

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V12190713

# Hormonel kontraception, depression og selvmord

Abir Khalil Bchtawi<sup>1</sup>, Bashayir Said Muse Issa<sup>2</sup>, Ella Fabricius Jørgensen<sup>3</sup> & Øjvind Lidegaard<sup>3</sup>

1) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Lægerne Havnegade 39B, Esbjerg, 3) Gynækologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V12190713

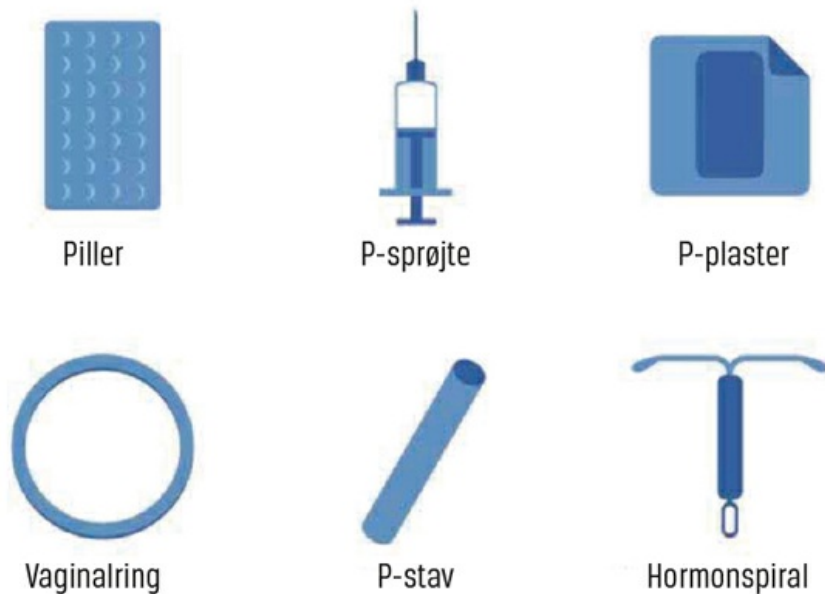
### HOVEDBUDSKABER

- Depressionsudvikling, selvmord og selvmordsforsøg er associeret med brugen af hormonal kontraception.
- Størst risiko er der rapporteret for brug af rene gestagenpræparater og brug blandt teenagere, hvor risikoen er fordoblet.
- Kvinder bør informeres om potentielle psykiske bivirkninger af brug af hormonal kontraception.

På landsplan indløste omkring 400.000 danske kvinder en recept på hormonal kontraception (HC) i 2018, og knap 10% af dem var teenagere [1]. Yderligere 40.000 anvender i dag hormonspiral [1]. Mens humørændringer er en velkendt og almindeligt beskrevet bivirkning, som også nævnes i indlægssedlerne til produkterne [2], har man i en række nye epidemiologiske studier dokumenteret en association mellem brugen af HC og risikoen for udvikling af depression, selvmordsforsøg og selvmord blandt kvinder.

Resultaterne fra disse nye studier har dannet grundlag for en ny national guideline [3] og afviger fra resultaterne i en række tidligere gennemførte studier.

Denne artikel har til formål at opdatere vores viden om indvirkningen af forskellige typer HC (**Figur 1**) på risikoen for at udvikle depression, selvmordsforsøg og selvmord. Artiklen er baseret på en gennemgang af en række epidemiologiske studier, og fokus er på både at præsentere resultaterne af de nyere studier og at forklare, hvorfor der i ældre og nyere studier er rapporteret forskellige resultater. En samlet oversigt over gennemgåede studier findes som online appendix [4].

**FIGUR 1 /** Forskellige typer hormonelle kontraktiva.

### BETYDNING AF STUDIEMETODE

Den foreliggende litteratur er metodologisk heterogen, hvilket i vid udstrækning reflekteres i studierne resultater. De afgørende metodologiske forhold, som influerer på resultaterne, er om man undersøger kvinder, fra de påbegynder brugen af HC, eller om man undersøger kvinder, som har brugt HC i en kortere eller længere periode. Dernæst er det afgørende, hvordan referencegruppen defineres.

Når kvinder påbegynder brug af HC, vil mange af dem, som oplever ændringer i humøret eller udvikler depression, ophøre med at anvende HC inden for uger til måneder. Kvinder, som fortsætter brugen af HC, vil derfor være dem, som tåler produkterne bedst. Dette betyder, at hvis man udelukkende undersøger langtidsbrugere i kohorte- og tværsnitsstudier, vil man kun finde få, som udvikler depression. Dette fænomen benævnes healthy user selection.

Ved anvendelse af referencegruppen ikkebrugere af HC vil man blandt disse kvinder også have tidligere brugere af HC; bl.a. dem, som netop ophørte med HC pga. humørændringer eller sågar depressionsudvikling. Det vil forstærke en eventuel healthy user-bias. I kohortestudier, hvor kontrolgruppen er ikkebrugere, og den undersøgte population er langtidsbrugere af HC, vil man derfor ofte ikke finde forskel på depressionsudviklingen blandt brugere og ikkebrugere. Ved sjældne udfald spiller disse to metodologiske forhold ikke nogen afgørende rolle for resultaterne, men for hyppige udfald har de afgørende betydning, da tidligere brugere (som ophørte pga. bivirkninger) udgør en stor del af ikkebrugerne.

Ovenstående selektionsfænomener kan gøre sig gældende i alle studiedesign. I case-kontrolstudier opstår der tilsvarende problemer, hvis casegruppen af deprimerede udvælges blandt kvinder i fertil alder over 25 år, hvor mange af dem, som i årene forinden oplevede depressionsudvikling, må forventes at være ophørt med deres brug af HC. Selv i randomiserede studier kan selektionen af kvinder til studierne indebære invaliderende bias. Hvis inklusionen her omfatter kvinder, som tidligere har anvendt HC, vil de kvinder, som tidligere har tålt behandlingen godt, typisk være tilbøjelige til deltagelse, mens dem, som tidligere har haft dårlig erfaring med brug af HC, sjældent vil melde sig til at indgå i disse studier. I randomiserede studier vil man derfor typisk kun kunne påvise en depressionsudvikling, hvis man inkluderer kvinder, som påbegynder førstegangsbehandling med HC.

Af ovenstående grunde er vægten i denne artikel lagt på kohortestudier, hvor man har inkluderet yngre kvinder, analyseret kvinder fra de påbegynder brugen af HC og så vidt muligt har anvendt aldrigbrugere som referencegruppe. Særligt resultater fra tre store skandinaviske registerbaserede kohortestudier er vægtet højt, da de illustrerer disse metodologiske pointer [5-7].

## ORALE KONTRACEPTIVA OG DEPRESSIONSUDVIKLING

### Randomiserede studier

I 1995 blev 150 kvinder randomiseret til enten p-piller, minipiller eller placebo og fulgt gennem fire måneder mhp. registrering af bl.a. seksuel lyst og depression [8]. Gennemsnitsalderen var 32 år. Studiet viste en ikkesignifikant stigning i depression i såvel p-pille- som placebogruppen, mod et ikkesignifikant fald blandt kvinder, der tog minipiller. Kvinderne måtte gerne have anvendt p-piller tidligere, og den lave statistiske styrke var et andet problem.

I et andet randomiseret studie inviterede man 173 kvinder, der var under 20 år og havde dysmenoré, til at deltage [9]. Kvinderne udfyldte et spørgeskema både ved rekruttering og tre måneder efter påbegyndelse af HC, hvor effekten på dysmenoré og depressionsscore blev evalueret. Der blev rapporteret om samme reduktion i depressionsscore blandt kvinder, der blev behandlet med lavdosis p-pille, som i placebogruppen. Studiet var begrænset af en stærkt selekteret målpopulation, men også af den faktor, at kvinder, der tidligere havde anvendt HC, blev inkluderet. Kvinder, som tidligere havde anvendt p-piller, blev inkluderet med deraf følgende risiko for selektionsbias. Da dysmenoré desuden er en kendt hyppig risikofaktor for depression blandt teenagere, kan en p-pillebetinget depressionstendens være opvejset af den mindre dysmenoré, som samme piller forårsager – altså bias by indication.

I et studie randomiserede man 340 kvinder i alderen 18-35 år til tre måneders behandling med p-piller hhv. placebo [10]. Oplysning om generelt psykisk velvære og et specifikt depressionsskema blev udfyldt ved rekruttering og efter tre måneder. P-pillegruppen havde signifikant dårligere psykisk score efter tre måneder og scorede også højere, men ikke signifikant højere på depressionsskalaen end placebogruppen. Kvinder under 18 år var ekskluderet, og tidligere

brugere af p-piller indgik i studiet. Også dette studie kan være invalideret af både selektionsbias og for kort opfølgning.

### Observationsstudier

I to store skandinaviske kohortestudier undersøgte man sammenhængen mellem risikoen for at få depression og brugen af antidepressiva hos kvinder, som anvendte HC [5, 6]. I det danske registerbaserede kohortestudie fulgte man 1.061.997 kvinder i alderen 15-34 år gennem 14 år, mens man i det svenske kohortestudie fulgte 815.622 kvinder i alderen 12-34 år gennem et år. I begge studier konkluderede man, at risikoen for udvikling af depression var forøget hos kvinder, der var i behandling med orale HC, minipiller såvel som p-piller. Risikoen var i begge studier størst ved brug af rene gestagenprodukter (**Tabel 1**). Den relative risiko (RR) for depression blev i det danske studie estimeret til 1,3 (95% konfidens-interval (KI): 1,27-1,40) ved brug af referencegruppen ikkebrugere, og i det svenske studie rapporteredes en odds ratio (OR) på 1,28 (95% KI: 1,24-1,33) for førstegangsbrug af psykofarmaka blandt kvinder, der var i behandling med minipiller sammenholdt med ikkebrugere. I begge studier fandt man, at RR/OR for depression var størst for yngre kvinder (teenagere), og dette fund var gennemgående for brug af alle typer HC [5, 6]. Endvidere toppede risikoen for depressionsudvikling i det danske studie inden for de første seks måneder fra påbegyndelse af HC. Ved brug af p-piller blev OR for førstegangsbrug af psykofarmaka blandt 15-17-årige estimeret til 1,52 (95% KI: 1,41-1,64) i det svenske studie, mens RR i det danske studie blev rapporteret til 1,2 (95% KI: 1,22-1,25) (**Tabel 1**), når referencegruppen var ikkebrugere.

**TABEL 1 /** To undersøgelers risikoestimer for førstegangsbrug af antidepressiva/psykofarma blandt kvinder i behandling med hormonel kontraception sammenlignet med ikke- hhv. aldrigbrugere af hormonel kontraception.

	Zettermark et al, 2018 [6] <sup>a</sup>		Skovlund et al, 2016 [5] <sup>b</sup>		
	alder, år	OR (95% KI)	ikkebrugerreference RR (95% KI)	aldrigbrugerreference RR (95% KI)	
P-piller	15-17 år	1,52 (1,41-1,64)	1,2 (1,22-1,25)	15-19 år	2,2 (2,18-2,31)
	Alle	1,29 (1,26-1,33)		Alle	1,7 (1,66-1,71)
Minipiller	15-17 år	1,83 (1,65-2,03)	1,3 (1,27-1,40)	15-19 år	2,8 (2,49-3,15)
	Alle	1,28 (1,24-1,33)		Alle	1,8 (1,74-1,91)
Hormonspiral, p-sprøjte, p-stav	15-17 år	3,37 (2,10-5,40)	1,4 (1,31-1,42)	15-19 år	4,0 (3,17-4,93)
	Alle	1,46 (1,38-1,55)		Alle	1,9 (1,80-1,96)
P-plaster	15-17 år	2,27 (1,85-2,79)	2,0 (1,76-2,18)	15-19 år	
	Alle	1,57 (1,45-1,67)		Alle	2,6 (2,38-2,95)
Vaginalring			1,6 (1,55-1,69)	15-19 år	3,6 (3,30-4,01)
				Alle	2,2 (2,14-2,34)

KI = konfidensinterval; OR = oddsratio; RR = relativ risiko.

a) Alderspopulation: 12-30-årige.

b) Alderspopulation: 15-34-årige.

Sammenlignet med aldrigbrug af HC var RR i det danske studie for førstegangsbrug af antidepressiva 2,2 (95% KI: 2,18-2,31) blandt 15-19-årige og 1,7 (95% KI: 1,66-1,71) blandt 15-34-årige (Tabel 1). I det svenske studie havde yngre kvinder i alderen 15-17 år ved brug af p-piller en OR på 1,52 (95% KI: 1,41-1,64) for førstegangsbrug af psykofarmaka (Tabel 1).

Tilsvarende havde 15-19-årige, som anvendte minipiller, i det danske studie en knap tre gange øget risiko for depression, RR: 2,8 (95% KI: 2,49-3,15), og 15-34-årige havde i gennemsnit en knap to gange forøget risiko for depressionsudvikling, RR: 1,8 (95% KI: 1,74-1,91) (Tabel 1).

## PARENTERALE KONTRACEPTIVA OG DEPRESSIONSUDVIKLING

I både det danske og det svenske kohortestudie blev de højeste risikoestimer rapporteret for parenterale præparater, og her var tendensen igen, at associationen var stærkest blandt teenagere, hvorefter RR/OR for depression faldt med stigende alder [5, 6].

I det danske kohortestudie blev de højeste risikoestimer for udvikling af depression og førstegangsforbrug af antidepressiva rapporteret for vaginalring, RR: 2,2 (95% KI: 2,14-2,34), og p-plaster, RR: 2,6 (95% KI: 2,38-2,95), med aldrigbrugere som reference [5]. Risikoestimerne var igen omkring 50% højere blandt kvinder i alderen 15-19 år end blandt kvinder, der var ældre end 19 år (Tabel 1). I det svenske kohortestudie rapporteredes der om risikoestimer med ikkebrugere som reference, og sammenlagt for de to produkter fandt man en OR på 1,57 (95% KI: 1,45-1,67) og højere for teenagere [6].

Anvendelse af hormonspiral var forbundet med 1,9 (95% KI: 1,80-1,96) gange øget risiko for udvikling af depression og brug af antidepressiva end hos aldrigbrugere af HC. Risikoen var højest for teenagere (Tabel 1) [5]. Dette bekræfter, at selv om hormonspiral af mange opfattes som en lokal behandling, er der også systemiske effekter ved brug af den [11]. I det svenske kohortestudie fandt man et lignende risikoestimat samlet for hormonspiral, hormondepotmidler og p-stav [6].

## SELMORDSFORSØG OG SELVMORD

I få studier har man undersøgt sammenhængen mellem brug af HC og selvmordsforsøg samt selvmord. I et større engelsk kohortestudie undersøgte man associationen mellem brug af kontracetiva og selvmordsforsøg hos 16.746 kvinder, der var i alderen 25-39 år, som anvendte enten orale kontracetiva, kobberspiral eller pessar [12]. Man fandt, at kvinder, som anvendte spiral og orale kontracetiva, havde den højeste risiko for selvmordsforsøg. I et andet kohortestudie fulgte man 6.654 kvinder over 25 år. Kvinderne var imidlertid allerede i behandling med HC inden studiestart [13]. I studiet fandt man ingen association mellem HC og selvmordsforsøg. Begge studier var invalideret af selektionsbias ved kun at have rekrutteret kvinder over 25 år og ikke have fulgt dem, fra de påbegyndte brugen af HC.

I et dansk kohortestudie fulgte man 475.802 kvinder i alderen 15-33 år gennem 15 år fra de påbegyndte brugen af HC [7]. RR for selvmordsforsøg var 1,97 (95% KI: 1,85-2,10) og for selvmord 3,08 (95% KI: 1,34-7,08). I Tabel 2 er vist hazard ratio for selvmordsforsøg ved brug af forskellige typer HC. Ved stratificering for alder viste det sig, at RR for selvmordsforsøg ved brug af HC var højest for de yngste kvinder og i de første måneder efter påbegyndelse af behandlingen. Risikoen faldt med stigende alder. Efter syv års brug af HC var risikoen for selvmordsforsøg 30% højere end hos aldrigbrugere. Og igen var risikoen størst ved brug af parenterale og rene gestagenpræparater.

**TABEL 2 / Hazard ratio (HR) med 95% konfidens-interval (95% KI) for selvmordsforsøg blandt kvinder i behandling med hormonal kontraception sammenlignet med aldrigbrugere [6].**

	HR (95% KI)
P-piller	1,91 (1,79-2,03)
Minipiller	2,29 (1,77-2,95)
Hormonspiral	2,86 (2,06-3,97)
P-plaster	3,28 (2,08-5,16)
Vaginalring	2,58 (2,06-3,22)
P-sprøjte	6,52 (5,03-8,46)

## KONKLUSION

Der er god evidens for, at nogle kvinder er følsomme for eksogene kønshormoner, men det er samtidig en kendsgerning, at mange trives godt med hormonal kontraception, og at risikoen for depressionsudvikling ved brug af HC efter 25-årsalderen er beskedent. De højeste relative risici er fundet blandt yngre kvinder samt ved brug af parenterale og rene gestagenpræparater. De kliniske rekommandationer lægger derfor op til, at alle kvinder bør have kortlagt tidligere psykiske lidelser og orienteres om denne potentielle bivirkning forud for påbegyndelse af behandling med hormonal kontraception. Risikovurderingen bør generelt nuanceres, således at den ved påbegyndelse af behandlingen også indeholder anamnesticke oplysninger om psykologiske forhold, der kan øge den unge kvindes risiko for udvikling af egentlig depression. Anamnesen bør indeholde oplysninger om familiær disposition til psykisk sygdom. Der bør være

særlig opmærksomhed på yngre og sårbare kvinder.

I klinikken anvendes de parenterale præparater som oftest af kvinder med sociale udfordringer eller dårlig kompliance. En opfølgning 3-6 mdr. efter påbegyndelse af behandlingen bør finde sted, da risikoen for depression, selvmordsforsøg og selvmord synes at være størst i de første måneder efter start.

**KORRESPONDANCE:** Øjvind Lidegaard. E-mail: [Oejvind.Lidegaard@regionh.dk](mailto:Oejvind.Lidegaard@regionh.dk)

**ANTAGET:** 12. maj 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. juni 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Hormonal contraceptive use, depression and suicide

Abir Khalil Bchtawi, Bashayir Said Muse Issa, Ella Fabricius Jørgensen & Øjvind Lidegaard

Ugeskr Læger 2020;182:V12190713

Hormonal contraception is widely used among young women, and mood changes are common side effects. Little focus has been drawn towards more serious mood disorders. Recent investigations have shown an association between hormonal contraceptive use and depression, suicide attempt and suicide. The highest relative risks for those side effects have been reported among adolescents. All types of hormonal contraceptive methods seem to influence women's mood. In this review, we recommend a greater focus on potential psychological side effects and increased attention when prescribing hormonal contraceptive products.

## LITTERATUR

1. Sundhedsdatastyrelsen. <https://medstat.dk/> (20. mar 2020).
2. Information til sundhedsfaglige. <https://pro.medicin.dk/> (6. dec 2019)
3. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Systemiske effekter ved hormonel kontrception: depression, selvmord og selvmordsforsøg, 2019. <https://www.dsog.dk/gynkologi> (6. dec 2019).
4. Online appendix: <https://drive.google.com/drive/folders/1a1gCHuVVassu5lC2bt03X9Y8SePolKfM?usp=sharing>
5. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV et al. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1154-62.
6. 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;13:e0194773.

7. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV et al. Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry* 2018;175:336-42.
8. Graham CA, Ramos R, Bancroft J et al. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception* 1995;52:363-9.
9. O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007;75:299-304.
10. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E et al. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2017;107:1238-45.
11. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update* 2008;14:197-208.
12. Vessey MP, McPherson K, Lawless M et al. Oral contraception and serious psychiatric illness: absence of an association. *Br J Psychiatry* 1985;146:45-9.
13. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C et al. Association of hormonal contraceptive use with reduced levelsLitteratur