

Hormonel antikonception og risiko for psykiske bivirkninger – et litteraturstudie.



Opgave skrevet af Carina Martin og Ingrid Moen Høgsholt

Hold: FT64

Vejleder: Annemette Bondo Lind

Indholdsfortegnelse

Introduktion	2
Kønshormoners påvirkning af humør	2
Depression	3
Klinisk relevans	3
Forskningsspørgsmål	4
Metode	4
Litteratursøgning	4
Inklusions- og eksklusionskriterier	4
Selektion af artikler	5
Resultater	7
Tabel 1. Oversigt over inkluderende studier.	7
Population heterogeneity in associations between hormonal contraception and antidepressant use in Sweden: a prospective cohort study applying intersectional multilevel analysis of individual heterogeneity and discriminatory accuracy (MAIHDA) (Zettermark et al., 2021)	9
Association of Hormonal Contraception With depression. (Skovlund et al., 2016)	10
A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Zethraeus et al., 2017)	12
Ciarcia et al.: Oral contraceptives and the risk of psychiatric side effects: a review (Ciarcia & Huckins, 2024)	13
Bchtawi et al, 2020: Hormonel kontraception, depression og selvmord. (Bchtawi, 2020)	15
Hormonal Contraception and Depression: Updates Evidence and Implications in Clinical Practice (Fruzzetti & Fidicicchi, 2020b)	16
Symptoms of mental disorders and oral contraception use: A systematic review and meta-analysis (Kraft et al., 2024)	18
Diskussion	20
Randomiserede studier	20
Observationelle studier	20
Styrker og svagheder ved vores forskningsprojekt	20
Forslag til fremtidig forskning	21
Kliniske implikationer	22
Konklusion	22
Referenceliste	23
Bilag 1. Anbefalinger til almen praksis ved opstart af hormonel kontraception	26
Bilag 2. Frase: Opstart af hormonel prævention	28
Bilag 3. Frase: 3 måneders kontrol efter opstart hormonel prævention	29

Introduktion

Hormonel kontrasektion kom første gang på markedet i form af p-piller i 1960'erne, og blev hurtigt et feministisk symbol på seksuel frihed (*p-pillens historie*, u.å.). Der er sket en betydelig udvikling på området, og i dag findes der et bredt udvalg af hormonelle præventionsformer, herunder mini-piller, p-ring, p-plaster, p-stav og hormonspiral. Hormonel kontrasektion bliver ikke længere alene udskrevet under indikationen prævention, men benyttes også i behandling af lidelser som PCOS, endometriose, dysmenore, meno- og metroragi. En del kvinder ønsker også at benytte sig af f.eks. p-piller, for at kunne have kontrol over, hvornår de har menstruationsblødning, da p-piller muliggør udskydelse af blødning.

Alene gruppen af orale kontrceptiva bruges af 150 millioner mennesker dagligt verden over (Ciarcia & Huckins, 2024). Taget i betragtning af den høje andel af brugere af hormonal kontrasektion, burde man antage, at de dertil hørende bivirkninger er velundersøgte og veldokumenterede. Imidlertid har især p-piller og hormonspiral i de senere år været genstand for kritik på grund af mistanke om en højere forekomst af påvirkning af humør og udvikling af depression, end tidligere antaget. Faktum er, at psykiske bivirkninger er den hyppigste årsag til at kvinder ophører med brug af hormonal kontrasektion, især de orale kontrceptiva (Ciarcia & Huckins, 2024).

Kønshormoners påvirkning af humør

Det er beskrevet flere psykiske gener hos kvinder relateret til puberteten, bestemte perioder af menstruationscyklus og overgangsalder, hvor kvinder gennemgår store hormonelle fluktuationer. Forskning viser, at ændringer i både endogene og eksogene niveauer af kønshormoner kan påvirke neurotransmitteraktiviteten i specifikke hjerneregioner, som er forbundet med regulering af emotioner (Bchtawi, 2020), og man har derfor grund til at tro, at kønshormoner spiller en rolle i patofysiologien i psykiske sygdomme. For at forstå, hvordan hormonal kontrasektion farmakologisk påvirker kvindekroppen, er det vigtigt at være bekendt med, at de aktive hormoner i p-piller, p-ring og p-plaster består af syntetisk fremstillet østrogen og progesteron, mens hormonspiralen, p-stav og mini-piller udelukkende indeholder syntetisk progesteron.

Studier har vist, at et højt østrogenniveau har antidepressiv effekt og har en positiv effekt på humøret. Selvom hormonal kontrasektion, som f.eks. p piller, indeholder østrogen og man kunne tro, at østrogen niveauet derfor burde stige, har det en betydning, om hormonet bliver tilført syntetisk (exogent) eller dannes i kroppen (endogent). Forskning viser nemlig, at kvinders østrogenniveau nedsættes under behandling med hormonal kontrasektion (Fruzzetti & Fidicicchi, 2020a).

Det samme er gældende for hormonet progesteron. Endogent produceret progesteron, omdannes via kemiske processer til forskellige delprodukter, som igen virker som neurotransmittere i hjernen. I sidste ende har naturligt fremstillet progesteron en antidepressiv effekt. Lenorvogesterol er et kunstigt progesteron derivat som findes i en af de hyppigst brugte p piller "femicept" samt i hormonspiralen

”mirena”. Lenorvogesterol kan ikke omdannes til det samme slutprodukt som det naturligt producerede progesteron kan, og har dermed ikke en antidepressiv effekt. Faktisk er det vist, at behandling med netop disse progesteronderivater medfører nedsat omdannelse af det naturlige progesteron og dermed sandsynligvis fjerner den beskyttende antidepressive effekt som det naturlige progesteron har.

Depression

Livstidsprævalensen for depression er omkring dobbelt så høj hos kvinder i forhold til mænd, og flere forskere har foreslået, at en af årsagerne hertil kan være de kvindelige kønshormoners (østrogen og progesteron) påvirkning af humøret (Buggio et al., 2022). Kliniske studier har foreslået, at ændringer i østrogenniveauer kan trigge depressive episoder hos kvinder, som er i risiko for depression (Fruzzetti & Fidecicchi, 2020).

I Danmark definerer vi en depression som “[...]sygeligt nedsat stemningsleje i form af kernesymptomerne nedtrykthed og nedsat lyst eller interesse og/eller nedsat energi samt ledsagesymptomer i form af selvforringende kognition og søvn- og appetitforstyrrelser.” (citat fra *Lægehåndbogen-depression*, u.å.). Tilstanden skal have stået på i minimum 2 uger og må ikke kunne forklares af anden organisk årsag. Det er vigtigt at forstå, at depression ikke kan forklares ud fra en enkelt model eller isolerede faktorer. Tværtimod er depression en kompleks, multifaktoriel sygdom, hvor individuelle og genetiske dispositioner kan spille en betydelig rolle.

Klinisk relevans

I den kliniske hverdag står vi som praktiserende læger overfor en vigtig opgave, når vi skal rådgive kvinder, der ønsker at starte op i hormonel prævention, eller kvinder der oplever bivirkninger. Vores oplevelse er, at flere og flere kvinder er bekymret for de potentielle psykiske bivirkninger, der kan opstå.

En særlig sårbar patientgruppe, som vi ofte møder i almen praksis, er unge kvinder i alderen 14-20 år, der ønsker at starte på prævention. For den praktiserende læge kan det være udfordrende at rådgive denne gruppe om psykiske bivirkninger og valg af præventionsmiddel. Mange unge kvinder er ikke bevidste om, hvorvidt de har en sårbarhed for udvikling af depression eller symptomer som tristhed og energiløshed, da deres begrænsede livserfaring gør det vanskeligt for dem at genkende eller forudsige en tendens til psykiske reaktioner på den biokemiske påvirkning fra p-piller og andre hormonelle præventionsmidler. Undersøgelser viser desuden også, at unges mentale trivsel er under pres (*Sundhedsstyrelsen og unges sundhed*, u.å.), og samtidig gennemgår kvinder i denne aldersgruppe betydelige hormonelle forandringer som led i den naturlige modningsproces. Forskning peger også på, at visse områder af hjernen er særligt følsomme over for hormonelle påvirkninger under puberteten (Fruzzetti & Fidecicchi, 2020).

Forskningsspørgsmål

Denne opgave er et litteraturstudie, hvor vi vil gennemgå den nyeste evidens omkring risiko for negativ humørpåvirkning og depression hos brugere af p-piller og hormonspiral. Formålet med opgaven er at opnå en bedre viden på området med henblik på at kunne tilbyde bedst mulig rådgivning og opfølgning af denne patientgruppe. Derfor lyder vores forskningsspørgsmål:

Hvad er evidensen for, at p-piller og hormonspiral kan give bivirkninger i form af negativ humørpåvirkning og depressive symptomer?

Hvordan kan vi som praktiserende læger rådgive kvinder bedst muligt i forhold til valg af prævention, og hvordan skal disse kvinder følges for at få en sikker og optimal behandling i almen praksis?

Metode

Denne opgave er baseret på videnskabelig litteratur, som er fundet via en systematisk litteratursøgning i databasen PubMed.

Litteratursøgning

Forud for vores litteratursøgning gennemgik vi referencelisten til en relevant guideline indenfor vores forskningsspørgsmål fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (Bchtawi, 2020) for at finde inspiration til sammensætninger af søgeord og mesh-terms. Vi gjorde flere forsøg på sammensætninger af søgeord og mesh-terms, men grundet mange hits og begrænset tid til at skrive opgaven, endte vi med at simplificere søgningen til følgende søgestreng: "female contraception OR hormonal contraception AND mood disorders". Vores litteratursøgning blev foretaget i Pubmed den 7. november 2024 og gav i alt 63 artikler.

Inklusions- og eksklusionskriterier

Vi har valgt at fokusere på den nyeste litteratur på området, og har taget udgangspunkt i artikler udgivet de sidste 5 år. Vi har inkluderet studier skrevet på enten dansk eller engelsk og har specifikt udvalgt artikler, der undersøger sammenhængen mellem brug af hormonspiral og p-piller og deres påvirkning af humøret med fokus på risiko for depression. For at sikre, at forfatterne af denne opgave fik træning i fortolkning af forskningsresultater, valgte vi at inkludere mindst en meta-analyse og minimum et originalt studie. Studier, der primært omhandlede andre former for hormonal prævention, såsom mini-piller, p-plaster, p-ring og p-stav, blev ekskluderet. Tilsvarende blev forskning, der primært undersøgte risikoen for andre typer af psykiske lidelser, også frasorteret. Vi valgte at ekskludere case-reports grundet den lave grad af evidens i denne type litteratur. Se venligst boks 1 og boks 2 for overblik over inklusions- og eksklusionskriterier.

Boks 1:

Inklusionskriterier:

- Artikler udgivet i perioden 2019-2024
- Litteratur skrevet på engelsk eller dansk
- Studier som undersøger sammenhængen mellem p-piller og hormonspiral og deres påvirkning af humøret med risiko for depression.
- Mindst en meta-analyse.
- Mindst en originalt studie.

Boks 2:

Eksklusionskriterier:

- Studier der undersøger hormonbehandlings påvirkning af andre psykiske lidelser, f.eks. angst, postpartum depression og premenstruelt syndrom.
- Andre hormonelle præventionstyper end p-piller og hormonspiral.
- Case-reports.

Selektion af artikler

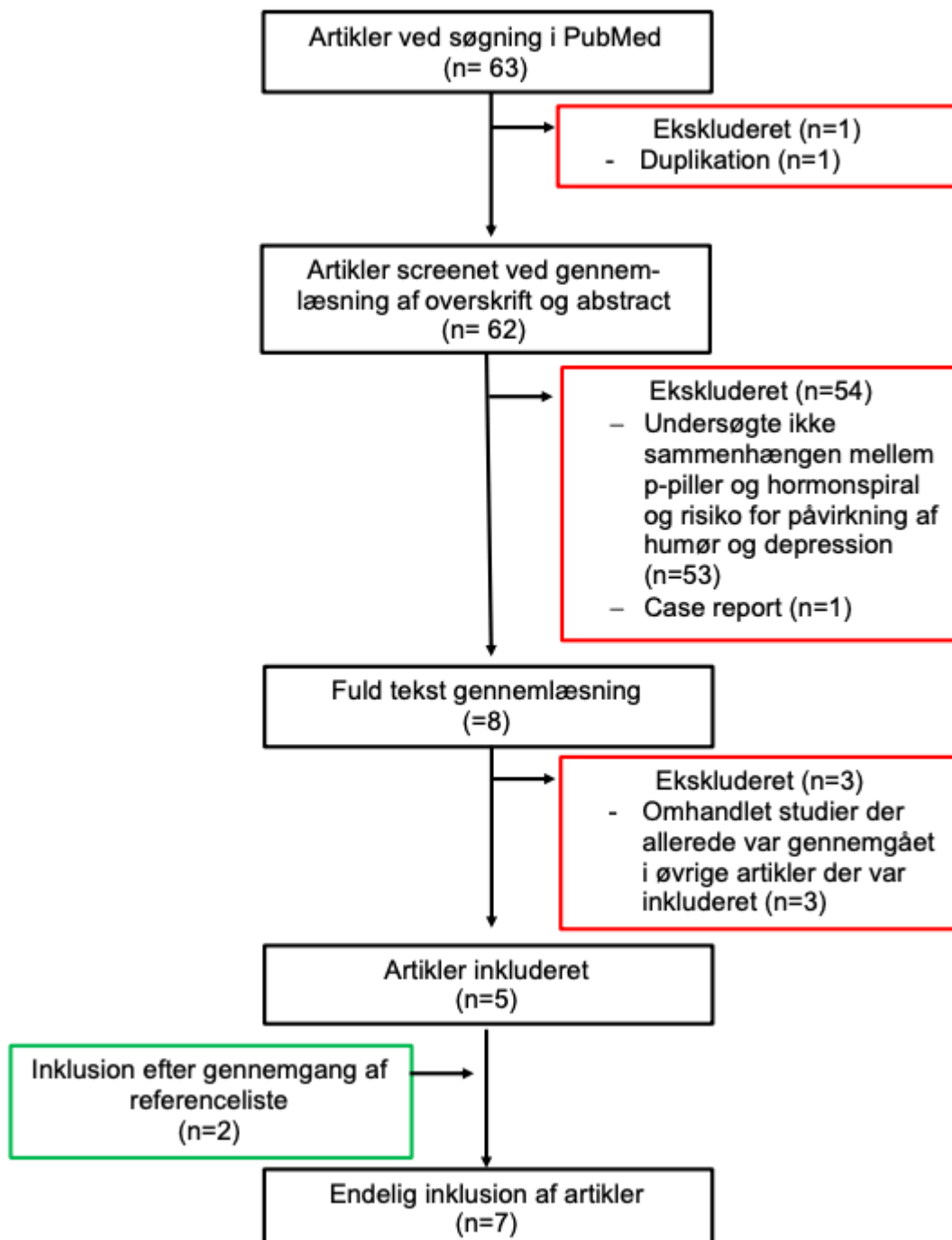
For at sikre en realistisk arbejds mængde, besluttede vi at udvælge i alt syv artikler ud af de i alt 63 artikler.

Ud af de 63 artikler, var der en enkelt duplikation. Begge forfattere foretog individuel gennemlæsning af overskrifter og abstract af de resterende 62 artikler. I tilfælde af uenighed omkring eksklusion af artikler, blev der foretaget grundigere gennemgang af de respektive artikler med henblik på nærmere afklaring.

Ved gennemgang af overskrifter og abstract blev 54 artikler ekskluderet, da de ikke opfyldte vores inklusionskriterier; 53 artikler blev ekskluderet, da de ikke havde kigget specifikt på p-pillers og hormonspirals påvirkning af humør og risiko for depression, og en artikel blev ekskluderet da det var en case-report.

Vi havde 8 artikler tilbage som alle blev gennemgået mere dybdegående med fuld gennemlæsning. 3 artikler blev ekskluderet, da de enten gennemgik studier, som var belyst i andre artikler, der var inkluderet, eller blev vurderet at være mindre relevant end de øvrige artikler, der var inkluderet. Ved gennemgang af referencelisten i de udvalgte artikler, valgte vi at supplere vores litteratur med et dansk kohortestudie fra 2016 (Skovlund et al., 2016) og et randomiseret og kontrolleret studie fra Sverige (Zethraeus et al., 2017), da studiepopulation er ret overførbart til vores kliniske hverdag. Vi valgte således i dette tilfælde at acceptere, at artiklerne er ældre end 5 år. Se venligst flowchart 1 for oversigt over vores selektion af artikler.

Flowchart 1.



Resultater

Ud af de i alt syv artikler, var der to kohortestudier, et randomiseret studie, tre reviews og en meta-analyse. I de følgende afsnit gennemgås hver artikel. For et overblik over de inkluderende artikler, henvises til tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over inkluderende studier.

Førsteforfatter, år	Design, land	Antal	Konklusion
Zetterman et al. 2021	Kohortestudie, Sverige	915.954	Teenagere (12-17 år) og kvinder > 18 år med immigrant baggrund og lav indkomst der bruger hormonel antikonception har højere risiko for depression, målt på brug af antidepressiva, sammenlignet med kvinder der ikke bruger hormonel kontraception.
Skovlund et al, 2016	Kohortestudie, Danmark	1.061.997	Kvinder der bruger p-piller eller hormonspiral har større sandsynlighed for at få udskrevet antidepressiva eller få en depressionsdiagnose sammenlignet med kvinder der ikke bruger p-piller eller hormonspiral. Risikoen øges yderligere hos teenagere.
Zethraeus et al, 2017	RCT, Sverige	332	Risikoen for at få en negativ påvirkning af det psykiske velbefindende er signifikant øget hos raske, voksne kvinder (alder >18 år) der tager p-piller sammenlignet med kvinder som ikke tager p-piller. Der er især faktorer som psykisk velbefindende, selvkontrol og vitalitet, hvor der ses en signifikant forskel. Studiet kan pga studiedesign kun i begrænset omfang udtale sig om risikoen for at få en depression.

Ciarcia et al., 2024	Review: 2 meta-analyser 9 RCT 12 kohorter 5 tværsnitstudier 1 case-control	29 studier, 15 relevante for vores forsknings- spørgsmål.	RCT-studier: Ingen påvist sammenhæng mellem brug af hormonal kontraktion og risiko for psykiske bivirkninger. Observationsstudier finder en positiv association mellem brug af hormonal kontraktion og risiko for psykiske symptomer, herunder depression, angst og spiseforstyrrelse.
Bchtawi et al, 2020	Review: 3 RCT 5 kohortestudier	8 studier, 5 relevante for vores forsknings- spørgsmål	Ingen signifikante resultater i RCT-studier. Kohortestudier finder en association mellem brug af hormonal prævention og risiko for at udvikle depression, med størst risiko for at udvikle depression ved brug af rene gestagenpræparater. Risikoen er højest hos yngre kvinder i alderen 15-19 år.
Fruzzetti et al, 2020	Review: 3 reviews 3 kohortestudier	3 reviews 3 kohorte- studier.	Det er generelt ikke fundet en større risiko for depression ved indtag af hormonal kontraktion hos voksne kvinder. Kohortestudierne tyder på, at der er en større risiko for negativ humørpåvirkning hos yngre kvinder ved brug af hormonal kontraktion.
Kraft et al, 2024	Systematisk review Metaanalyse	22 studier, 14 relevante for vores forsknings- spørgsmål. 16 studier og sample size: 10.642.840	I det systematiske review finder man en association mellem brug af oral kontraktion og risiko for depression i 4 ud af 14 studier. I metaanalysen finder man en association mellem indtag af orale antikonceptiva og negativ påvirkning af humør, når man sammenligner med kvinder som ikke indtager orale antikonceptiva; RR: 1,44 (95 % KI: 1,42-1,46) såfremt common effect model bruges. Denne association forsvinder, såfremt random effekt model bruges; RR: 1,00 (95% % KI; 0,82 - 1,22).

Population heterogeneity in associations between hormonal contraception and antidepressant use in Sweden: a prospective cohort study applying intersectional multilevel analysis of individual heterogeneity and discriminatory accuracy (MAIHDA) (Zettermark et al., 2021)

Design og forskningsspørgsmål:

I et stort svensk kohortestudie udgivet i 2021, fulgte man 915 952 kvinder i alderen 12-30 år gennem et år. Forfatterne bag denne artikel bygger videre på tidligere studier, der har antydnet en association mellem hormonal prævention og depression, og kigger i dette studie nærmere på om der er individuelle og sociale faktorer, der øger sårbarheden for psykiske bivirkninger ved brug af hormonal prævention. De benytter en multilevel analyse med flere subgruppe analyser, hvor de tager højde for tidligere psykisk sygdom, alder, indkomst og immigrant-status, og de undersøger om der er forskelle i association mellem brug af hormonal kontraception og anvendelsen af antidepressiva, som indikator for depression, i de forskellige subgrupper.

Opsummering af vigtigste fund

Samlet set viste resultaterne, at kvinder, der anvendte hormonal prævention, havde en højere sandsynlighed for at få ordineret antidepressiv medicin sammenlignet med kvinder, der ikke anvendte hormonal prævention. Dette var gældende for både kvinder med tidligere diagnosticeret psykisk sygdom (41,2 % versus 39,8 %) og for kvinder uden en tidligere psykisk sygdomshistorie (2,7 % versus 1,9 %). Sandsynligheden var højest blandt kvinder der benyttede hormonal kontraception og ikke var kendt med tidligere psykisk sygdom (OR=1,62; 95% KI: 1,34- 2,06 versus OR=1,19; 95% KI: 1,08-1,31).

I subgruppeanalysen fandt man størst association for at få udskrevet antidepressiv medicin blandt yngre kvinder der benyttede hormonal kontraception i alderen 12-17 år, både i gruppen der ikke tidligere var kendt med psykisk sygdom, og i gruppen der var kendt med tidligere psykisk sygdom. Blandt kvinder i alderen 18-30 år fandt man, at der var størst association for at få udskrevet antidepressiv medicin, hvis man benyttede hormonal kontraception og havde lav indkomst eller immigrant-baggrund.

Styrker og svagheder

Der er tale om et stort studie med en studiepopulation på næsten 1 million. Forfatterne benytter multilevelanalyser med henblik på at få en bedre forståelse af individuelle og sociale forskelle, der kan prædisponere til øget psykisk sårbarhed ved brug af hormonal kontraception.

Forfatterne kigger overordnet på alle typer af hormonal kontraception, hvilket kan forstyrre fortolkning af resultatet, da flere studier peger på, at forskellige sammensætninger af hormoner har forskellig indvirkning på humør (Mu & Kulkarni, 2022). En anden begrænsning ved studiet er, at der ikke bliver differentieret i nye brugere eller kontinuerlige brugere af hormonal kontraception, hvilket kan bidrage til healthy user selection, som kan betyde, at man ser en højere forekomst af udvikling af depression hos unge kvinder i alderen 12-17 år, da man må forvente, at kvinder i

den yngste aldersgruppe er nye brugere af prævention, mens man i de ældre aldersgrupper har fået frasorteret de sårbare kvinder, der ikke tolererer hormonal kontræceptiva.

I dette studie bliver anvendelsen af antidepressiva benyttet som indikator for depression. Antidepressiva kan dog udskrives til andre tilstande, f.eks. angst og OCD, og er derfor ikke den perfekte indikator på depression. Derudover er det ej heller alle med symptomer på depression eller andre psykiske lidelser, der får udskrevet antidepressiva, og man må derfor mistænke, at der er tale om en andel af missing cases. Endvidere er det ukendt om kvinderne har været eksponeret for hormonal prævention i hele followup-perioden, da oplysninger om brug af prævention er baseret på afhentning af recepter.

Sluttigt er det også vigtigt at nævne, at der er tale om et observationsstudie, som kun kan lave estimater for associationer, og derfor ikke kan afgøre kausale sammenhænge.

Konklusion:

Selvom artiklen har visse begrænsninger, blandt andet på grund af studiedesignet, vurderer vi det som et relevant studie. Den fremhæver vigtige pointer om vigtigheden af at foretage individuelle vurderinger af hver patient, baseret på deres personlige baggrund, som kan øge sårbarheden over for behandling med hormonal prævention.

Association of Hormonal Contraception With depression. (Skovlund et al., 2016)

Design og forskningsspørgsmål:

Kohortestudiet fra Skovlund et al. er et stort (n=1 061 997) dansk registerbaseret studie, der har undersøgt, om der er en positiv sammenhæng mellem indtag af forskellige typer hormonal kontræception og brug af antidepressiva, og det at få en depressionsdiagnose for første gang. Diagnosen skulle være stillet på en psykiatrisk afdeling.

Kvinderne er på undersøgelsestidspunktet mellem 15-34 år gamle og følges på hvilket som helst tidspunkt i perioden 1. januar 2000 – 31.dec 2013.

I undersøgelsen sammenlignes kvinder, der aktuelt eller indenfor de sidste 6 mdr har brugt hormonal kontræception med kvinder, som ikke bruger kontræception. Sidstnævnte gruppe omfatter både kvinder, som aldrig har indtaget hormonal kontræception, og kvinder som har indtaget hormonal kontræception for mere end 6 måneder siden (non-users).

Opsummering af vigtigste fund:

P-piller og recept på antidepressiv medicin:

Risikoen for at få den første recept på antidepressiv medicin er 1,2 (95% KI: 1,22-1,25) gange større for p-pille brugere end for ikke-brugere. Sammenligner man

unge p-pille brugere i alderen 15-19 år med ikke-brugere i samme alder, er risikoen 1,8 (95% KI: 1,75-1,84).

Hormonspiral og recept antidepressiv medicin:

For brugere af hormonspiral er risikoen for at få den første recept på antidepressiv medicin 1,4 (95% KI: 1,31-1,42) gange større end for ikke-brugere. Sammenligner man hormonspiralbrugere i alderen 15-19 år med ikke-brugere i samme alder, er risikoen 3,1 (95% KI: 2,47 – 3,84) gange større.

P-piller og første depressionsdiagnose

Risikoen for at få stillet en depressionsdiagnose er 1,1 (95% KI: 1,08-1,14) gange større for p-pille brugere end for ikke-brugere. Sammenligner man p-pille brugere i alderen 15-19 år med ikke-brugere i samme alder, er risikoen 1,7 (95% KI: 1,63-2,53) gange større.

Hormonspiral og første depressionsdiagnose

Risikoen for at få stillet en første gangs depressionsdiagnose er 1,4 (95% KI: 1,22-1,50) gange større for hormonspiralbrugere end for ikke-brugere. Sammenligner man hormonspiralbrugere i alderen 15-19 år med ikke-brugere i samme alder, er risikoen 3,2 (95% KI: 2,08-5,03) gange større.

Styrker og svagheder

Der er tale om et stort kohortestudie, der følger deltagerne over en periode på flere år. Forfatterne har forsøgt at minimere healthy selection bias ved at sammenligne incidens-raterne både før og op til et år efter kvinderne er påbegyndt behandling med hormonel antikonception. Der er kontrolleret for vigtige confoundere som uddannelsesniveau, PCOS, endometriose, alder og kalenderår. Forfatterne har gjort sig grundige tanker omkring, hvilke kvinder der skal ekskluderes. Der er f.eks. ekskluderet kvinder med tidligere alvorlig psykisk sygdom og depression, samt kvinder som tidligere har brugt antidepressiva. Der er lavet subgruppeanalyser, hvor aldrig-brugere af hormonel kontraception sammenlignes med tidligere brugere for at yderligere at kunne differentiere. Se venligst resultatafsnittet om Bchtawi et al for flere detaljer herom.

I studiet bliver der målt på, om kvinderne får stillet en depressiondiagnose på en psykiatrisk afdeling. Dette udelukker depressionsdiagnoser stillet af læger ansat udenfor psykiatrisk afdeling, for eksempel praktiserende læger. Det indikerer samtidig, at kvinderne i denne undersøgelse har været så alvorligt syge, at de er blevet indlagt på en psykiatrisk afdeling. Derfor kan det overvejes, om risikoen for at få en depressionsdiagnose reelt er højere, end det fremgår af studiets resultater. Som nævnt i opgavens introduktion er det vigtigt at huske, at depression er en multifaktoriel sygdom, hvilket gør det nødvendigt at tolke resultaterne med forsigtighed. I studiet bliver der også målt på udskrivelse af antidepressiv medicin. Antidepressiv medicin bruges til behandling af andre lidelser end depression, hvorfor dette igen skal tolkes med forsigtighed.

Konklusion

Risikoen for at få en depression er større blandt p-pille brugere sammenlignet med ikke-brugere. Denne risiko ser ud til at øges væsentligt hos især de unge kvinder under 20 år. Ved brug af hormonspiralen er risikoen yderligere øget sammenlignet med brugen af p-piller. Også her ses en øget hyppighed blandt de unge kvinder.

Til trods for studiets begrænsninger, synes vi det er et relevant studie, da studiepopulationen er dansk og således er ret overførbart til vores kliniske hverdag.

A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Zethraeus et al., 2017)

Design og forskningsspørgsmål

Zethraeus et al har lavet et dobbeltblindet, randomiseret og placebokontrolleret studie, hvori der indgik 332 raske kvinder i alderen 18-35 år i perioden 2012-2015. Studiet blev foretaget og analyseret i Sverige og forsøgsperioden var 3 måneder. Formålet med undersøgelsen var at undersøge, om der er en sammenhæng mellem indtag af p-piller og negativ påvirkning af humøret samt forekomst af depression. Til dette formål blev kvinderne randomiseret til enten behandling med p-piller eller placebopiller. P-pillens indhold svarede til den i Danmark meget hyppigt brugte 2. generations p-pille "Femicept". Begge grupper udfyldte spørgeskema omkring psykisk velvære samt et skema målrettet depressions-symptomer.

Der har været to primære outcome:

- Global score of Psychological General Well-Being Index (PGWBI) - til at undersøge psykisk velbefindende og
- Beck Depression Inventory (BDI) - til at undersøge for depression

PGWBI er et spørgeskema, hvor det er muligt at score mellem 0-110, hvor en høj værdi indikerer et godt generelt velbefindende.

BDI er ligeledes et spørgeskema, hvor det er muligt at score mellem 0-63, hvor en høj værdi indikerer mere depressive symptomer. Ved en score over 20 er der mistanke om minimum moderat depression.

Det sekundære outcome har været eventuelle forskelle i de 6 delelementer som indgår i PGWBI spørgeskemaet: angst, negativ humørpåvirkning, positivt velbefindende, selvkontrol, generel helbredstilstand og vitalitet.

Opsummering af vigtigste fund

Primære outcome: Der var en statistisk signifikant ændring i PGWBI på -4,12 (95% KI: -7,18 til -1,06) hos de kvinder der blev randomiseret til p-piller, som indikerer nedsat generelt velbefindende hos kvinder, der tog p-piller i undersøgelsesperioden sammenlignet med placebogruppen. Der var ikke var nogen signifikant forskel i svarene på depressionsskemaet.

Sekundære outcome: Der var en statistisk signifikant forskel i delelementerne positiv velbefindende: -3,91 (95% KI: -7,78 til -0,01; P= 0,0492), selvkontrol: -6,63 (95% KI: -11,2 til -2,06) og vitalitet: -6,84 (95% KI: -10,8 til - 2,88), hvilket indikerer at p-pille gruppen havde en dårligere score i disse tre delelementer.

Styrker og svagheder

På trods af, at dette er et dobbeltblindet studie, er det sandsynligt, at en del kvinder i p-pille gruppen har regnet ud, at de er i behandlingsgruppen. En ikke sjælden bivirkning til p-piller er blødningsforstyrrelser og akne, og såfremt kvinderne har oplevet nogle af disse bivirkninger, kan det have haft indflydelse på, hvordan de i sidste ende har besvaret spørgeskemaerne.

En yderligere svaghed er, at followup-perioden blot er tre måneder. Dette kan være en del af forklaringen på, hvorfor der ikke er fundet en signifikant forskel mellem grupperne, da forskerne så på ændringer i depressionsscore. Tidligere forskning har vist, at depressive symptomer typisk er mest udtalte efter seks måneders brug af hormonel prævention (Skovlund et al., 2016).

En anden begrænsning ved studiet er, at forfatteren benytter spørgeskemaer til at afgøre om deltagerne har påvirkning af humør og tegn til depression. Depressionsdiagnosen kan nemt under- eller overrapporteres, såfremt man udelukkende benytter spørgeskemaer i sin vurdering af om en patient har det psykisk dårligt. I den kliniske praksis ved vi, hvor vigtigt det er, at behandleren (for eksempel lægen) selv danner sig et indtryk af patienten og ikke udelukkende kigger på et spørgeskema.

Alle kvinderne der indgik i undersøgelsen skal inden indgangen i studiet være parate til at blive behandlet med p-piller. Dette kan medføre healthy user bias, idet man kan forvente, at kvinder der tidligere har prøvet p-piller og har haft svære bivirkninger formentligt ikke samtykker til at være en del af undersøgelsen.

Konklusion

Kvinder der fik p-piller scorede signifikant dårligere på spørgeskemaet om psykisk velvære sammenlignet med placebogruppen, mens der ikke var nogen signifikant forskel i svarene på depressionsskemaet. Vi vurderer, at studiet har en begrænset værdi i at kunne udtale sig om risikoen for depression ved brug af p-piller grundet målemetoden (spørgeskemaer) og kort forsøgsperiode.

Ciarcia et al.: Oral contraceptives and the risk of psychiatric side effects: a review (Ciarcia & Huckins, 2024)

Design og forskningsspørgsmål

Ciarcia et al. har lavet et omfattende review, hvor de gennemgår litteratur udgivet fra 2020-2024, der undersøger evidensen omkring oral kontraktiva og risiko for psykiske bivirkninger i form af depression, angst og spiseforstyrrelser. Forfatteren har inkluderet 29 artikler, hvor 15 af artiklerne er aktuelle for vores forskningsspørgsmål.

De har undladt at lave en metaanalyse grundet stor klinisk og statistisk heterogenitet.

Opsummering af vigtigste fund

Randomiserede studier, n= 4 (Lundin C, et al, 2017), (Zethraeus et al., 2017), (O'Connell et al., 2007), (Gingnell et al., 2013)

Der findes ingen signifikant øget risiko for depression blandt kvinder, der er randomiseret til oral kontraception sammenlignet med placebogruppen.

Observationelle studier, n= 11 ((Anderl et al., 2022; Cheslack-Postava et al., 2015; de Wit AE, et al, 2020; Ditch et al., 2020; Duke et al., 2007; Johansson et al., 2023; Lundin et al., 2022; Skovlund et al., 2016; Wiréhn et al., 2010; Zettermark et al., 2018, 2021)

Blandt observationelle studier peger resultaterne i begge retninger. Der ses dog overordnet en positiv association mellem brug af hormonel kontraception og risiko for psykiske bivirkninger i form af depression, og den største forekomst ses hos yngre kvinder under 20 år (Anderl et al., 2022; de Wit AE, et al, 2020; Skovlund et al., 2016; Zettermark et al., 2018, 2021). Forfatteren fremhæver et svensk kohortestudie af Lundin et al (2022) som har vist, at brugere af p-piller har lavere risiko for depression (RR= 0,86, 95 % CI= 0,82-0,89) sammenlignet med ikke-brugere.

Styrker/svagheder

Der er tale om et stort og omfattende review.

En mulig årsag til manglende signifikante forskel i de randomiserede studier, kan skyldes en lille studiepopulation på 34-340 personer, og deraf risiko for selektionsbias. De små studiepopulationer giver en meget lille statistisk power, hvilket betyder, at forskellene skal være meget store, før de kan beregnes som statistisk signifikante. Desuden er der beskrevet en kort studieperiode fra 1-3 måneder, hvilket også gør at man ikke nødvendigvis fanger alle med psykiske bivirkninger, da et kohortestudie har vist højest risiko for psykiske bivirkninger 6 måneder efter opstart (Skovlund et al., 2016). Endvidere er svar relateret til psykiske bivirkninger indhentet via spørgeskema, og der kan der være bias knyttet hertil, f.eks. response-bias og recall-bias.

En af årsagerne til diskrepans i resultater blandt de observationelle studier, kan skyldes "residual confounding", som betyder at der ikke er justeret for ukendte confoundere eller at der er brugt for brede kategorier. Der bliver også gjort opmærksom på, at mange studier bruger brede kategorier indenfor hormonel kontrceptiva, men da forskellige indhold af østrogen og progesteron kan påvirke humøret forskelligt, er det vigtigt at lave en større stratificering af undertyper i fremtidig forskning for at kunne afgøre hvilke hormoner, der har negativ effekt på humøret. Ved nærmere gennemlæsning af det svenske kohortestudie fra Lundin et al (2022,) som beskriver en beskyttende effekt for udvikling af depression ved brug af p-piller, bemærkes dog, at mange af forfatterne har interessekonflikter med

medicinalfirmaet Bayer som producerer p-piller, som vi mener kan have en betydning for forskningsresultatet.

Konklusion

Der er diskrepans mellem fund i randomiserede kontrollerede studier og observationsstudier, men der er noget, der tyder på, at det er bestemte subgrupper, der er mere følsomme for psykiske bivirkninger ved brug af oral antikonception, herunder især yngre kvinder. Forfatteren pointerer, at der indtil videre ikke er lavet studier som undersøger, hvordan forskellige genotyper kan bidrage til, at der er forskelle på modtageligheden overfor psykiske bivirkninger ved hormonal kontraktion. Forfatteren foreslår f.eks. brug af mendelsk randomisering i fremtidige studier.

Vi vurderer, at dette review giver et godt overblik over den aktuelle litteratur på området.

Bchtawi et al, 2020: Hormonel kontraktion, depression og selvmord. (Bchtawi, 2020)

Design og forskningsspørgsmål

Dette er et review som har som formål at give en opdateret viden om indvirkning af forskellige typer hormonal kontraktion på risikoen for at udvikle depression, selvmordsforsøg og selvmord. Vi har hovedsageligt fokuseret på de studier, der omhandler risikoen for depression.

Opsummering af vigtigste fund

Der bliver gennemgået 3 randomiserede studier, hvoraf det ene studie bliver gennemgået mere detaljeret i et tidligere afsnit (Zethraeus 2017). I alle 3 studier bliver kvinder randomiseret til enten p-piller eller placebo. Alle kvinder skal svare på et specifikt depressionsskema ved rekruttering og efter 3 måneder. Der blev ikke fundet nogen signifikant højere depressionsscore i gruppen af p-pille brugere eller placebogruppen.

Hovedfokus i artiklen, ligger på gennemgangen af to skandinaviske kohortestudier (Skovlund et al, 2016 og Zettermark et al, 2018) hvoraf det ene studie (Skovlund et al 2016) bliver gennemgået mere detaljeret i et tidligere afsnit. I begge studier bruger man udskrivelse af recept på antidepressiva, som indikator for depression, mens man i den danske kohorte også indhenter data på depressionsdiagnoser. Der findes i begge kohortestudier en øget risiko for udvikling af depression hos kvinder, der bruger hormonal kontraktion, sammenlignet med kvinder der ikke bruger hormonal kontraktion. Risikoen er størst blandt yngre kvinder under 20 år, og blandt brugere af rene gestagenprodukter (minipiller, p-sprøjte, p-stav, gestagen-spiral) er risikoen højere sammenlignet med brugere af p-piller. Der ser ikke ud til, at man har undersøgt risikoen for depression ved brug af hormonspiral hos kvinder over 19 år. Se venligst tabel 2 for oversigt over risikoestimer ved brug af p-piller og hormonspiral.

Tabel 2. Oversigt over risikoestimer					
	Zettermark et al, 2018		Skovlund et al, 2016		RR(95 %KI)**
	Alder, år	OR (95 %KI)*	Alder, år	RR(95 %KI)*	
P-piller	15-17 år	1,52 (1,31-1,64)	15-19 år	1,2 (1,22-1,25)	2,2 (2,18-2,31)
	Alle	1,29 (1,26-1,33)	Alle		1,7 (1,66-1,71)
Hormon-Spiral	15-17 år	3,37 (2,10-5,40)	15-19 år	1,4 (1,31-1,42)	4,0 (3,17-4,93)
*Ikke-brugere som referencegruppe.					
**Aldrig-brugere som referencegruppe					

Styrker/svagheder

Der bliver kigget med kritiske øjne på studiedesign, og pointeret at et afgørende forhold, er for eksempel om man undersøger kvinder, der har brugt hormonal kontraktion i en kort eller lang periode, da kvinder der har brugt hormonal prævention i en længere periode typisk vil være kvinder der tolererer medicinen godt, og derfor giver risiko for forskningsresultater præget af "healthy user bias", som også er omtalt i tidligere afsnit. Der tales også om, hvordan reference-gruppen bliver defineret, da det kan have en betydning om tidligere brugere af hormonal prævention indgår i referencegruppen eller ej, da det kan være med til at forstærke en eventuel healthy-user bias.

Konklusion

Der findes ingen evidens for øget risiko for depression i RCT-studier. Derimod tyder kohortestudier på en mulig sammenhæng, hvor brug af p-piller og hormonspiral er associeret med en øget risiko for depression. Det er noget, der tyder på at rene gestagenpræparater giver højere risiko for psykiske bivirkninger. Risikoen er størst blandt yngre kvinder.

Vi vurderer at dette review fremhæver nogle vigtige pointer i debatten omkring, hvordan man fremadrettet kan lave brugbar forskning omkring psykiske bivirkninger ved brug af hormonal kontraktion.

Hormonal Contraception and Depression: Updates Evidence and Implications in Clinical Practice (Fruzzetti & Fidicicchi, 2020b)

Design og forskningsspørgsmål

Fruzzetti et al har lavet et review som har som formål, at gennemgå litteraturen omkring hormonal kontraktion og risiko for depressive symptomer, samt at give en mulig forklaring på problemet ud fra dyre- og menneskestudier. Vi har primært taget udgangspunkt i gennemgangen af litteraturen, som undersøger brug af hormonal kontraktion og risiko for depression. Det drejer sig om i alt seks studier, hvoraf tre er reviews og tre er kohortestudier. Alle studier er udgivet i perioden 2016 – 2019.

Opsummering af vigtigste fund

Reviews, n=3 (Lewis et al, 2019; Robakis T, et al, 2019; Schaffir J, et al, u.å.)

Schaffir J, et al. har lavet et MEDLINE review med gennemgang af studier over de sidste 30 år, som undersøger sammenhængen mellem kombinerede hormonelle antikonceptiva (som f.eks. p-pillen) og negativ påvirkning af humør. Deres overordnede konklusion er, at det er vanskeligt at komme med et entydig svar på, hvilke brugere af kombinerede antikonceptiva, der er i øget risiko for humør påvirkninger. Helt overordnet vurderer de, at:

- De fleste kvinder oplever ingen eller få psykiske bivirkninger
- Kvinder som er prædisponeret til negative humør påvirkninger mest sandsynligt har en større risiko for at opleve negative humør påvirkninger ved indtag af kombinerede hormonelle antikonception
- Kombinerede hormonel antikonception kan udskrives med tryghed, hvad angår psykiske bivirkninger.

Det har ikke været muligt at se artiklen i hele dets længde, men det ville have været interessant at se, om og hvordan der er undersøgt for andre risikogrupper såsom teenagere. Forfatterne er meget opmærksomme på, at en af de større årsager til at det er svært at lave entydige konklusioner er, at det er svært at sammenligne så forskellige studiedesign og metoder.

Roberts et al, har set på, om der er en sammenhæng mellem indtag af hormonel antikonception og psykiske bivirkninger i specifikke gynækologiske og psykiatriske populationer. Hovedkonklusion ud fra review: Det er svært at forudse hvilke subgrupper der er særligt disponerede for psykiske humør påvirkninger, og at der i den generelle population ikke er klar evidens for, at der er en sammenhæng mellem negative humør påvirkninger og indtag af hormonel antikonception.

Lewis et al. konkluderer, at psykiske bivirkninger til hormonel antikonception sandsynligvis er mere hyppige hos kvinder, som tidligere har haft negative erfaringer med hormonel antikonception og/eller depression.

Kohortestudier, n= 3 (de Wit AE, et al, 2020; Skovlund et al., 2016; Zettermark S, et al, 2018)

Alle tre kohortestudier har fundet en signifikant positiv association mellem forekomsten af depression og brug af hormonel antikonception. Det specielle ved de tre kohortestudier er, at de alle har været særlig interesserede i, om der er en øget risiko blandt teenagere.

Zettermark et al har undersøgt sammenhængen mellem indtag af antidepressiva og hormonel kontraktion. De finder i deres studie en sammenhæng hos især teenagere, og mest udpræget blandt de yngste teenagere (12-14 år); OR: 3,46 (95 % KI: 3,04-4,94). Derimod finder de ingen sikker sammenhæng mellem indtag af antidepressiva og hormonel antikonception hos kvinder over 20 år.

De Witt AE et al har undersøgt om der er en sammenhæng mellem subjektive symptomer på depression og indtag af oral antikonception i alderen 16, 19, 22 og 25 år. Såfremt alle aldersgrupper blev analyseret i samme gruppe, så det ikke ud som om der var en signifikant sammenhæng. Ved at se på gruppen af de 16-årige alene, rapporterede disse dog en højere depressionsscore end de ældre grupper.

Det ene kohortestudie (Skovlund et al., 2016) er gennemgået i et tidligere afsnit.

Samlet konklusion af kohorte studierne

Helt overordnet konkluderer Fruzzetti et al derfor, at der ikke er en klar sammenhæng mellem hormonal antikonception og depression. Til gengæld ses der en signifikant, øget risiko for negative humør påvirkninger hos yngre kvinder. De understreger, at denne øgede risiko muligvis skyldes den effekt, som hormonerne kan have på især de unges hjerner.

Styrker og svagheder

Idet der er tale om et review, der inkluderer bl.a. tre kohorte artikler, er der tale om en potentiel meget stor studiepopulation – dette må betragtes som en styrke.

Til gengæld er det meget vanskeligt at sammenligne de forskellige studier, både på grund af de forskellige studiemetoder og designs, men også på grund af de forskellige former for disponering og resultat. Forfatterne i artiklen er dog opmærksomme herpå og konkluderer derfor med forsigtighed.

Konklusion

Det er omdiskuteret, hvorvidt hormonal antikonception medfører en øget risiko for negative humør påvirkninger hos voksne kvinder. Hos især yngre kvinder ser der ud til at være en øget risiko, som klinikerne skal være specielt opmærksom på.

For at kunne lave mere tydelige anbefalinger bør der laves flere studier som er mere sammenlignelige.

I forhold til at besvare vores forskningsspørgsmål kunne vi have ønsket os, at der blev differentieret yderligere ift sammenhængen mellem p-piller/ hormonspiral og ikke hormonal antikonception generelt.

Symptoms of mental disorders and oral contraception use: A systematic review and meta-analysis (Kraft et al., 2024)

Design og forskningsspørgsmål

Denne artikel er et systematisk review og metaanalyse fra 2024 som har undersøgt litteratur udgivet i perioden 2000 til 2022. Forfatterens primære formål er at undersøge om oral kontraktion er associeret med psykiske bivirkninger. Derudover har de også undersøgt, om der er en forskel i påvirkning af humør ved henholdsvis p-piller og mini-piller, og om personer som er kendt med psykisk sygdom er mere sårbare ovenfor psykiske bivirkninger ved brug af oral kontraktion.

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning hvor 22 studier er inkluderet. I selve meta-analysen er 16 artikler inkluderet (6 blev ekskluderet grundet manglende tilgængelighed af binære data). Totale sample size i metaanalysen er 1,061,997 individer.

Opsummering af vigtigste fund

Systematisk review:

Det var 14 af de 22 inkluderede studier, der primært undersøgte brug af oral kontraception og risiko for depression. De øvrige studier har vurderet på andre psykiske symptomer. Ud af de 14 studier fandt man kun en positiv association mellem brug af oral kontraception og risiko for depression i 4 studier.

Meta-analysen:

I metaanalysen finder man en signifikant sammenhæng mellem indtag af orale antikonceptiva og negativ påvirkning af humør, når man sammenligner med kvinder som ikke indtager orale antikonceptiva; RR: 1,44 (95 % KI: 1,42-1,46) såfremt common effect model bruges. Denne signifikante sammenhæng forsvinder, såfremt random effekt model bruges; RR: 1,00 (95% % KI; 0,82 - 1,22).

Styrker/svagheder

Systematiske reviews og meta-analyser er kendt for at indeholde den højeste grad af evidens. Der er en overvægt af kohortestudier, og kun et begrænset udvalg af RCT-studier på dette forskningsområde, og grundet stor risiko for bias ved kohortestudier, skal man fortolke resultatet med forsigtighed. Forfatteren gør selv opmærksom på, der kun er en person som har vurderet for bias i den inkluderede litteratur, og man må derfor være opmærksom på risiko for vurderingsbias.

Konklusion

Der bliver konkluderet, at der generelt ikke er en signifikant association mellem brug af oral kontraceptiva og udvikling af psykiske symptomer i den generelle befolkning, men der er noget der tyder på at enkelte subgrupper er mere sårbare end andre, f.eks. teenagere og brugere af progesteron-præparater. Grundet stor metodologisk heterogenitet på litteraturen, som er analyseret i meta-analysen, kan man stille spørgsmålstegn til validiteten af meta-analysen.

Diskussion

Randomiserede studier

Ved gennemgang af de randomiserede studier fandt vi ingen statistisk signifikant sammenhæng mellem brug af p-piller og risikoen for psykiske bivirkninger. Der er ikke lavet randomiserede studier som undersøger risikoen for psykiske bivirkninger ved brug af hormonspiralen. De randomiserede studier har som udgangspunkt en høj plads i evidenshierarkiet, men de studier der var med i vores litteraturgennemgang havde en del begrænsninger grundet lille studiepopulation og kort follow-up periode. Desuden var kontrolgruppen i de forskellige studier defineret forskellig, da nogle studier havde både tidligere brugere af hormonal prævention og aldrig-brugere af hormonal prævention, hvilket kan forstyrre fortolkningen af resultatet og kan øge risikoen for healthy user bias. En anden svaghed, er at der bliver benyttet spørgeskemaer til at afgøre om deltagerne har påvirkning af humør og tegn til depression. Det kan bidrage til under- og overrapportering, fordi et spørgeskema aldrig kan stå alene, når en depressionsdiagnose skal stilles. Selv om randomiserede studier har en høj grad af evidens og kan bidrage til at forudsige en kausal sammenhæng, kan det på dette område være praktisk og etisk udfordrende. Idet hormonal prævention jo har den vigtige funktion i at beskytte mod graviditet, samt kan give andre bivirkninger, som kan gøre det svært at holde randomisering skjult for deltagerne.

Observationelle studier

Størstedelen af forskningen på området baserer sig på observationelle studier, herunder kohorte- og tværsnitsundersøgelser. Resultaterne fra disse studier er ikke entydige, men samlet set indikerer de en positiv association mellem anvendelsen af p-piller og hormonspiral og en øget risiko for psykiske bivirkninger, herunder depression. Den højeste prævalens af disse bivirkninger observeres blandt yngre kvinder under 20 år. Der er en række bias knyttet til observationelle studier, herunder selektionsbias og informationsbias. De forskellige typer bias er gennemgået mere detaljeret under resultatafsnittet.

Styrker og svagheder ved vores forskningsprojekt

Det er en styrke, at vi har forskellige typer af studier inkluderet, herunder både originale studier for eksempel det danske registerbaserede kohortestudium af Skovlund et al. og et randomiseret kontrolleret studie såvel som reviews og en metaanalyse, hvor der indgår mange originale studier. Litteraturen på området er dog præget af stor metodologisk heterogenitet, hvilket gør det svært at sammenligne resultaterne og lave en fælles konklusion. Nogle af studierne er hæmmet af en kort follow-up periode på 3 måneder, hvor alle tilfælde af depression sandsynligvis endnu ikke har vist sig, da den depressive effekt af hormonelle kontraceptiva generelt viser

sig efter 6 måneder. Desuden er det en svaghed, at mange af studierne kun har kigget på hårde endemål, som ordination af antidepressiva/diagnosticering af depression.

Dette kan være problematisk, da disse præparater dels gives for andre psykiske tilstande end depression, og dels fanger disse studier ikke de lettere til moderate påvirkninger af kvindernes psykiske tilstand, som studiet af Zethraeus et al., 2017, faktisk har undersøgt. Her fandt man ikke en statistisk signifikant sammenhæng med depression, men til gengæld et fald i kvindernes selvrapporterede psykiske velbefindende. Der var således en statistisk signifikant ændring i PGWBI på -4,12 (95% KI: -7,18 til -1,06) hos de kvinder der blev randomiseret til p-piller sammenlignet med "non-users". Der var desuden en statistisk signifikant forskel i delelementerne positivt velbefindende: -3,91 (95% KI: -7,78 til -0,01; $P= 0,0492$), selvkontrol: -6,63 (95% KI: -11,2 til -2,06) og vitalitet: -6,84 (95% KI: -10,8 til -2,88), hvilket indikerer, at p-pille gruppen havde en dårligere score i disse tre delelementer, som er væsentlige parametre for livskvalitet.

Disse væsentlige fund, har de andre studier ikke undersøgt, hvorfor vi generelt synes at måtte konkludere, at der grundet studierne design må antages at være en generel tendens til underrapportering af psykiske bivirkninger ved indtagelse af hormonelle kontraktiva som p-piller og hormonspiral. Generelt kan vi samlet konkludere, at studierne underbygger, at yngre kvinder er mere sårbare over for psykiske bivirkninger end modne, voksne kvinder, og at p-piller generelt har lidt færre psykiske bivirkninger end hormonspiralen.

Forslag til fremtidig forskning

Det er udfordrende at designe forskningsstudier som afklarer psykiske bivirkninger og risiko for depression, da årsagssammenhængen ofte er multifaktoriel.

Med henblik på fremtidig forskning på området, skal man gøre sig overvejelser omkring det bedste studiedesign. Som nævnt ovenfor, er vi i tvivl om det er muligt at designe et randomiseret studie af etiske og praktiske hensyn. Det er vigtigt at definere kontrolgruppen ens, så den f.eks. kun indeholder personer, der aldrig har brugt hormonel prævention, for at tage højde for healthy user bias. Da nuværende kohortestudier peger på en øget sårbarhed for psykiske bivirkninger hos enkelte subgrupper, er det vigtigt, at flere studier undersøger denne sammenhæng for at be- eller afkræfte dette fund. Der findes i øjeblikket et bredt udvalg af hormonelle præventionsmidler på markedet med varierende hormonindhold. Der er dog en mangel på forskning, der specifikt undersøger de enkelte præparatstyper for at klarlægge, om forskellige hormonkoncentrationer medfører variationer i risikoen for psykiske bivirkninger.

Der er indtil videre ikke lavet studier, som undersøger, hvordan forskellige genotyper kan bidrage til, at der er forskelle på modtageligheden overfor psykiske bivirkninger ved hormonel kontraktion. For at undersøge dette nærmere kan man for eksempel designe et kohortestudie med brug af mendelsk randomisering, som også bliver foreslået af en enkelt forfatter (Ciarcia & Huckins, 2024). Ved at bruge mendelsk randomisering, kan man opnå stærkere evidens for kausale sammenhænge.

Kliniske implikationer

Som nævnt, er der meget der tyder på, at man skal have et øget fokus på de unge kvinder ved ordination af hormonal prævention. Unge kvinder er generelt i øget risiko for at få depression sammenlignet med ældre kvinder. Både fordi der sker mange ting i de unges liv, trivslen blandt unge falder blandt andet fordi de bruger en del energi på at passe ind i fællesskabet og leve op til de forventninger, der er til dem (herunder præstationsmæssigt og udseendemæssigt). Herudover er det især de unge kvinder og piger som sammenligner sig og vil leve op til det perfekte, hvilket kan være svært i en verden med digitale medier, hvor de konstant får holdt for øje hvor perfekte de andres liv ser ud til at være (Børn og unge kæmper for at passe ind, 2022, u.å.).

Der er også en mistanke omkring, at årsagen til den øgede depressionsrisiko hænger sammen med, at de unges hjerner er særlig sensitive og påvirkelige af kønshormonerne i forhold til den voksne hjerne, som er fuldt udviklet (Fruzzetti & Fidicicchi, 2020b). Hvis den unge kvinder efter samråd med lægen vælger en hormonal præventionsform, er det vigtigt at informere om risikoen for negativ psykisk påvirkning og vigtigheden af, at komme til kontrol såvel for blodtrykket som for en eventuel psykisk bivirkninger. I rådgivningen skal det oplyses, at forskningen viser, at p-piller er mindre bivirkningstunge end en hormonspiral i forhold til psykiske bivirkninger. Dette bør holdes op mod den unge kvindes evne til at huske en p-pille på daglig basis og risikoen for uønsket graviditet. Således kan en uønsket graviditet og eventuel abort også udgøre en stor negativ psykisk påvirkning for en ung kvinde. Uanset valg af hormonal præventionsform bør alle unge kvinder have to opfølgende konsultationer det første halve år efter opstart af den hormonelle præventionsform. Nogle kvinder, kan have behov for hyppigere monitorering, f.eks. 4-6 uger efter opstart. Formålet ved ekstra kontroller er at opspore tidlige tegn på depression, da der så kan iværksættes samtaleterapi med psykoedukation og copingstrategier, eller overveje skift af andet præparat. Se venligst bilag 1-3 (vejledning til brug i forbindelse med opstart i hormonal prævention og fraser).

Konklusion

Vores litteraturstudie har gjort os opmærksomme på, at der er en stærk mistanke om, at unge kvinder under 20 år er mest sårbare for psykiske bivirkninger ved brug af såvel p-piller som hormonspiral. Nuværende litteratur på området, peger på, at der er højest risiko for psykiske bivirkninger ved brug af hormonspiral fremfor p-piller i denne aldersgruppe. Man skal dog være bevidst om at, der sker mange hormonelle ændringer i teenageårene, og det derfor kan være svært at afgøre, om den øgede forekomst af depressive symptomer hos teenagere skyldes ekstra tilførsel af hormoner ved brug af hormonal prævention, eller om det er grundet kroppens naturlige svingninger. Vi foreslår, at praktiserende læger har ekstra fokus på de unge patienter som får udskrevet hormonal prævention, og tilbyder en ekstra kontroltid 6 måneder efter opstart i hormonal prævention, for at bedre kunne fange de patienter der oplever psykiske bivirkninger. Afslutningsvis, må vi konkludere, at der kræves yderligere forskning på området for nærmere afklaring.

Referenceliste

- Anderl, C., de Wit, A. E., Giltay, E. J., Oldehinkel, A. J., & Chen, F. S. (2022). Association between adolescent oral contraceptive use and future major depressive disorder: A prospective cohort study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 63(3), 333–341. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13476>
- Bchtawi, A. K. et al. (2020). *Hormonel kontraception og depression, selvmord og selvmordsforsøg*. DSGO.
- Buggio, L., Barbara, G., Facchin, F., Ghezzi, L., Dridi, D., & Vercellini, P. (2022). The influence of hormonal contraception on depression and female sexuality: A narrative review of the literature. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 38(3), 193–201. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2016693>
- Cheslack-Postava, K., Keyes, K. M., Lowe, S. R., & Koenen, K. C. (2015). Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of women. *Archives of Women's Mental Health*, 18(1), 103–111. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0453-4>
- Ciarcia, J., & Huckins, L. M. (2024). Oral Contraceptives and the Risk of Psychiatric Side Effects: A Review. *Complex Psychiatry*. <https://doi.org/10.1159/000539515>
- de Wit AE, et el. (2020). Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women. *Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women.*, 2020, 52–59. <https://doi.org/0.1001/jamapsychiatry.2019.2838>.
- Ditch, S., Roberts, T. A., & Hansen, S. (2020). The influence of health care utilization on the association between hormonal contraception initiation and subsequent depression diagnosis and antidepressant use. *Contraception*, 101(4), 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.12.011>
- Duke, J. M., Sibbritt, D. W., & Young, A. F. (2007). Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception*, 75(1), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.08.002>
- Fruzzetti, F., & Fidicicchi, T. (2020). Hormonal Contraception and Depression: Updated Evidence and Implications in Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation*, 40(12), 1097–1106. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00966-8>
- Gingnell, M., Engman, J., Frick, A., Moby, L., Wikström, J., Fredrikson, M., & Sundström-Poromaa, I. (2013). Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill—A double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology*, 38(7), 1133–1144. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.006>
- Johansson, T., Vinther Larsen, S., Bui, M., Ek, W. E., Karlsson, T., & Johansson, Å. (2023). Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 32, e39.

- <https://doi.org/10.1017/S2045796023000525>
- Kraft, M. Z., Rojczyk, P., Weiss, T., Derntl, B., Kikinis, Z., Croy, I., & Heller, C. (2024). Symptoms of mental disorders and oral contraception use: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 72, 101111. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101111>
- Lewis et al. (2019). Effects of hormonal contraceptives on mood: A focus on emotion recognition and reactivity, reward processing, and stress response. *Effects of hormonal contraceptives on mood: a focus on emotion recognition and reactivity, reward processing, and stress response*. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1095-z>
- Lundin C, et al. (2017). Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different treatment phases of the treatment cycle—A double blind, placebo-controlled randomized trial. *Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different treatment phases of the treatment cycle - a double blind, placebo-controlled randomized trial, 2017*.
- Lundin, C., Wikman, A., Lampa, E., Bixo, M., Gemzell-Danielsson, K., Wikman, P., Ljung, R., & Sundström Poromaa, I. (2022). There is no association between combined oral hormonal contraceptives and depression: A Swedish register-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 129(6), 917–925. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17028>
- Lægehåndbogen-depression*. (u.å.). <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/psykiatri/tilstande-og-sygdomme/depressioner/depression/>
- Mu, E., & Kulkarni, J. (2022). Hormonal contraception and mood disorders. *Australian Prescriber*, 45(3), 75–79. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.025>
- O’Connell, K., Davis, A. R., & Kerns, J. (2007). Oral contraceptives: Side effects and depression in adolescent girls. *Contraception*, 75(4), 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.09.008>
- P-pillens historie*. (u.å.). <https://danmarkshistorien.dk/vis/materiale/p-pillens-historie-praevention-foer-pillen/>
- Robakis T, et al. (2019). Hormonal contraceptives and mood: Review of the literature and implications for future research. *Hormonal contraceptives and mood: review of the literature and implications for future research*. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1034-z>
- Schaffir J, et al. (u.å.). Combined hormonal contraception and it’s effects on mood: A critical review. *Combined hormonal contraception and it’s effects on mood: a critical review*, 2016, 347–355. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1217327>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1154. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>

TJEKLISTE TIL LÆGER DER ORDINERER KOMBINEREDE HORMONELLE & KONTRACEPTIVA.

(u.å.). TJEKLISTE TIL LÆGER DER ORDINERER KOMBINEREDE HORMONELLE.

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/upload/edu/28106259819%2003-12-2021.pdf>

Wiréhn, A.-B., Foldemo, A., Josefsson, A., & Lindberg, M. (2010). Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy: A nationwide population-based study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care: The Official Journal of the European Society of Contraception*, *15*(1), 41–47.

<https://doi.org/10.3109/13625181003587004>

Zethraeus, N., Dreber, A., Ranehill, E., Blomberg, L., Labrie, F., Von Schoultz, B., Johannesson, M., & Hirschberg, A. L. (2017). A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*, *107*(5), 1238–1245.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.120>

Zettermark, S., Khalaf, K., Perez-Vicente, R., Leckie, G., Mulinari, D., & Merlo, J. (2021). Population heterogeneity in associations between hormonal contraception and antidepressant use in Sweden: A prospective cohort study applying intersectional multilevel analysis of individual heterogeneity and discriminatory accuracy (MAIHDA). *BMJ Open*, *11*(10), e049553. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049553>

Zettermark, S., Perez Vicente, R., & Merlo, J. (2018). 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*, *13*(3), e0194773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194773>

Bilag 1. Anbefalinger til almen praksis ved opstart af hormonal kontraktion

Før opstart af hormonal kontraktion:

Anamnese:

- Hvorfor ønskes opstart i hormonal prævention
- Tidligere erfaringer med hormonal kontraktion
- Tidligere depressive perioder
- Obs på følgende komorbiditet:
 - Migræne med aura
 - Diabetes
 - Hypertension
 - Hjerter- og karsygdom, herunder også svær grad af hyperkolesterolemie
 - BMI >30
 - Rygning
 - Konkurrerende lidelser med øget risiko for blodpropper.
- Familiær disposition:
 - Psykisk sygdom (depression, angst, bipolar sygdom)
 - Tromboembolisk sygdom opstået før 50 års alderen
 - Koagulationssygdom
- Obs langvarig immobilisering i nær fremtid (operation eller flyverejse > 4 timer) og ved alder > 35 år, skal man primært vælge rene gestagenprodukter grundet øget kardiovaskulær risiko.
- Særlig opmærksomhed på teenagere (13-19 år), idet forskning viser især øget risiko for psykiske bivirkninger hos denne aldersgruppe.

Informér patienten omkring, at:

- alt medicin har bivirkninger, inklusive p-piller og hormonspiralen.
- det er ikke alle kvinder, der oplever psykiske bivirkninger.
- forskning tyder på, at der især er teenagere (13-19 år) der har øget risiko for psykiske bivirkninger
- psykiske bivirkninger kan vise sig i form af negativ humørpåvirkning og i alvorlige tilfælde depression.
- de psykiske bivirkninger menes at være forårsaget af hormonændringer i kroppen. Nogle patienter har behov for en uddybende forklaring om, hvordan østrogen og progesteron påvirker den kvindelige krop og psyken. Andre patienter har måske mest brug for at vide at bivirkninger findes.
- Informér omkring, at du vil hjælpe med at finde en anden mulighed for prævention såfremt der optræder bivirkninger - for at forhindre at kvinden stopper prævention med øget risiko for uønsket graviditet.

Ved opdagede psykiske bivirkninger:

- Afdæk årsager til psykiske bivirkninger og tilbyder samtaleforløb med henblik på copingstrategier og psykoedukation.

- Overvej skift til et andet præparat. Mange unge vælger p-piller som prævention. Ved psykiske bivirkninger overvej skift til en p-pille med anden type progesteron i stedet for at skifte en helt anden form for prævention.
- Forskning tyder på, at de rene gestagenprodukter har øget risiko for psykiske bivirkninger i forhold til blandingsprodukterne (f.eks. p-piller). Skift derfor ved psykiske bivirkninger hos p-pille bruger ikke til spiralen eller minipiller, da risikoen for bivirkninger her er større.
- Overvej om der er andre (oplagte) årsager til psykiske bivirkninger. Såfremt dette er tilfældet, da informér omkring, at der findes psykiske bivirkninger, men at du vil foreslå at se an i nogle måneder og aftale en ny kontroltid.
- Efter 1-2 præparatskift og fortsat psykiske bivirkninger, da overvej, om der er andre muligheder, som f.eks.
 - Kobberspiralen til voksne kvinder
 - Pessar i kombination med sæddræbende creme. Denne metode er hormonfri, men samtidig slet ikke lige så sikker som p-piller og hormonspiralen. Derfor ikke egnet kvinder som på ingen måde ønsker at være gravide, men en ide til de kvinder er villige til at acceptere en evt. graviditet.

Kontrolaftaler:

- Alle skal ses til kontrol efter 3 måneder med henblik på kontrol af BT og monitorering af bivirkninger (somatiske og psykiske).
- Særlig opmærksomhed på yngre kvinder i alderen 13-19 år som eventuelt skal tilbydes en ekstra kontroltid efter 4-6 uger. Under alle omstændigheder skal disse kvinder tilbydes kontrolaftale efter 6 måneders opstart, da studier viser højest forekomst af depressive symptomer efter 6 måneders behandling.
- Overvej tilbud om 6 måneders kontrol hos psykisk sårbare kvinder.
- Tænk over hvem patienten er - er der behov for yderligere kontrolaftaler uanset risikofaktorer eller ej.

Kilder:

(TJEKLISTE TIL LÆGER DER ORDINERER KOMBINEREDE HORMONELLE & KONTRACEPTIVA, u.å.)

Bilag 2. Frase: Opstart af hormonal prævention

Indikation/pts ønske for opstart af hormonal prævention:

Nuværende prævention:

Tidligere forsøgt:

Fast partner:

Skiftende partner:

Indikation for podning for klamydia og gonore:

Udeluk aktuel graviditet:

Kendt psykisk sygdom:

Kendt psykisk disposition:

Alder over 35 år eller under 20 år:

Snarlig flyverejse >4 timer eller immobilisation:

Inden opstart østrogenholdig prævention afklares:

Migræne +/- aura:

Kendt med eller disponeret til trombozesygdom:

Kendt kardiovaskulærsygdom inkl. DM:

Rygestatus:

Objektivt:

BT:

Vægt hvis overvægtig.

Plan:

rp (indsæt ønsket præparat og dosering), der laves recept til 3 måneder.

rp. kontroltid om 3 måneder mhp. kontrol af BT og puls og monitorering af bivirkninger, herunder både somatiske og psykiske. Obs på compliance.

Pt informeres om virkning og hyppigste bivirkninger (blødningsforstyrrelser, uren hud, psykiske bivirkninger/depression).

Bilag 3. Frase: 3 måneders kontrol efter opstart hormonel prævention

Nuværende prævention:

Opfølgning på mulige bivirkninger:

Blødningsforstyrrelser:

Uren hud:

Psykiske bivirkninger/depressive symptomer:

Andet:

Objektivt:

BT:

Evt. MDI-score.

Plan:

Informeres om at henvende sig ved bivirkninger. Der laves recept til 1 års behandling, herefter fornyet kontrol.

Alle yngre kvinder i alderen 13-19 år skal ses til ekstra kontrol efter yderligere 3 måneder, obs psykiske bivirkninger, især hos yngre kvinder. Kan også overvejes hos psykisk skrøbelige kvinder.