne var populationen kvinder med menoragi; 1 RCT-, 1 kohorte- og 1 tværsnitsstudie. Da tværsnitsstudiet naturligvis er begrænset ved selve studiedesignet, omtales dette ikke yderligere. I RCT-studiet fra 2007 blev 236 finske kvinder ml. 35-49 år randomiseret til LNG-IUD eller hysterektomi og evalueret 6 mdr. efter behandlingsstart. I kohortestudiet fra 2014 blev 120 kvinder i behandling med LNG-IUD fulgt gennem 6 mdr. Begge studier anvendte validerede depressionsskalaer. Studierne fandt ingen statistisk signifikant forskel i depressionsscore blandt brugere af LNG-IUD. For begge studier gjaldt det, at indikationen for LNG-IUD var menoragi; ydermere blev kvinder <35 år samt nullipara ekskluderet i RCT-studiet. Målpopulationen var således stærkt selekteret og indebærer risiko for bias. Follow-up i studierne var begrænset til 6 mdr., og kohortestudiet var foruden populationen på kun 120 kvinder begrænset af manglende kontrolgruppe.

I et dobbelt-blindet RCT-studie fra 1982 med followup på 12 mdr. blev selvrapporerede data omkring depression blandt 483 kvinder evalueret, som enten modtog LNG-IUD (to forskellige styrker) eller kobber-IUD; studiet fandt ingen forskel i depressionsscore grupperne imellem. Studiet var styrket af varighed af follow-up samt det dobbeltblindede studiedesign, men betydeligt begrænset af risiko for selektionsbias samt eksklusion af kvinder yngre end 18 år.

I det tidligere omtalte kohortestudie af *Skovlund et al.* (10), fandt man en statistisk signifikant øget RR for depression og brug af antidepressiva blandt kvinder som anvendte LNG-IUD på hhv. 1,4 (95% CI, 1.22-1.50) og 1.4 (95% CI, 1.31-1.42) sammenholdt med kvinder, som ikke var i behandling med HC (*ikke-brugere*). Risikoestimerne for førstegangsbrug af antidepressiva steg yderligere, når referencegruppen blev ændret til *aldrig-brugere* af LNG-IUD, for aldersgruppen 15-19 år (RR=4.0 (95% CI, 3.17-4.93)) og for aldersgruppen 15-34 år (RR=1.9 (95% CI, 1.80-1.96)). I kohortestudiet af *Zettermark et al.* fandt man et lignende risikoestimat (OR= 1,46 (95% CI, 1.38-1.55)) med en reference af *ikke-brugere* af LNG-IUD. Risikoestimatet var her et samlet for såvel subdermal etonogestrel, LNG-IUD samt medroxyprogesteronacetat; associationen var stærkest for kvinder i teenagealderen (19).

Minipiller og depression

I et RCT-studie blev 150 kvinder randomiseret til p-piller, minipiller eller placebo (20). Primære outcome var velvære og seksualitet. Kvinderne blev fulgt i 4 mdr. og information omkring depression blev indhentet vha. validerede depressionsskalaer. Studiet fandt et statistisk signifikant fald i *gennemsnitsdepressionsscore* blandt kvinder, som anvendte minipiller sammenholdt med gruppen af placebo og p-piller. Studiets værdi findes stærkt begrænset af den korte follow-up tid, det lille deltagerantal samt risiko for *healthy user bias*.

Skovlund *et al.* (10) rapporterede en øget risiko for depression blandt kvinder i behandling med alle *orale progestin only* præparater med en RR på 1.2 (1.04-1.31). Risikoen for depression var størst for yngre kvinder, og dette var gennemgående i studiet uanset type af HC. Når referencegruppen blev ændret til *aldrig-brugere* steg risikoestimerne yderligere; for aldersgruppen 15-19 år (RR=2.8; 95% CI, 2.49-3.15) og for aldersgruppen 15-34 år (RR=1.8; 95% CI, 1.74-1.91). Den absolutte risiko for førstegangsbrug af antidepressiva var på 2.2 % i aldersgruppen 15-19 år og 15-34 år. I kohortestudiet af Zettermark *et al.* (19) fandt man en øget risiko på 28% for *førstegangsbrug* af psykofarmaka hos kvinder i behandling med minipiller (OR=1.28; 95% CI, 1.24-1.33) uanset aldersgruppe.

P-piller samt parenterale kombinationspræparater og depression:

I to dobbeltblindede RCT-studier med en follow-up på 3 mdr. fandt man ingen statistisk signifikant forskel blandt brugere af kombineret oral hormonel kontraktion og placebo, hvad angår depressive symptomer (21,22). Studierne var på trods af studiedesign stærkt begrænset af den korte opfølgning på 3 måneder, eksklusion af kvinder <18 år (21) samt et deltagerantal i det ene studie på kun 76 kvinder (22). Ydermere skal nævnes risiko for selektionsbias (*healthy user bias*), da det må formodes, at kvinder, som tidligere havde haft dårlig erfaring med HC, ikke ville deltage i studiet.

I studiet af Zettermark *et al.* var p-pillebrug associeret til brug af psykofarmaka med en OR på 1.29 (95% 1.26-1.33) sammenholdt med intet forbrug (19). Skovlund *et al.* (10) fandt, at kvinder i behandling med p-piller havde en lettere øget RR for depression i forhold til *ikke-brugere* af HC, med en RR på 1,1 (95% CI, 1.08-1.14) for alle p-pilletter. Risikoen for *førstegangsbrug* af antidepressiva i denne gruppe af kvinder var næsten den samme for alle p-pilletter (RR 1.2; 95% CI, 1.22-1.25). Når referencegruppen blev ændret til *aldrig-brugere* af HC, havde kvinderne i aldersgrupperne 15-19 år samt 15-34 år en RR for førstegangsbrug af antidepressiva på hhv. 2.2 (95% CI, 2.18-2.31) og 1.7 (95% CI, 1.66-1.71). Den absolutte risiko for førstegangsbrug af antidepressiva hos kvinder i behandling med p-piller var på hhv. 1.8% og 2.0% hos aldersgruppen 15-19 år og 15-34 år.

Skovlund *et al.* (10) fandt højere risikoestimer for udvikling af depression ved brug af parenterale kombinationspræparater: p-vaginalring (ethinylestradiol, etonogestrel) 1.6 (95% CI, 1.45-1.77) og p-plaster (ethinylestradiol, norelgestromin) 1.7 (95% CI, 1.34-2.23). Referencegruppen for disse risikoestimer var *ikke-brugere*; risikoestimerne var højere, når referencegruppen blev ændret til *aldrig-brugere*. Zettermark *et al.* (19) rapporterede lignende estimer for parenteral kontraktion; p-vaginalring OR 1.57 (95% CI, 1.45-1.67); referencegruppen var *ikke-brugere*. I begge kohortestudier blev de højeste risici rapporteret for teenagere, og risikoen for depression var faldende med stigende alder.

Opsummering af HC og depressionsafsnittet:

De fleste af de foreliggende studier indenfor området var præget af metodologisk heterogenitet; konsekvenserne heraf er gennemgået i afsnittet “metodologiske udfordringer” side 3.

Nogle af de studier, som havde anvendt validerede depressionsskalaer som et mål for udvikling af depression konkluderede, at risikoen for udvikling af depression var øget hos de, som ophørte med HC. Desuden fremhævede disse studier, at kvinderne allerede ved opstart af HC rapporterede højere depressionsscore. Det kan derfor ikke udelukkes, at denne gruppe var en selekteret gruppe af kvinder, som var mere psykisk sårbar og dermed mere følsomme overfor bivirkningerne af HC.

Risikoen for udvikling af depression fandtes særligt øget hos yngre kvinder (teenagere) og de første 3-6 måneder efter opstart af HC. Generelt set var alle HC associeret til udvikling af depression; højeste risici blev fremført for gestagen only samt parenterale præparater. I klinikken anvendes de parenterale præparater oftere hos kvinder med sociale udfordringer samt med dårlig compliance, hvorfor risikoen for "healthy user bias" ikke kan negligeres. Det er derfor vigtigt at tage højde for de konkurrerende faktorer såsom menarche, seksuel debut, familiær disposition og komorbiditeter, da disse faktorer kan have en betydning for humørsvingninger samt udvikling for depression.

Hormonelle kontraktiva og selvmord samt selvmordsforsøg

I et andet kohortestudie af *Skovlund et al.* (23) blev *brugere* af HC defineret som kvinder med et *aktuelt* forbrug eller kvinder, som var ophørt med brug indenfor de seneste 6 måneder. Denne kohorte af kvinder havde øget risiko for selvmordsforsøg (HR 1,97; 95% CI=1.85–2.10) og selvmord (HR 3,08; 95% CI=1.34–7.08) sammenholdt med kvinder, som *aldrig* havde anvendt HC. Risikoen for første selvmordsforsøg var større blandt kvinder, som *tidligere* havde anvendt HC (kvinder som ophørte med HC > 6 mdr.) sammenholdt med *aldrig-brugere* (HR 3.40; 95% CI=3.11-3.71). Risikoen for selvmordsforsøg for gruppen i behandling med minipiller blev estimeret til 2.29 (95% CI=1.77–2.95) og 1.91 (95% CI=1.79–2.03) for gruppen i behandling med p-piller, sammenlignet med kontrolgruppen af *aldrig-brugere*. Estimerne for risikoen for selvmordsforsøg var højest for brugere af vaginalring og p-plaster, hhv. OR 2.58 (2.06, 3.22) og 3.28 (2.08, 5.16). De absolutte risici for selvmordsforsøg og selvmord er på hhv. 0,8 per 1000 brugere af HC per år og 0,42 per 10 000 brugere af HC per år. Ovenstående betyder, at der per 1 million brugere af HC forekommer 2.400 selvmordsforsøg og 42 selvmord per år.

To andre kohortestudier havde også undersøgt associationen mellem HC, selvmord eller selvmordsforsøg (24, 25). *Vessey et al.* (24), fulgte 16.778 kvinder i aldersgruppen 25-29 år mellem 1968-1974. Information var selvrapporateret ved hvert konsultationsbesøg, og kvinderne anvendte enten IUD, pessar eller HC som prævention. Studiet fandt, at incidensen af selvmordsforsøg kun var 40% blandt kvinder, som anvendte pessar (IR: 0.23) sammenlignet med kvinder, som anvendte IUD (non-hormonel) eller oral HC (IR: 0.56;0.58). De anvendte HC i studiet markedsføres ikke længere i samme hormonelle sammensætning; det er dog bemærkelsesværdigt, at det netop var gruppen af HC som havde den højeste incidens af selvmordsforsøg.

I kohortestudiet af *Keyes et al.* fra 2012 med 6.654 kvinder, var HC ikke associeret til øget risiko for selvmordsforsøg (OR 0.37 95% CI; 0.14, 0.95) sammenholdt med kontrolgruppen af kvinder, som anvendte de mindst effektive former for kontraktiva midler (periodisk abstinens, spermicid) eller slet ikke anvendte kontraktiva (25).

Generelt galdt det for ovenstående to kohortestudier, at alene kvinder >25 år blev inkluderet, hvilket kan medføre en undervurdering af en mulig sammenhæng mellem HC og risiko for selvmord, da de mest sårbare kvinder (teenagere) ekskluderes. Dette begrænser studierne validitet, da flere studier tidligere har fremhævet, at risikoen for udvikling af depression var størst hos teenagere, især i de første måneder efter opstart af HC, og at ophør af HC kan skyldes humørpåvirkninger.

Referenceliste:

1. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016 Oct;21(5):347-55. doi: 10.1080/13625187.2016.1217327. Epub 2016 Aug 15. Review. PubMed PMID: 27636867.
2. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord*. 2002 Aug;70(3):229-40. Review. PubMed PMID: 12128235.
3. Slap GB. Oral contraceptives and depression: impact, prevalence and cause. *J Adolesc Health Care*. 1981 Sep;2(1):53-64. Review. PubMed PMID: 7037718.
4. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:28-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.025. Epub 2014 Aug 13. Review. PubMed [citation] PMID: 25222701
5. Porcu P, Serra M, Concas A. The brain as a target of hormonal contraceptives: Evidence from animal studies. *Front Neuroendocrinol*. 2019 Oct;55:100799. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100799. Epub 2019 Oct 12. Review. PubMed [citation] PMID: 31614151
6. Svendal G, Berk M, Pasco JA, Jacka FN, Lund A, Williams LJ. The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women. *J Affect Disord*. 2012 Sep;140(1):92-6. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.030. Epub 2012 Apr 25. PubMed PMID: 22537684.
7. Smith K, Nayyar S, Rana T, Archibong AE, Looney KR, Nayyar T. Do Progestin-Only Contraceptives Contribute to the Risk of Developing Depression as Implied by Beta-Arrestin 1 Levels in Leukocytes? A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sep 9;15(9). pii: E1966. doi: 10.3390/ijerph15091966. PubMed PMID: 30205587; PubMed Central PMCID: PMC6163405.
8. Jung SJ, Cho SMJ, Kim HC. Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: Results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2016). *J Affect Disord*. 2019 Jan 15;243:8-15. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.004. Epub 2018 Sep 7. PubMed PMID: 30219691.
9. Lindberg M, Foldemo A, Josefsson A, Wiréhn AB. Differences in prescription rates and odds ratios of antidepressant drugs in relation to individual hormonal contraceptives: a nationwide population-based study with age-specific analyses. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Apr;17(2):106-18. doi: 10.3109/13625187.2012.658925. Epub 2012 Mar 4. PubMed PMID: 22385398.
10. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1154-1162. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):764. PubMed PMID: 27680324.

11. Robinson SA, Dowell M, Pedulla D, McCauley L. Do the emotional side-effects of hormonal contraceptives come from pharmacologic or psychological mechanisms? *Med Hypotheses*. 2004;63(2):268-73. Review. PubMed PMID: 15236788.
12. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018 Jun;97(6):478-489. doi: 10.1016/j.contraception.2018.01.010. Epub 2018 Feb 26. Review. PubMed PMID: 29496297.
13. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, Cushman L, Davidson A, Rulin M, Heartwell S. Depressive symptoms and Depo-Provera. *Contraception*. 1998 Apr;57(4):237-40. PubMed PMID: 9649914.
14. Westhoff C, Wieland D, Tiezzi L. Depression in users of depo-medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 1995 Jun;51(6):351-4. PubMed PMID: 7554975.
15. Berenson AB, Odom SD, Breitkopf CR, Rahman M. Physiologic and psychologic symptoms associated with use of injectable contraception and 20 microg oral contraceptive pills. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct;199(4):351.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.048. Epub 2008 Jul 3. PubMed PMID: 18599013; PubMed Central PMCID: PMC3558973.
16. Gupta N, O'Brien R, Jacobsen LJ, Davis A, Zuckerman A, Supran S, Kulig J. Mood changes in adolescents using depot-medroxyprogesterone acetate for contraception: a prospective study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2001 May;14(2):71-6. PubMed PMID: 11479103.
17. Civic D, Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, Yoshida CK, Ott SM, Barlow WE. Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2000 Jun;61(6):385-90. PubMed PMID: 10958882.
18. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, Cushman L, Rulin M, Heartwell S, Davidson A. Depressive symptoms and Norplant contraceptive implants. *Contraception*. 1998 Apr;57(4):241-5. PubMed PMID: 9649915.
19. Zettermark S, Perez Vicente R, Merlo J. Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescent girls but not in adults: A pharmacoepidemiological study on 800 000 Swedish women. *PLoS One*. 2018 Mar 22;13(3):e0194773. doi: 10.1371/journal.pone.0194773. eCollection 2018. PubMed PMID: 29566064; PubMed Central PMCID: PMC5864056.
20. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley TM. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, twocentre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception*. 1995 Dec;52(6):363-9. PubMed PMID: 8749600.
21. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, Blomberg L, Labrie F, von Schoultz B, Johannesson M, Hirschberg AL. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2017 May;107(5):1238-1245. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.120. Epub 2017 Apr 19. PubMed PMID: 28433366.

22. O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception*. 2007 Apr;75(4):299-304. Epub 2007 Feb 26. PubMed PMID: 17362710.
23. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1;175(4):336-342. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060616. Epub 2017 Nov 17. PubMed PMID: 29145752.
24. Vessey MP, McPherson K, Lawless M, Yeates D. Oral contraception and serious psychiatric illness: absence of an association. *Br J Psychiatry*. 1985 Jan;146:45-9. PubMed PMID: 3978343.
25. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C, Heim CM, Haloossim M, Walsh K, Koenen K. Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms: a national study of sexually active women in the United States. *Am J Epidemiol*. 2013 Nov 1;178(9):1378-88. doi: 10.1093/aje/kwt188. Epub 2013 Sep 15. PubMed PMID: 24043440; PubMed Central PMCID: PMC3888252.
-

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Bashayir Said Muse Issa	Dato 18-12-19
1.2	Arbejdsplads	Lægerne Havnegade 39B, Esbjerg	
1.3	Post / udvalg		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Abir Khalil Bchtawi	Dato 18-12-19
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk Obstetrisk afdeling, OUH	
1.3	Post / udvalg		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>