



Hormoner och humör

Kompositör

Marie Bixo

Institutionen för Klinisk vetenskap

Obstetrik och gynekologi

Umeå universitet

Verket framförs av

Jan Brynhildsen & Helena Kopp Kallner



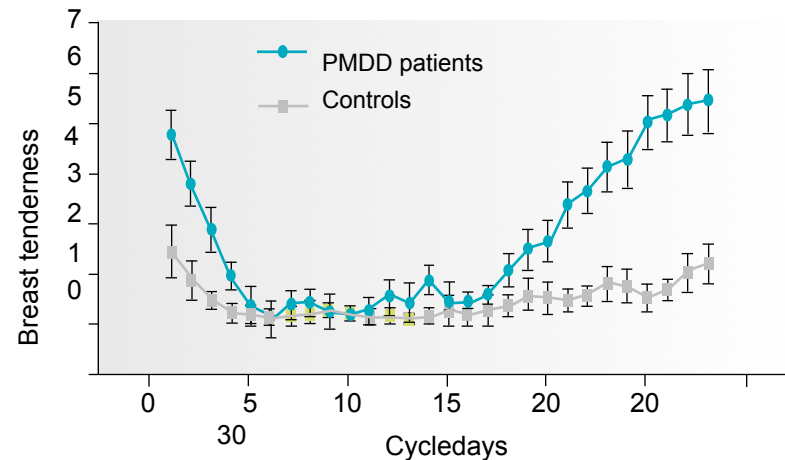
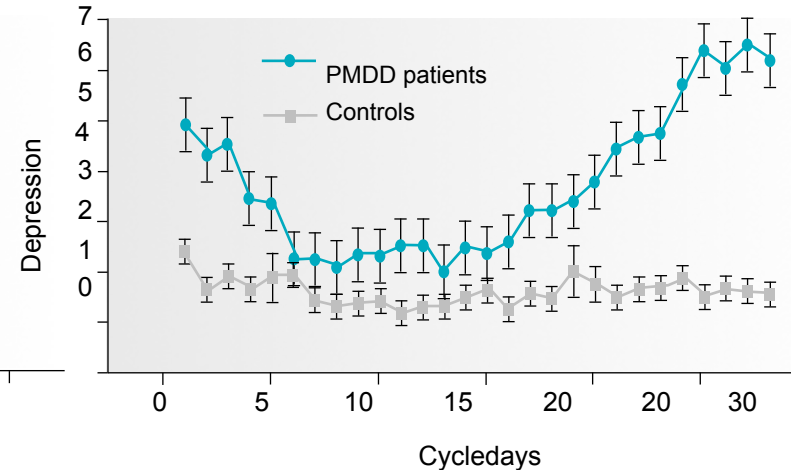
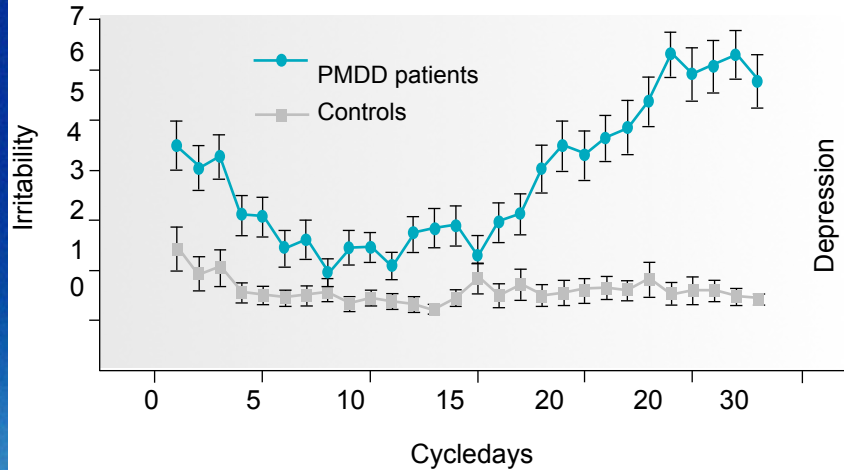
Hormoneffekter på humöret

- **PMDS** (premenstruellt dysforiskt syndrom)
- Postpartum-perioden
- Klimakteriet

- **HRT** (hormonell substitutionsterapi)
- **Hormonella preventivmedel**



Dagliga skattningar av negativa symtom hos kvinnor med PMDS och kontroller





Prevalens PMS/PMDS

- 75 % av kvinnor rapporterar cyklicitet i enstaka symptom
- 20-50% anger själva att de har premenstruella symptom
- 10% söker hjälp
- 2-5% av kvinnor i fertil ålder har PMDS



DSM-V kriterier PMDD

- A. Under de flesta cykler ska minst **fem** av dessa symptom (något av 1-4 obligat) funnits **premenstruellt** och varit borta (eller påtagligt minskat) inom någon dag efter att menstruationen startat:
1. **Nedstämdhet**, hopplöshet
 2. **Ångest** eller känsla av att vara på ”bristningsgränsen“
 3. Uttalade **humörsvängningar**
 4. Uttalad och ihållande ilska eller **irritabilitet**



DSM-V kriterier PMDD forts.

5. Minskat intresse för de dagliga aktiviteterna
6. Svårigheter att koncentrera sig
7. Lätt uttröttbar eller minskad energi
8. Uttalat förändrad aptit, tröstätande eller sötsug
9. Hypersomnia eller insomnia
10. Känsla av att vara överhopad eller känsla av att tappa kontrollen
11. Fysiska symptom som bröstspänning, svullnad, huvudvärk, ledvärk, viktuppgång



DSM-V kriterier PMDD forts.

- B. Symptomen ska vara **påtagligt belastande** och påverka arbete, skola, dagliga aktiviteter eller relationer
- C. Symptomen ska inte vara en försämring av annan psykisk ohälsa som egentlig depression, panikångest, dystymi eller personlighetsstörning
- D. Kriterierna ska konfirmeras med **dagliga skattningar** under minst två menstruationscykler
- E. Symtomen ska inte bero på missbruk, medicinering eller annan sjukdom



Prevalens av PMDS/PMS beroende på diagnossättning

Prospective daily ratings

83 women over 212 cycles.

(Sveinsdottir & Bäckström 2000)

PMDD	2.7%
Needing help	6.8%
PMS cyclicity	80.9%
No cyclicity	9.6%

Retrospective assessment

1251 women

(Wittchen et al 2002)

Severe PMS/PMDD	5.3%
Moderate cases	18.6%
Mild	55.9%
No symptoms	20.2%



Daily Record of Severity of Problems (DRSP)

- DRSP är en validerad skala som används i behandlingsstudier för PMDS, baserad på DSM-V
- DRSP används för PMDS-diagnos
- DRSP kan användas för utvärdering av effekt
- DRSP mäter
 - **11** psykologiska parametrar och fysiska **symptom**
 - **Svårighetsgrad** genom utvärdering av negativ påverkan på familj, relationer och arbete
 - **6-gradig** Likertskala (1=frånvaro av symptom/påverkan, 6=extremt uttalat symptom/påverkan)



DRSP: 11 psykologiska och fysiska symtoms

=21 frågor

1=not at all
2=minimal
3=mild
4=moderate
5=severe
6=extreme

1a	Felt depressed, sad, "down", or "blue"
1b	Felt hopeless
1c	Felt worthless, or guilty
2	Felt anxious, tense, "keyed up" or "on edge"
3a	Had mood swings (e.g. suddenly felt sad or tearful)
3b	Was more sensitive to rejection or my feelings were easily hurt
4a	Felt angry, irritable
4b	Had conflicts or problems with people
5	Had less interest in usual activities (e.g. work, school, friends, hobbies)
6	Had difficulty concentrating
7	Felt lethargic, tired, fatigued or had a lack of energy
8a	Had increased appetite or overate
8b	Had cravings for specific foods
9a	Slept more, took naps, found it hard to get up when intended
9b	Had trouble getting to sleep or staying asleep
10a	Felt overwhelmed or that I could not cope
10b	Felt out of control
11a	Had breast tenderness
11b	Had breast swelling, felt "bloated" or had weight gain
11c	Had headache
11d	Had joint or muscle pain



DRSP: Påverkan på dagligt liv

= 3 frågor

1	At work, at school, at home, or in daily routine, at least one of the problems noted above caused reduction of productivity or inefficiency
2	At least one of the problems noted above interfered with hobbies or social activities (e.g. avoid or do less)
3	At least one of the problems above interfered with relationships with others

1=not at all

2=minimal

3=mild

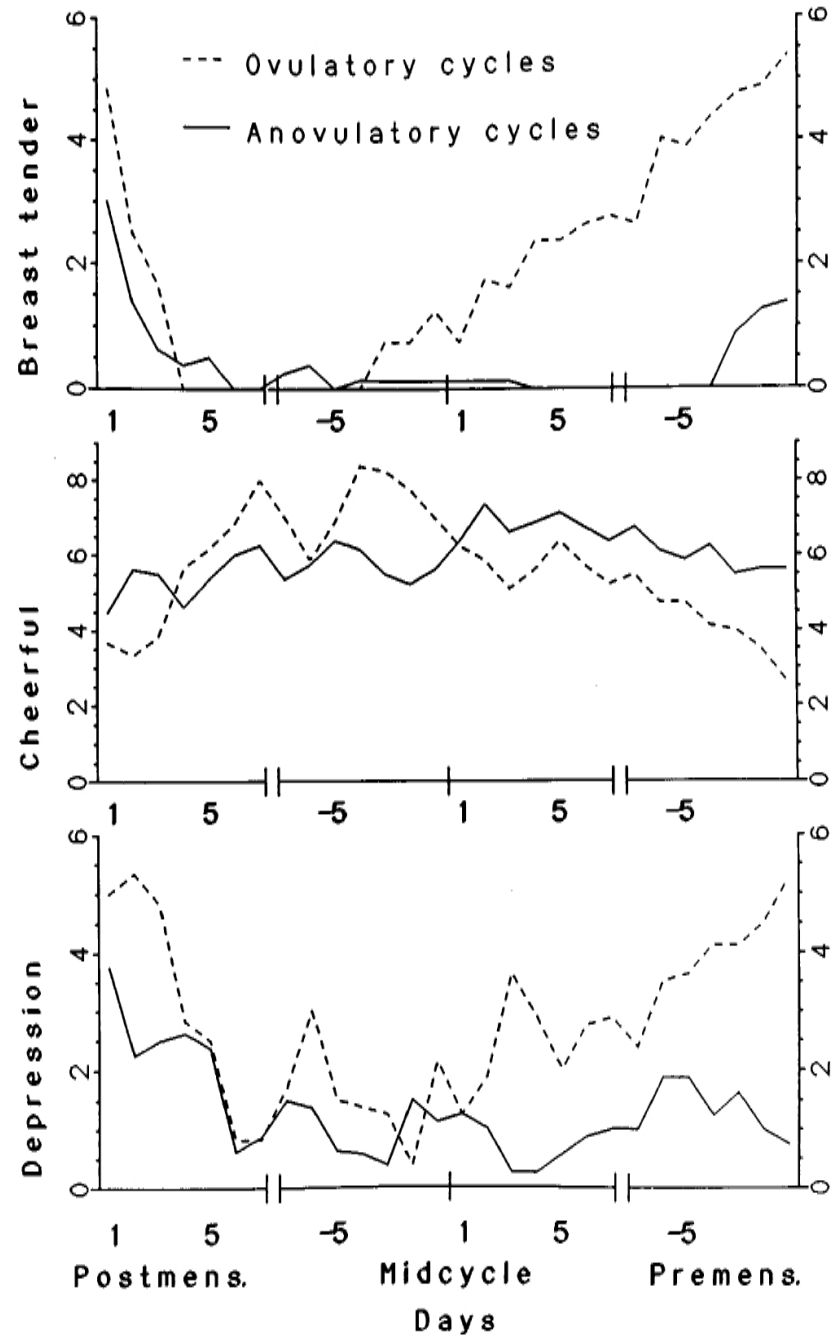
4=moderate

5=severe

6=extreme



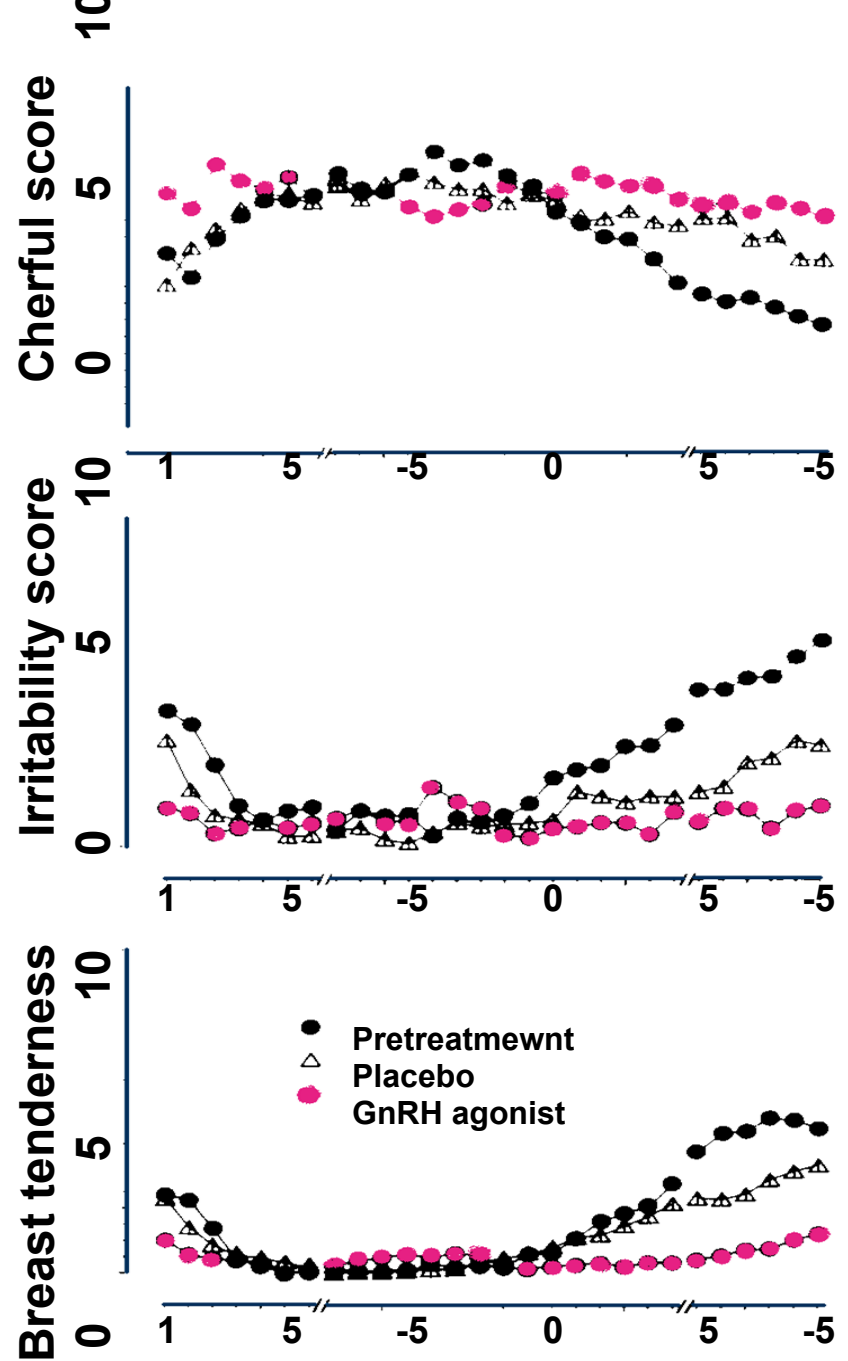
Vid anovulation inga PMS-symtom



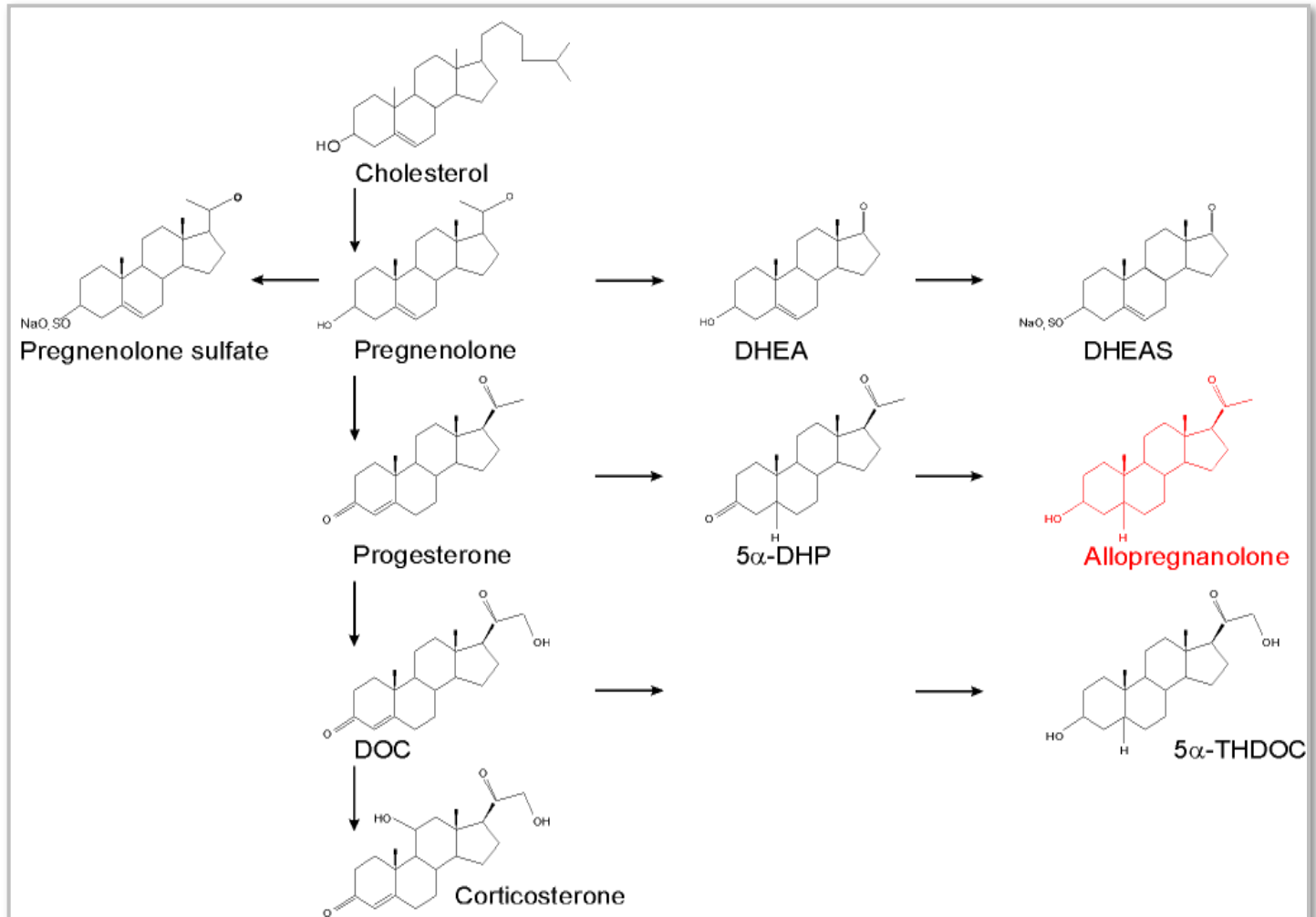
Hammarbäck 1991



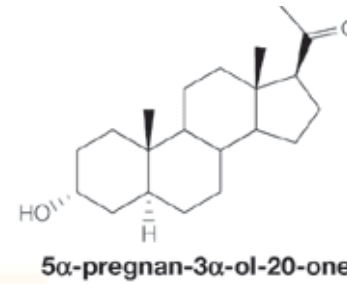
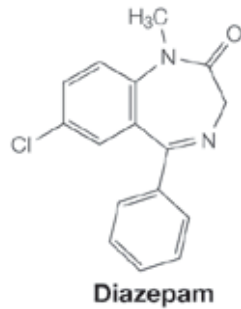
Behandling av
PMDS
med GnRH-
agonist,
dubbel-blind
cross-over
studie,
n=23



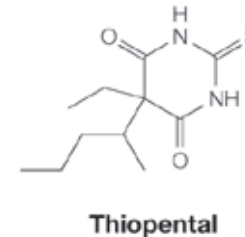
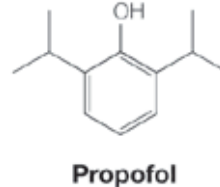
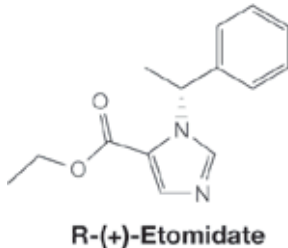
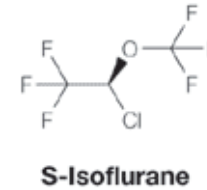
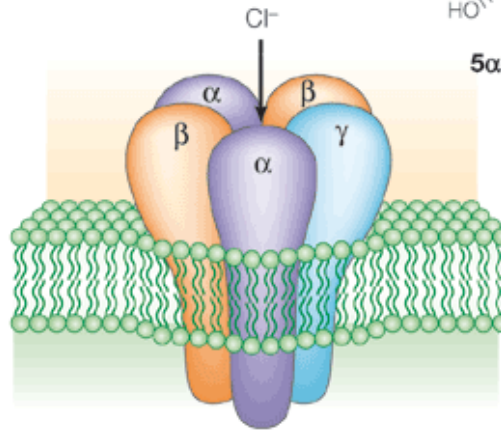
Progesteron är inte "boven"



GABA_A receptorn



Allopregnanolon



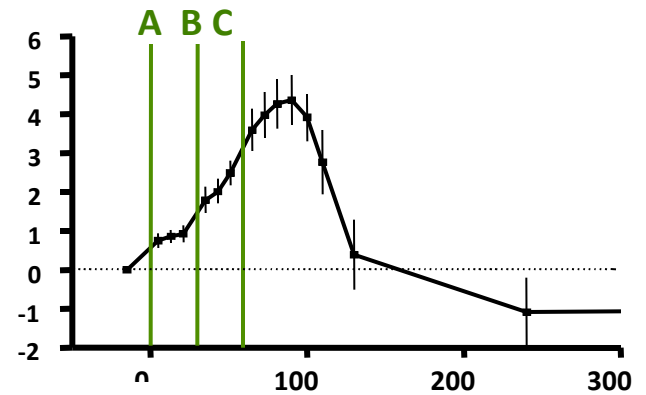
GABA-
agonister:
Sedation

Paradoxal
reaktion
hos 5%

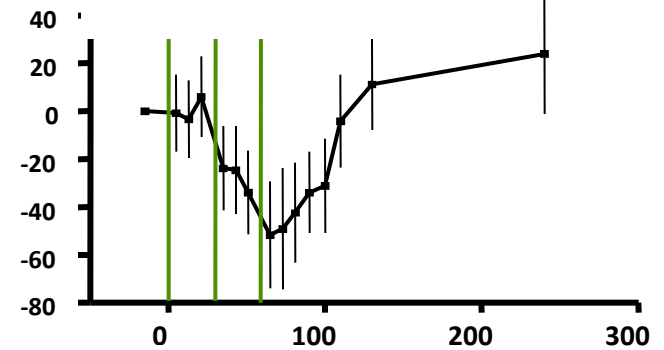


Allopregnanolon i injektion ger sedation via effekt på $GABA_A$ -receptorn

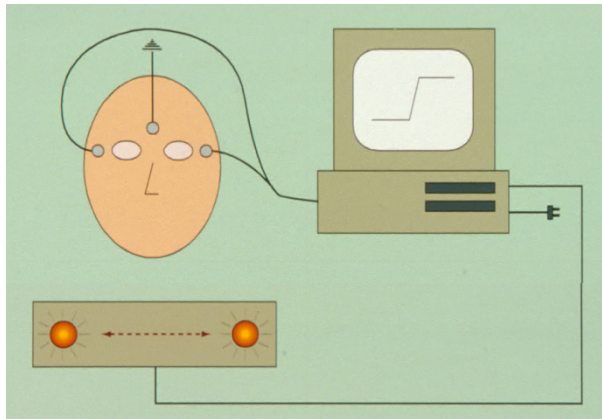
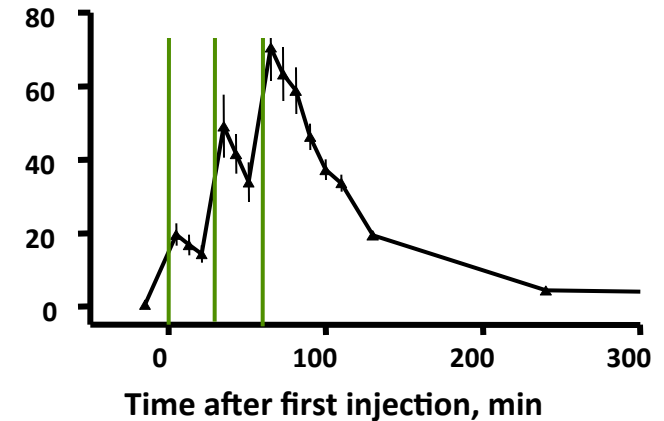
Sedation score



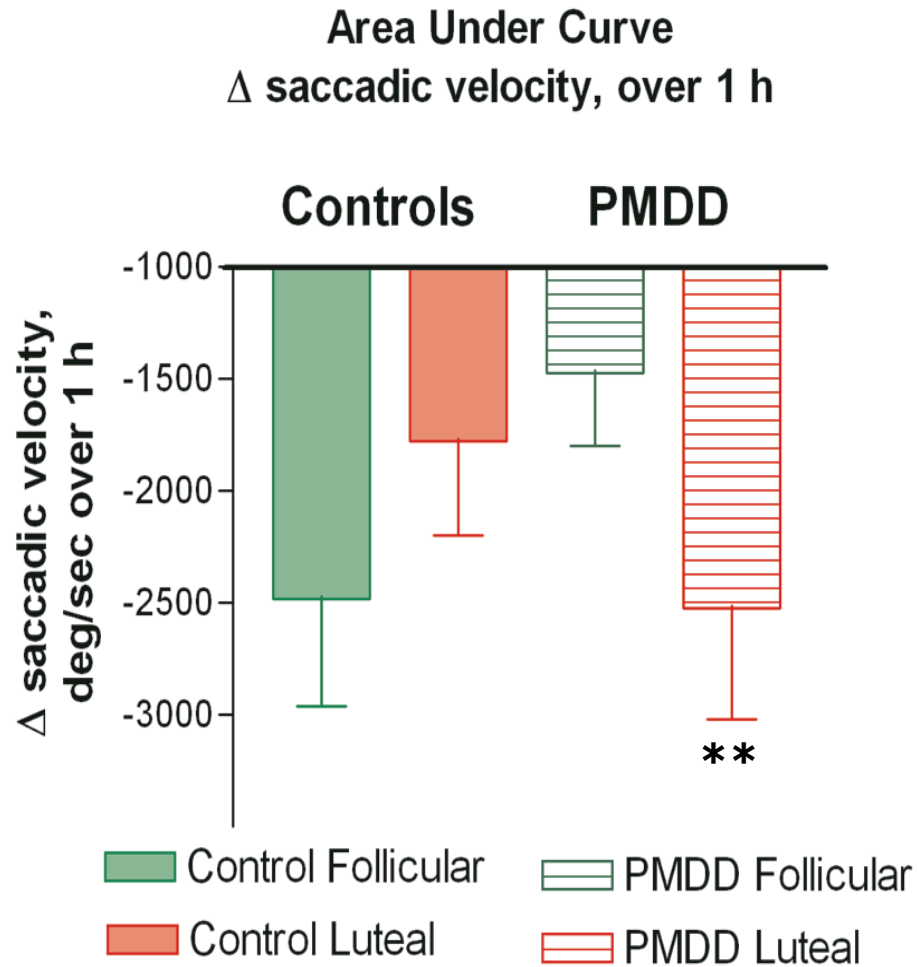
Saccad velocity (deg/sec)



Allopregnanolone (nmol/L)



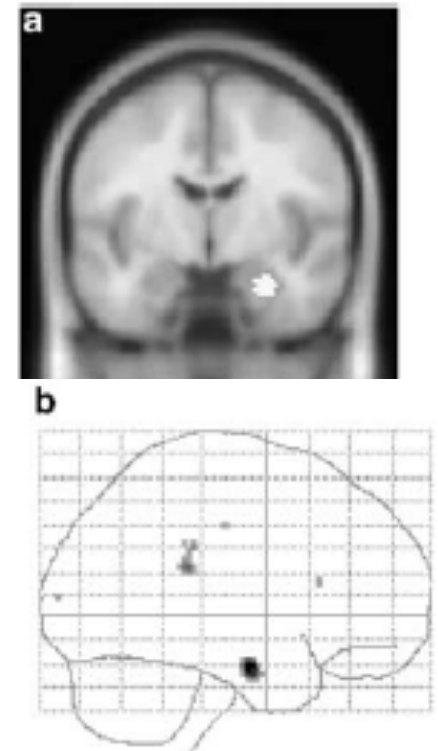
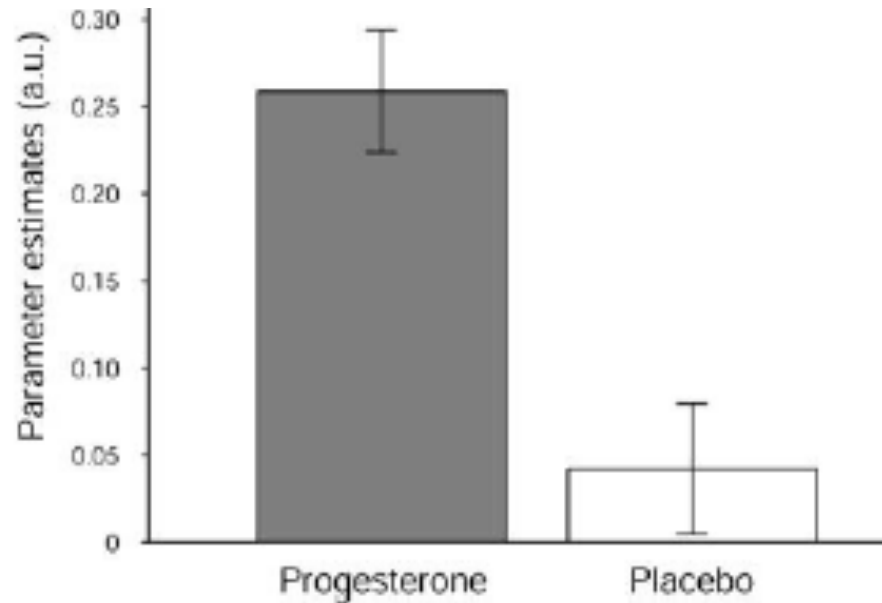
Effekt av allopregnanolon på saccadhastighet hos kvinnor med PMDS i olika faser av menscykeln



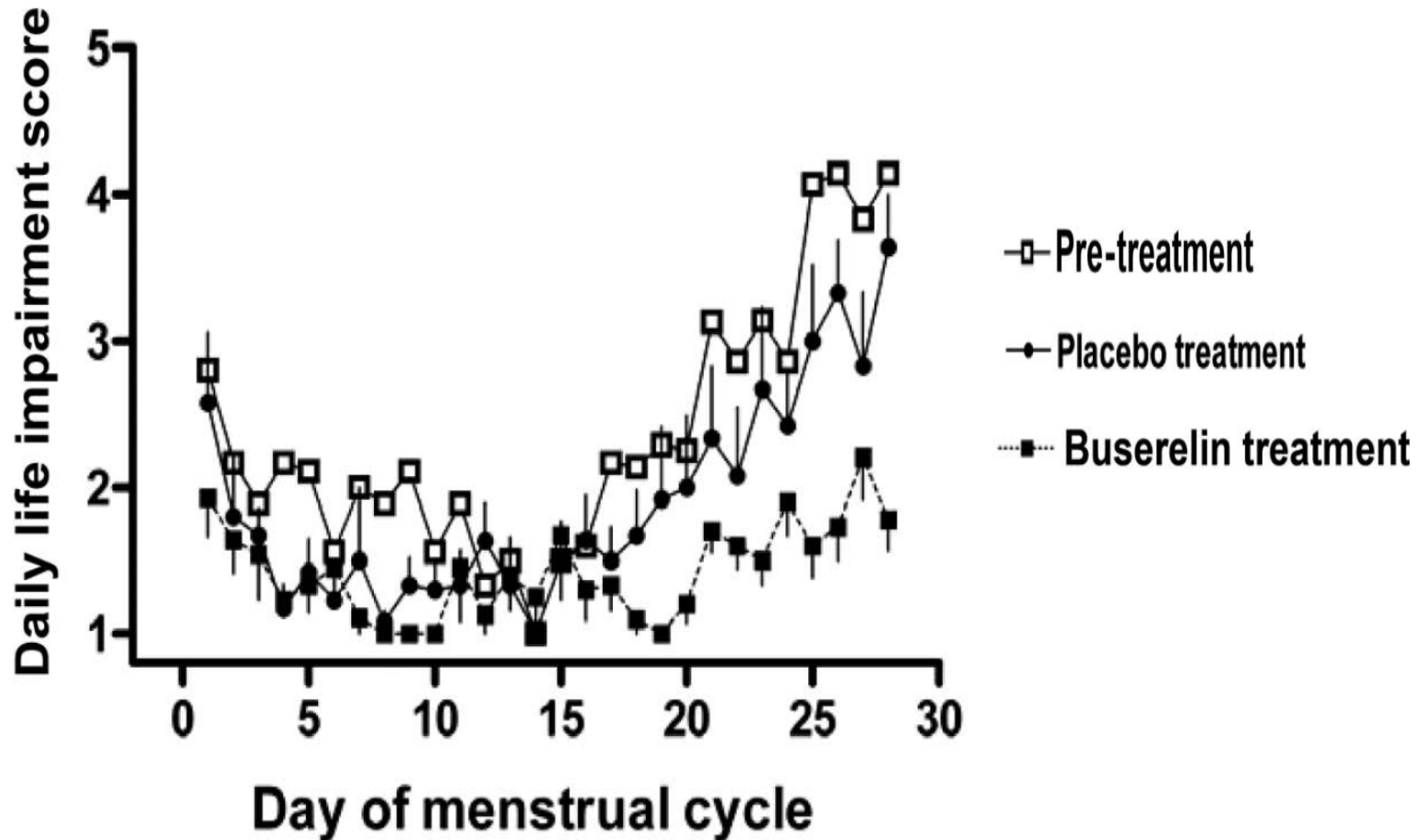
Injektion av allopregnanolon till kvinnor med och utan PMDS (kontroller)

Progesterone (allopregnanolone) increases amygdala reactivity

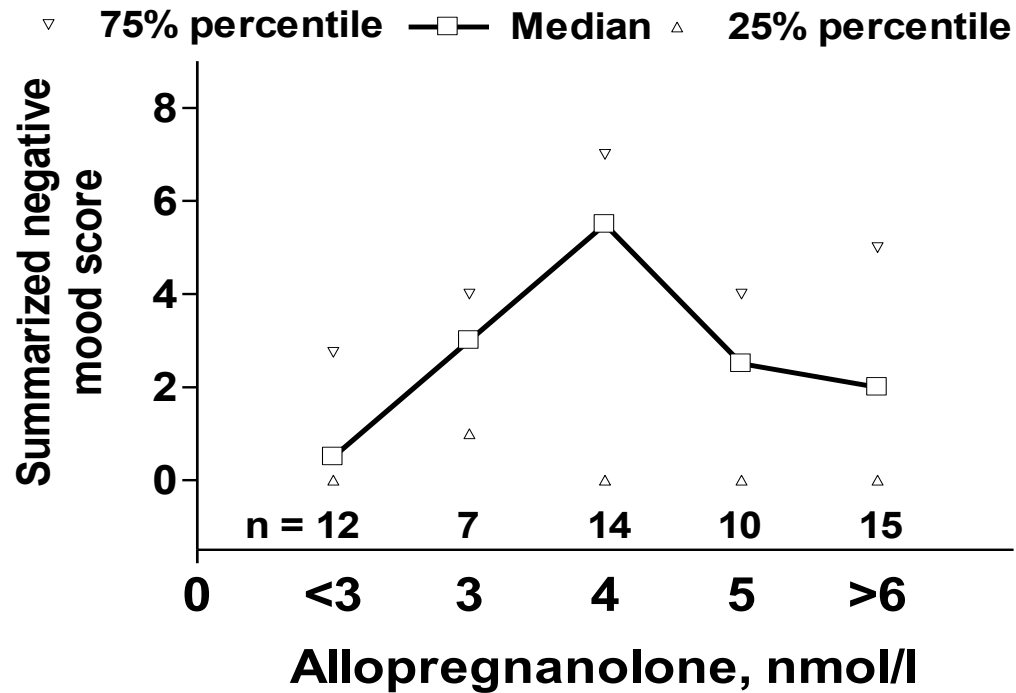
Single progesterone oral administration (400 mg) and responses in amygdala assessed with fMRI in the right brain half



Minskade nivåer av allopregnanolon minskar symtomen vid PMDS



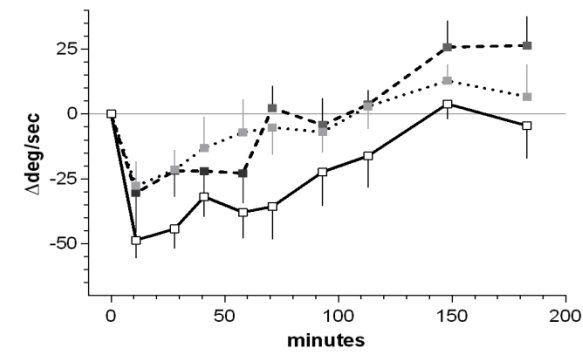
Negativa humörsymptom och allopregnanolon-nivåer



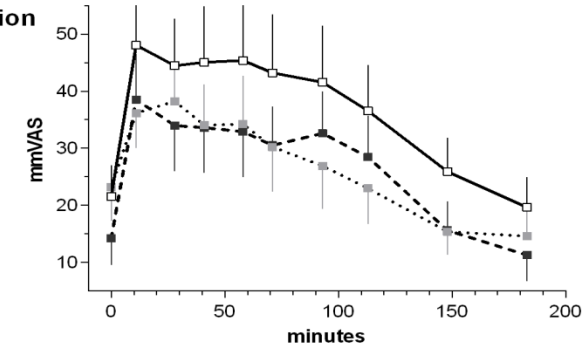


UC1010 blockerar effekten av allopregnanolon (ALLO) på saccadhastighet

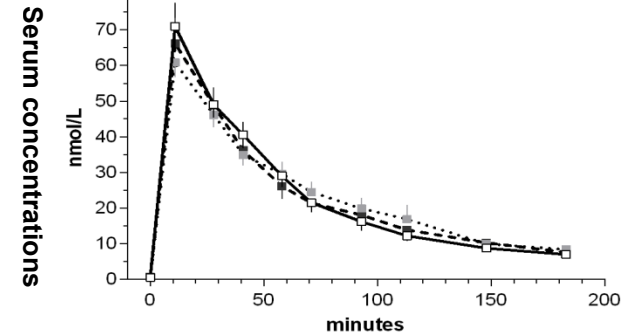
Δ SEV



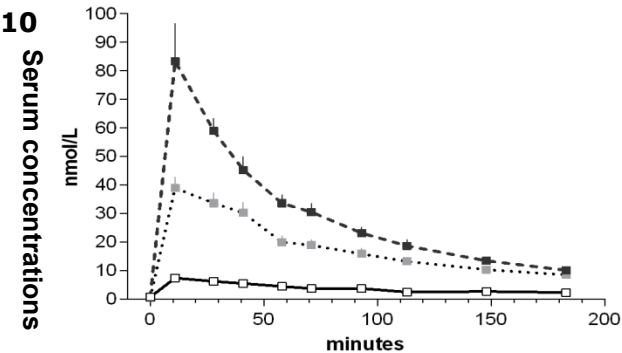
Sedation



ALLO



UC1010



Bengtsson et al., 2014



Jämförelse med andra RCT av PMDS-behandling. Effektmått: DRSP totalsumma

Study	Reduction placebo	Reduction active	Diff placebo vs active
Fluoxetine, 20 mg <i>Cohen, 2002</i>	-23.2	-31.3	8.1
Fluoxetine 20mg <i>Pearlstein, 2003</i>	-15.3	-19.4	4.1
Sertraline <i>Halbreich, 2002</i>	-16.4	-26.1	9.7
COC dros/EE (Yaz [®]) <i>Yonkers, 2005</i>	-30.0	-37.5	7.5
Yaz [®] (cross-over) <i>Pearlstein, 2005</i>	-19,9	-34	14.1
UC1010 <i>UM104, prel. results</i>	-21.5	-34.4	12.9



SSRI-behandling vid PMDS

- SSRI förstahandsval vid PMDS (fluoxetin, sertralin, paroxetin, citalopram, clomipramin) *Brown 2009, Cochrane Syst Rev*

- Escitalopram 20 mg dagl -god effekt intermittent *Eriksson 2008*

- Intermittent behandling rekommenderas
- Sexuella biverkningar vanliga
 - Nedsatt lust, orgasmdysfunktion

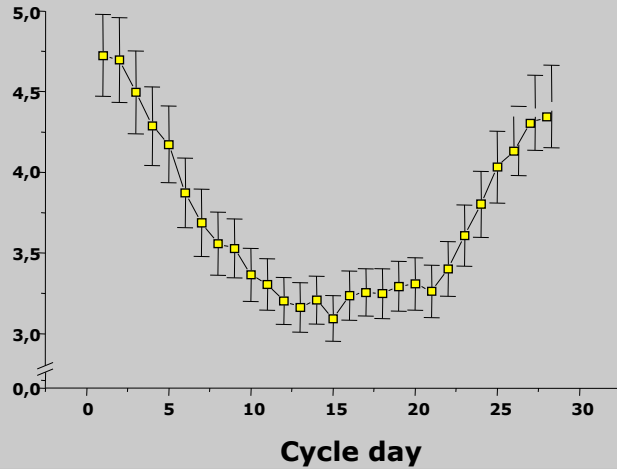


Behandling av PMDS i andra hand

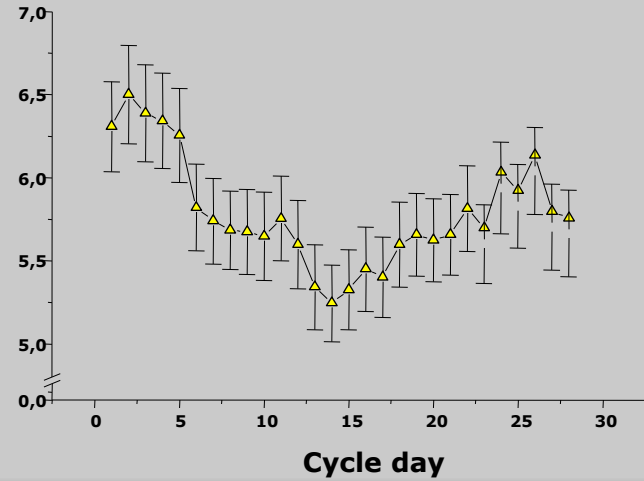
- Yaz[®] (EE + drospirenon)
- Spironolakton 100 mg t.n.
- GnRH + add-back

Effekter på humör av sekventiell HRT

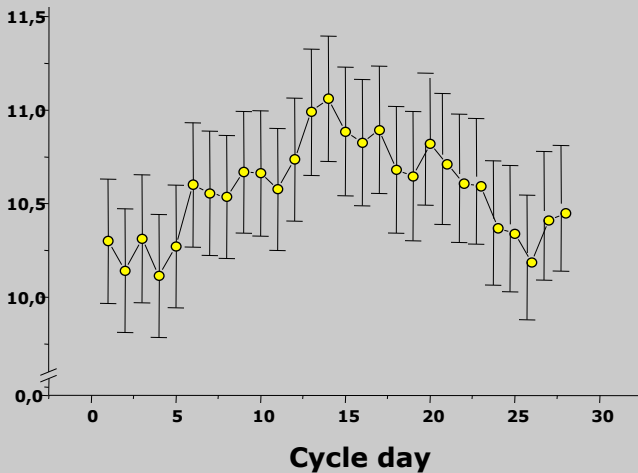
Summarized physical symptoms



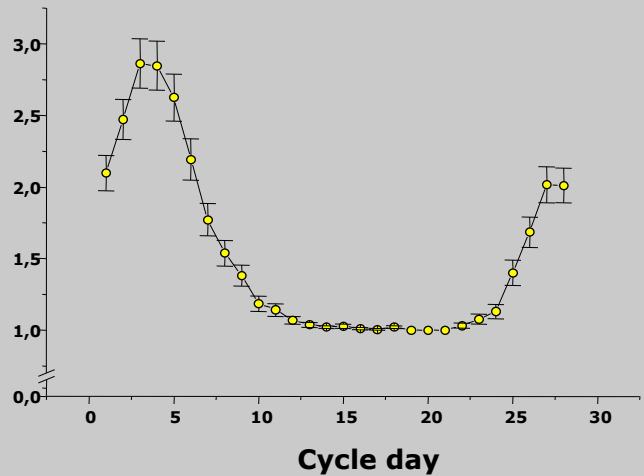
Summarized negative symptoms



Summarized positive symptoms

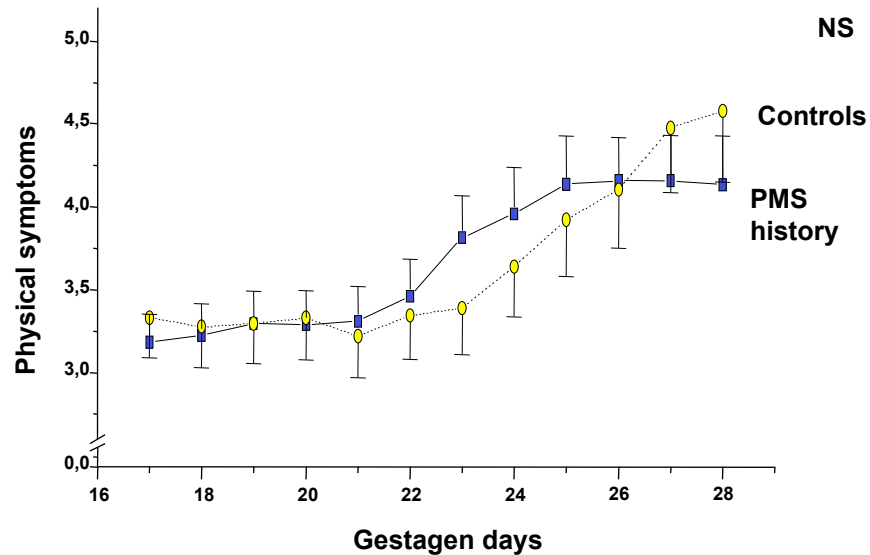
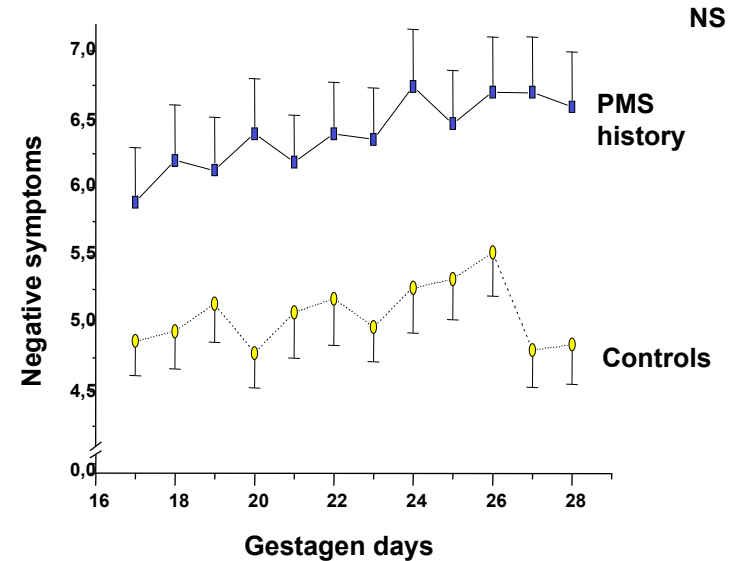
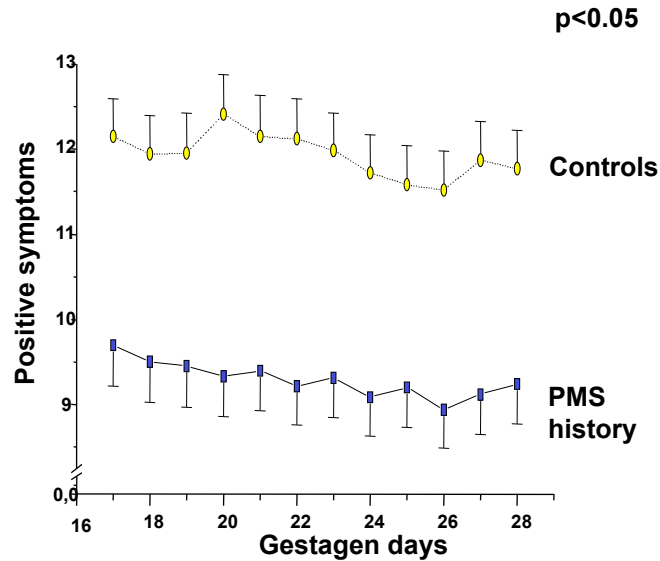


Withdrawal bleeding





PMS-anamnes och HRT





Gestagena biverkningar vid HRT

- Byte av gestagen/preparat
- Glesa ut till 3-månaderscykel (lägsta möjliga antal dagar med gestagen)
- Hormonspiral (lägsta möjliga systemiska dos)



Har även östrogenet betydelse?

- Studier av humörpåverkan av HRT har visat en dosberoende, negativ effekt

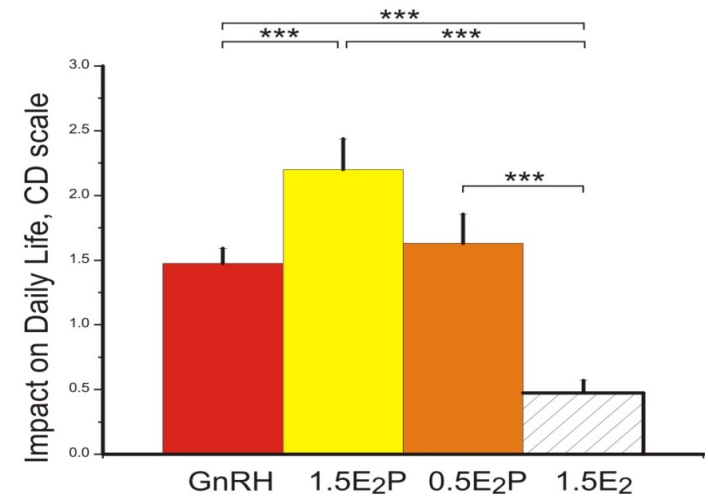
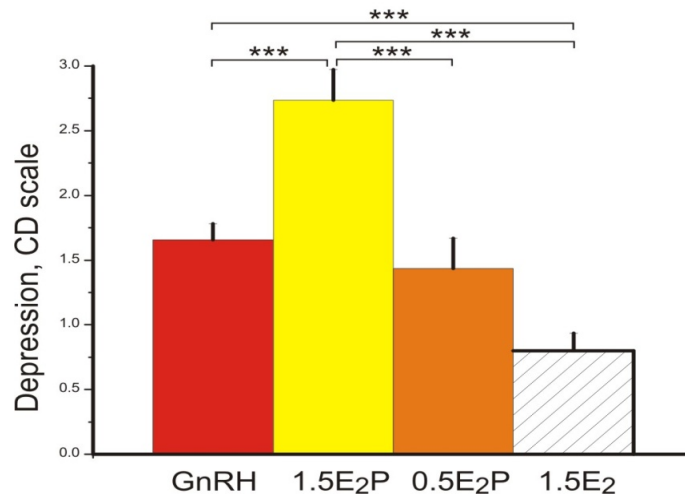
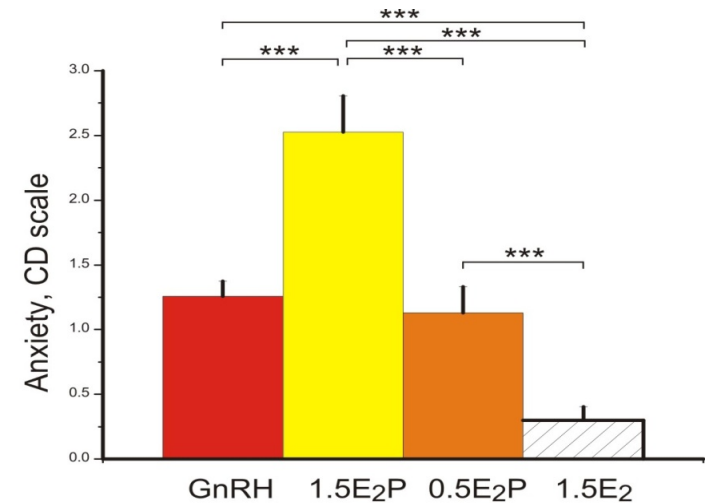
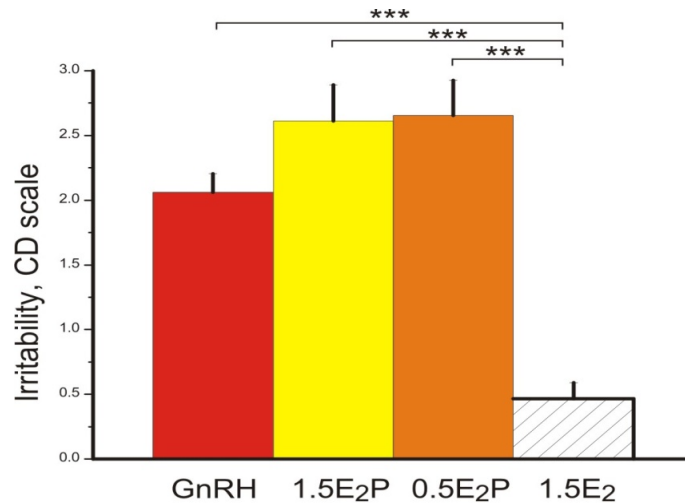
Björn et al., J Clin Endocrinol Metab 2003

- ...liksom studier av GnRH och add-back till kvinnor med PMDS

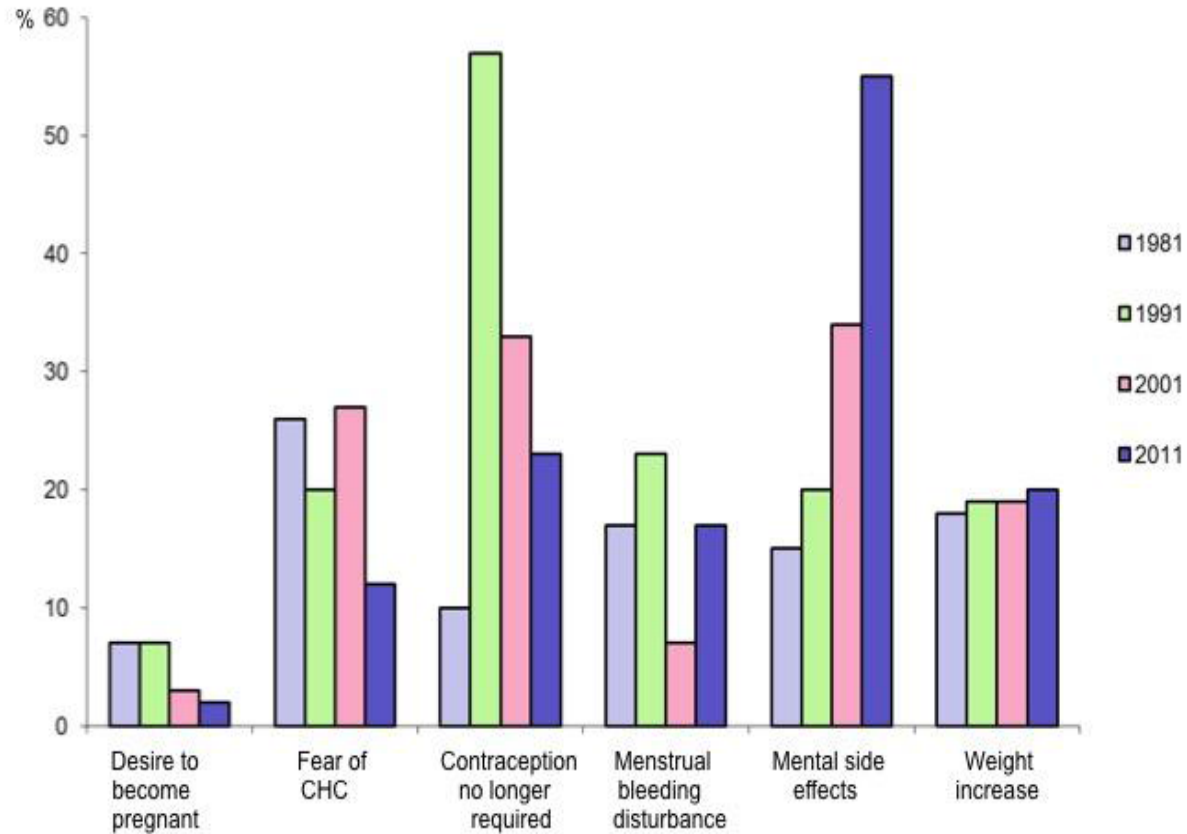
Segebladh et al., AJOG 2009



Dosberoende effekt av östrogen vid add-back till PMDS-kvinnor



Orsaker till avbrytande av p-piller 19-åringar i Göteborg





Hur påverkas humöret vid p-piller användning generellt?

- 658 kvinnor med p-piller, medelålder 40,5 år (Harvard Study of Mood and Cycles, retrospektiv studie)
- 16,3% försämrat humör premenstruellt
- 12,3% förbättrat humör premenstruellt
- 71,4% oförändrat

Joffe, 2003



Kan p-piller skydda mot depression?

- Stor, amerikansk epidemiologisk studie, 6654 sexuellt aktiva kvinnor, 25-34 år
- OC-användarna skattade lägre på depressionsskala och hade färre suicidförsök i långtidsuppföljning (14 år)
- Confounders?

Keyes et al., Am J



Sex in the city

Oral contraceptive use is associated with small but significant mood worsening in the intermenstrual phase of the treatment – a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Lundin et al., in press 2016*

- Randomiserad, placebokontrollerad studie av humör och sexualitet
- Zoley[®] (E₂ + NOMAC) vs placebo i 3 månader
- 178 kvinnor
- DRSP (Daily Records of Severity of Problems)
- McCoy



Combined Oral Contraceptives and Sexual Function in Women – a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Zethraeus et al. JCEM 2016

- RCT
- Neovletta® (EE + LNG) vs placebo i 3 månader
- 332 kvinnor
- PFSF (Profile of Female Sexual Function)
- Ingen skillnad i totalpoäng
- Försämring i skalorna *desire, arousal, pleasure*



Research

JAMA Psychiatry | [Original Investigation](#)

Association of Hormonal Contraception With Depression

Charlotte Wessel Skovlund, MSc; Lina Steinrud Mørch, PhD; Lars Vedel Kessing, MD, DMSc;
Øjvind Lidegaard, MD, DMSc

JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387
Published online September 28, 2016.

- Dansk registerstudie 2000-2013
- Drygt en miljon kvinnor (6,8 milj kvinnoår obs)
- Kvinnor med eller utan hormonell antikonception och utan tidigare psykiatrisk diagnos eller antidepressiv behandling jämfördes avseende:
 - Förskrivning av antidepresiva (första förskrivning)
 - Depressionsdiagnos (första diagnos)



Resultat

- Totalt 2,2/100 COC-användare och 1,7/100 non-users förskrevs antidepressiva årligen
- Peak efter 6 mån användning

	<u>COC</u>
	Relativ risk
Antidepressiva	1.23 (95% CI, 1.22-1.25)
Depressionsdiagnos	1,1 (95% CI 1,08-1,14)
Gestagena tabletter	
Antidepressiva	1.34 (95% CI, 1.27-1.40)
Depressionsdiagnos	1,2 (95% CI 1,04-1,31)

- Risken marginellt högre för användare av Evra, Nuvaring och Mirena
- Unga under 20 år ngt högre risk. Risken avtog med ökande ålder



Tolkning

-Små riskökningar

-Det absoluta flertalet drabbas inte av depression eller förskrivs antidepressiva

-Är en ökning för mirena teoretisk rimlig (är det rimligt att risken ska vara större för mirena än för gestagena piller?)

•Den tidigare välkända kliniska iakttagelsen att vissa personer är känsliga för ffa gestagener kan stämma. Liknande studier med liknande resultat finns tidigare

•De absoluta flertalet drabbas inte oavsett om de använder hormonell antikonception eller ej

•Det finns inga skäl att avråda från hormonella preventivmedel av dessa skäl men vi behöver, som alltid, vara vaksamma på ev symptom som rapporteras

•Andra orsaker till mental ohälsa är oftast mer troligt



Moderna p-piller till kvinnor med PMDS

Kontinuerlig användning av LNG 90µg/EE 20µg kan fungera bra för kvinnor med PMDS men resultaten ej signifikanta för alla symtom. Dock bättre än 21/7 regim.

Freeman et al., Contraception 2012

P-piller innehållande drospirenon har god effekt mot PMDS, särskilt 24/4 regim och 20 µg EE

Lopez et al., Cochrane Rev 2009

Kombinerade p-piller med desogestrel minskar negativa humöreffekter vid PMDS men ej lika effektivt som drospirenon-piller

Wichianpitaya, Obstet Gynecol Int 2013



Hormonella preventivmedel till kvinnor med psykisk sjukdom

- Systematisk review, 6 studier
- Kvinnor med depression eller bipolär sjukdom
- COC
 - Ej ökat antal inläggningar
 - Ej försämring på depressionsskala
- COC, LNG-IUP, Depo-Provera
 - Ingen skillnad och ingen försämring

Preventivmedelsrådgivning



- **Hitta riskpatienter:** PMDS, anamnes av humörbiverkan.
- **Byte till generation 3 eller 4 av COC.**
- **Byte till LARC eller POP.**