



Kan man anvende hormonal prævention til ammende kvinder?

Gruppetagere: Mette Munk, Line Petersen, Kristine Filsø, Troels Isaksen

Vejleder: Hanne Heje

Hold 38

## Indholdsfortegnelse

Kan man anvende hormonel prævention til ammende kvinder? .....	2
Indledning og baggrund:.....	2
Forskningsspørgsmål: .....	2
Metode: .....	2
Resultater: .....	3
Diskussion: .....	8
Konklusion: .....	12
Referenceliste:.....	13

# Kan man anvende hormonel prævention til ammende kvinder?

## Indledning og baggrund:

Vi oplever det som en udfordring i vores kliniske hverdag at rådgive ammende kvinder om de forskellige præventionsformer. Flere af os havde som udgangspunkt frarådet p-piller, men det viser sig, at både flere almen medicinere og gynækologer udskriver p-piller, selvom kvinden ønsker at amme.

Der er kommet mange forskellige præventionspræparater på markedet, så valgmulighederne er blevet flere. Af hormonholdige præventionsformer findes der overordnet to grupper: kombinationshormonterapi (KHT) og progesteronhormonterapi (PHT). Indenfor disse grupper findes forskellige præparater og doseringer: Det er disse to grupper vi vil se på i denne opgave.

Vores primære bekymring ved brug af hormonholdige præparater er hvordan det påvirker barnet i forhold til amning og vækst samt moderen i forhold til tromboseisiko(1). Vores bekymring omkring IUD oplægelse, er hvorvidt perforationsrisikoen er højere hos ammende kvinder(2).

Amning er vist at have flere fordele for barnet. Det giver barnet den fornødne ernæring og immunforsvaret bedres. Amning er associeret med nedsat risiko for moderen for udvikling af DM2 og ovarie- og brystkræft. Eksternt tilførte hormoner kan muligvis påvirke mælkeproduktionen negativt. Under graviditeten stiger prolaktin, men progesteron og østrogen hæmmer prolaktin og dermed mælkeproduktionen. Efter fødslen falder mængden af østrogen og progesteron, og den hæmmende effekt på prolaktin nedsættes således at mælkeproduktionen initieres(1). Bekymringen ved brug af eksternt tilført østrogen eller gestagen er derfor, at der er en teoretisk risiko for at mælkeproduktionen nedsættes.

Flere studier har stillet spørgsmålstejn ved om hormonel prævention påvirker barnets vækst (3, 4). Som eksempel har studier vist at der findes progesteronreceptorer i rottehjerner under vækst og der er derfor en bekymring om hvorvidt gestagen kan påvirke væksten(4).

Vi ved at post partum perioden i sig selv giver en øget risiko for trombose hos kvinden og tromboseisiko er øget op til 6 uger efter fødslen. Derudover er der en øget risiko for trombose ved brug af KHT(5).

Der forekommer perforation ved brug af spiral (IUD)(2). Vi oplever, at der ikke er en klar anbefaling for, hvornår det er sikkert at opsætte IUD efter fødslen, og hvorledes vi bør vejlede ammende kvinder om tidspunktet for opsætning.

## Forskningsspørgsmål:

Formålet med denne opgave er at finde ud af hvilke hormonholdige præventionsformer, vi kan anvende til ammende kvinder.

## Metode:

For at besvare forskningsspørgsmålet ville vi foretage et litteraturstudie, hvorfor vi d. 24/4-18 søgte på pubmed med MESH-termerne "breastfeeding" AND "contraception". Vi søgte inden for 10 år og sprogene engelsk og dansk.

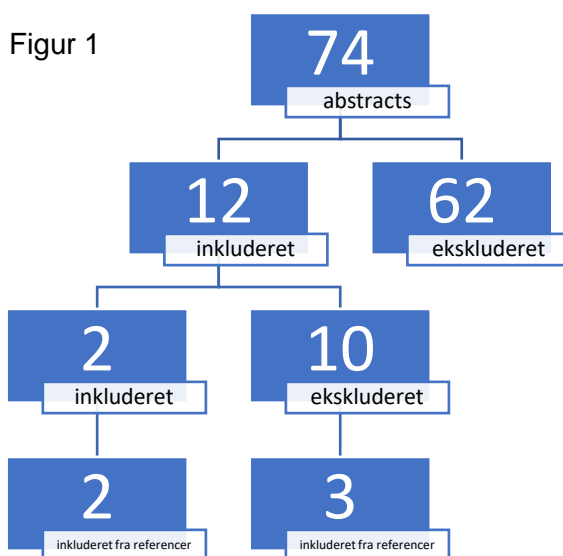
D. 15/5-18 lavede vi yderligere en søgning på pubmed med MESH-termerne "contraceptives, oral, hormonal" og "venous thromboembolism", inden for 10 år samt sprogene dansk og engelsk for at identificere yderligere studier omhandlende tromboseisiko.

Selektionskriterier: For at besvare forskningsspørgsmålet, men samtidig begrænse mængden af artikler, udvalgte vi enkelte reviews mhp at skabe overblik. For ikke kun at inkludere reviews udvalgte vi primærstudier omhandlende hormoners indflydelse på amning og barnets vækst, tromboserisiko samt uterusperforation ved spiralanlæggelse. Kriterierne var nyligt publicerede studier af høj kvalitet.

## Resultater:

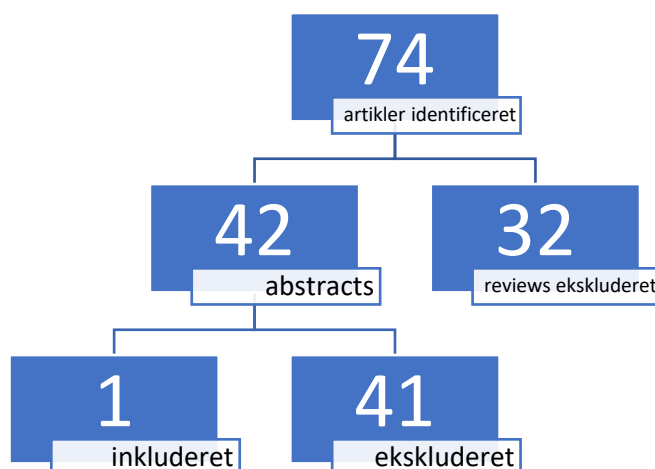
### Litteratursøgning:

Søgningen fra d. 24/4-18 gav 74 resultater. Ved at læse abstracts valgte vi de 12 ud, som bedst besvarede vores forskningsspørgsmål. Da disse 12 primært var reviews valgte vi de to mest dækkende, og valgte derudover yderligere 5 artikler ud fra referencerne, heraf 4 primærstudier og 1 review. Se figur 1.



Søgningen d. 15/5-18 gav også 74 resultater, heraf 42 primærstudier. Af de 42 artikler udvalgte vi en enkelt artikel (pga begrænset tid). Den blev valgt på baggrund af relevans og kvalitet. Se figur 2.

Figur 2



Resumé af inkluderede studier: Se desuden tabel 1 i bilag 1.

**Tepper et al., 2016(3):** Amerikansk review omhandlende KHT hos ammende kvinder. Her har man ved en bred litteratursøgning fundet 925 studier.

Man selekterede primærstudier, hvor populationen var ammende kvinder. Man begrænsede inklusionen til komparative studier, hvor man sammenlignede brug af KHT med enten PHT, non hormonal prævention eller ingen prævention. Herved fandt man 15 publikationer omhandlende 13 studier, hvoraf 11 studier havde ammeperformance og spædbarnshelbred som effektmål. Studierne varierede i design, således at både RCT, non randomiserede kliniske studier og kohortestudier indgik.

Publikationsårene på studierne var med stor spredning. Således var det ældste studie fra 1967 og det nyeste fra 2013.

Studiepopulationerne var af varierende størrelse fra 40 til 696 kvinder. Gennemsnitligt var  $N = 211,5$ .

Studiesetting var Danmark, Sverige, Tyskland, USA, Chile, Thailand, Egypten, og Brasilien.

Effektmålene var:

1. Ammeperformance henholdsvis spædbarnshelbred ved opstart af hormonerapi <6 uger post partum (7 artikler omhandlende 6 studier),
2. Ammeperformance henholdsvis spædbarnshelbred ved opstart af hormonerapi >6 uger post partum (6 artikler omhandlende 5 studier)

Ammeperformance blev målt ved enten, varigheden af fuldamning, mængden af benyttet modernælkserstatning eller antal amninger pr. dag.

Spædbarnshelbred blev målt ved vægt/vægtøgning, længde, hovedomfang eller fysiske forandringer svt. genitalier eller brystdannelse.

Resultaterne var ikke entydige:

man sammenlignede brug af KHT med enten PHT, non hormonal prævention eller ingen prævention

Ved opstart af hormonerapi <6 uger post partum fandt 3 studier (af lav kvalitet), og et studie (af moderat kvalitet) nedsat ammeperformance ved brug KHT. Et studie (af lav kvalitet), og et studie (af moderat kvalitet) fandt ingen effekt på ammeperformance.

1 studie (af moderat kvalitet) og 2 studier (af lav kvalitet) fandt påvirket spædbarnshelbred vurderet ved mindre vægtøgning ved brug af KHT 2 studier (af lav kvalitet) og 1 studie (af moderat kvalitet) fandt ingen effekt.

Ved opstart af hormonerapi >6 uger post partum fandt 2 studier (af moderat kvalitet) og 1 studie (af lav kvalitet) nedsat ammeperformance i gruppen der brugte KHT. Derimod fandt 2 studier (af moderat kvalitet) ingen effekt.

Ingen af de 5 studier fandt effekt på spædbarnshelbred - her var resultaterne således konsistente. Samlet set er resultaterne inkonsistente hvad angår KHT - både ved opstart <6 og >6 uger postpartum. Undtagelsen herfra er på effektmålet spædbarnshelbred, hvor ingen af de 5 studier med opstart af KHT >6 uger post partum fandt effekt.

Styrkerne ved dette review er en grundig beskrivelse af litteratursøgningen og deres selektion. Man har kun medtaget komparative primærstudier, og har gennemgået disse grundigt. Man er opmærksom på det lille omfang af publikationer med relativ lav metodologisk kvalitet.

Svaghederne relaterer sig primært til de inkluderede studier: mængden af studier er ikke stor. Der er stor variation i studiedesigns og der er få RCT. Generelt er studierne med lav til moderat metodologisk kvalitet, og af ældre dato. Herudover har man uens sammenligningsgrundlag i de forskellige studiepopulationer pga. forskellige behandlingsalgoritmer og præparatvalg.

**Philips SJ et al., 2016(4):** Amerikansk review, der er en opdatering af et tidligere review, omhandlende PHT og påvirkningen af ammeperformance og spædbarnshelbred. Review'et inkluderede i alt 47 studier.

Effektmålene var

1. Ammeperformance ved hormonterapi opstartet < 6 uger postpartum
2. Ammeperformance ved hormonterapi opstartet >6 uger postpartum
3. Spædbarnshelbred ved opstart <6 uger postpartum
4. Spædbarnshelbred ved opstart >6 uger postpartum.

ad 1) 4 RCT og 11 observationsstudier. Overordnet fandt man ingen forskel og faktisk var der studier, der antydede bedre resultater i forhold til amningen, når man opstartede PHT. De fleste forskelle havde udlignet sig ved 6 måneder. Et enkelt studie viste dog et øget antal infektioner ved børn, hvis mødre havde fået p-sprøjte indenfor 48 timer postpartum.

ad 2) 1 RCT og 13 observationsstudier, der ikke viste nogen forskel fraset et enkelt observationsstudie der fandt en lavere gennemsnitsalder ved opstart af modernælkserstatning ved minipiller sammenlignet med IUD.

ad 3) Overordnet set viste hverken RCT eller observationsstudierne nogen forskel ved PHT. Der var et enkelt studie, der viste lavere stigning i længdevækst, mens et andet viste større øgning i vægt, begge ved brug af p-stav.

ad 4) Samme resultat som i 3. Igen var de fleste forskelle udlignet ved 6 måneder og selvom et studie viste mindre armomkreds ved minipille og et andet viste mindre øgning i tibialængde ved p-stav, mens andre studier viste ingen forskel.

Man kunne konkludere, at overordnet set var risikoen for at påvirke både ammeperformance og spædbarnshelbred mere teoretisk og ikke understøttet af de gennemlæste studier, der ikke entydigt kunne vise en påvirkning uagtet at der blev anvendt forskellige typer af PHT.

Svaghederne ved review'et er at mange af studierne er af ældre dato og deres kvalitet svinger mellem dårlig og middel. Ved nogle af studierne var det ikke muligt at vurdere kvaliteten af og andre manglede at udregne om resultaterne var signifikante. Desuden stor forskel på designs.

Styrkerne var de mange studier, der også inkluderede RCT og den grundige beskrivelse af litteratursøgningen.

**Lopez et al., 2015(1):** er et cochrane review inkluderende 11 RCT. De ønskede at undersøge effekten af hormonal prævention (både KHT og PHT) på amning og vækst hos spædbørn. Der blev lavet en bred litteratursøgning med alle randomiserede studier på alle sprog uden tidsbegrænsning, hvor 320 artikler blev fundet. I de 11 valgte studier var der samlet inkluderet 1482 kvinder. 7 studier undersøgte PHT og 4 studier KHT.

To studier sammenlignede PHT versus placebo. De fandt ingen signifikant forskel på mælkeproduktion og vækst hos barnet. Men man vurderede, at man ikke havde sufficient data. To studier sammenlignede gestagensspiral versus kobberspiral. Her fandt man ikke tilstrækkelige data til en egentlig konklusion. Der var ikke tilstrækkeligt antal og de involverede forsøgspersoner responderede ikke i tide.

To studier sammenlignede gestagensspiral versus ingen prævention under ammeperioden. Her fandt man i det ene studie at spædbarnets vægt var højere hos kvinder med gestagensspiral. Det andet studie fandt ikke signifikant forskel på mælkeproduktionen.

To studier sammenlignede KHT versus placebo. De to studier var ældre studier fra 1970 og 1966 med indbyrdes uenighed om resultatet. Det ene fandt at KHT havde en hæmmende effekt på mælkeproduktionen, det andet fandt ingen forskel.

To studier sammenlignede KHT versus PHT. Det ene studie fandt, at der var en lavere gennemsnitlig volumen af mælk hos gruppen med KHT i forhold til PHT efter 9, 16 og 24 uger. De fandt trods dette ingen signifikant forskel i spædbarnsvækst. Det andet studie fandt ingen signifikante forskelle i amning og ingen signifikante forskelle i spædbarnsvækst 8 uger post partum.

Samlet set konkluderer forfatterne, at de fleste af ovenstående studier ikke fandt signifikant forskel i amning, mælkeproduktionen og spædbarnsvækst, og de studier der fandt en forskel var ældre studier med utilstrækkelige data. Den egentlige konklusion blev derfor at det er nødvendigt med yderligere studier. De henviser derfor fortsat til WHO 2009, hvor man vurderer KHT som kategori 4 (se figur 3) op til 6 uger post partum og kategori 3 fra 6 uger til 6 måneder post partum. PHT er kategori 3 indtil 6 uger post partum og herefter kategori 2. Se figur 3 ifht. definition af kategorierne.

Figur 3: WHO kategorier for brug af prævention

Kategori 1	Ingen restriktioner.
Kategori 2	Fordelene er generelt større end risikoen.
Kategori 3	Risikoen er vanligvis større end fordelene.
Kategori 4	Uacceptabel helbredsrisiko. Kontraindiceret.

**Bahamondes et al., 2013(6):** Prospektivt kohortestudie fra Brasilien. Her ønskede man at undersøge virkningen af hormonel prævention (i form af p-piller, gestagenspiral eller p-stav) på amningen og barnets udvikling og vækst. Referencegruppen var ammende kvinder, der fik kobberspiral.

Setting var et universitetshospital, hvor inklusionskriterierne var kvinder med normale graviditeter og fødsler og tidligere erfaring med amning, der var villige til at amme, imens projektet var i gang, og som var interesseret i en af de 4 præventionsformer, der skulle undersøges (p-pille, hormonspiral, p-stav eller kobberspiral). N =40. Spædbarnshelbred omfattede vækst og mælkeindtag målt ved hjælp af deuterium.

Kvinderne påbegyndte prævention 42 dage postpartum. Mælkeindtag bedømtes ved at måle mængden af deuterium i barnets spyt. Deuterium blev administreret oralt til kvinderne en time før de opstartede prævention, dvs. dag 42. Der blev opsamlet spytpøver fra mor og barn på bestemte dage i forløbet. Desuden målte man barnets vægt, højde og længden af venstre tibia på bestemte dage. Mødrene førte dagbog over alle amninger og skift af våde bleer gennem hele forløbet.

Selvom der var små signifikante forskelle mellem præventionsformerne på de enkelte måledage, fandt man overordnet ikke, at de hormonholdige præventionsformer påvirkede barnets mælkeindtag eller vækst op til 9 uger. Incidensen af fuld amning og hvor længe amningen fortsatte var ens sammenlignet med kontrolgruppen med kobberspiral.

Styrken ved studiet var en grundig beskrivelse af målemetoden ved deuterium samt inklusions- og eksklusionskriterierne. Svagheden var især en lille population kun bestående af brasilianske kvinder, hvorfor det muligvis kan være svært at overføre resultaterne til andre etniske grupper. Mødrenes compliance med hensyn til rapportering er ikke kommenteret.

**Espey et al., 2012(7):** amerikansk dobbeltblindet RCT, med en population på 127 kvinder. Man inkluderede kvinder i alderen 15-45 år, som havde født på University of New Mexico Hospital mellem 2005-2008, og som planlagde amning og at bruge peroral prævention.

Der var 4 eksklusionskriterier: kontraindikationer til KHT, præmatur fødsel, lille for gestationsalder (under 2500g) eller stor for gestationsalder (over 4500g), eller nyfødte med større medfødte misdannelser.

Kvinderne blev randomiseret 2 uger post partum til enten per oral PHT eller KHT.

Effekt målne var ammeperformance vurderet ved fortsat amning 8 uger, 4 og 6 måneder post partum. Desuden spædbarnshelbred vurderet ved vægt og længde.

Der var ingen signifikante forskelle mellem de to grupper på hverken ammeperformance eller spædbarnshelbred.

Styrkerne ved studiet er dobbeltblindet design, grundig beskrivelse af randomiseringen og lige stor follow-up tab i de to grupper. Svaghederne er lille population, som primært var af latinamerikansk race - hvorfor man ikke kan generalisere resultaterne til andre etniske racer.

Follow-up tid på spædbarnshelbred var kort i form af 8 uger.

Der var et stort follow-up tab i begge grupper, som delvist kan forklares ved at populationen i høj grad bestod af kvinder uden dokumentationspapirer og fast bopæl, samt med lav eller ingen indkomst.

**Heinemann et al., 2015(2):** er et prospektivt kohortestudie med inddragelse af 6 europæiske lande fra 2006 til 2012. De ønskede at undersøge perforationsrisikoen ved brug af gestagenspiral og kobberspiral, herunder at se på om der var alvorlige komplikationer ved perforation. Amning og antal uger siden sidste fødsel blev vurderet hver for sig. Studiepopulationen blev fundet ud fra et netværk af sundhedsprofessionelle herunder gynækologer, jordemoder og på specialklinikker. Ved tidspunktet for opsætningen blev der foretaget et baseline spørgeskema. De sendte spørgeskema ud til både behandler og deltagerne 12 måneder efter opsætning med fokus på perforation og komplikationer. Totalt fandt man 63.194 kvinder og efter eksklusion 61.448. 2% blev tabt under follow-up perioden. Man fandt 81 perforationer efter 1 års follow-up. Man fandt ingen forskel på gestagenspiral versus kobberspiral. 35 ud af de 81 perforationer forekom hos ammende kvinder. For ammende kvinder med gestagenspiral var incidensen for perforation 6.3 (95% CI: 4.1-9.3) og hos ikke ammende 1.0 (95% CI: 0,7 - 1,4) pr. 1000 opsætninger. Den relative risiko for perforation for ammende kvinder versus ikke ammende kvinder var 6.1 (95% CI 3.9-9.6). Amning og tid siden sidste fødsel var hver for sig associeret med øget perforationsrisiko. Ingen af perforationerne resulterede i alvorlige komplikationer.

**Petersen et al., 2014(5):** er et dansk retrospektivt kohortestudie. Studiepopulationen er fundet ved registerudtræk fra Landspatientregistret, CRP-registret samt lægemiddelstatistikregistret. Studiet sammenligner risiko for VTE inden for 1 år hos hhv. post partum-kvinder og efter abort, der fik eller ikke fik KHT. Der er i denne opgave kun beskrevet resultater for kvinderne post partum. Alle danske kvinder med bekræftet graviditet i årene 1995-2009 blev inkluderet og fundet ud fra udskrivelsesdiagnose. Eksklusionskriterier var tidligere VTE, hjertekarsygdom, cancer, gynækologisk kirurgi og nedsat fertilitet. Der blev inkluderet kvinder sv.t 985569 personår. Der inddeles i intervaller 0-6 uger, 7-13, 14-26, 27-39 samt 40-52 uger. Man så, som forventet, størst incidensrate for VTE i uge 0-6 på 3,5. Herefter faldt incidensraten til 0,1-0,3. Der blev overraskende ikke vist signifikant øget risiko for VTE ved brug af KHT i uge 0-6. Herefter sås øget risiko for VTE ved brug af KHT. En svaghed er det relativt lille antal KHT-brugere i uge 0-6 (405 kvindeår med i alt 2 tilfælde af VTE). Der anbefales trods ovenstående fortsat tilbageholdenhed med brug af KHT til denne gruppe pga. NNH på 682 samt begrænset mængde data.

**Tepper et al., 2014(8):** er et amerikansk registerbaseret kohortestudie, der ved registerudtræk fra to sundhedsdatabaser estimerer incidensen af postpartum VTE uge for uge i 12 uger samt vurderer betydningen af potentielle risikofaktorer for VTE post partum. Kvinder i alderen 15-44 år, der havde en fødselsrelateret udskrivelsesdiagnose i årene 2005-2011 blev inkluderet. De blev ekskluderet, hvis der var mola, ektopisk graviditet eller abort. Kvinder, der havde fået antikoagulerende behandling 6 måneder før fødslen blev også ekskluderet. Hvis der var flere fødsler pr. kvinde, blev kun den første inkluderet. Vha. ICD-9 koder blev kronisk sygdom, graviditetsrelaterede lidelser, overvægt samt rygning identificeret. 2.542.562 kvinder blev inkluderet. Der blev identificeret i alt 4169 VTE sv.t. en samlet incidens på 16,4 VTE pr. 10000 kvinder for hele perioden. Denne var højest i uge 1 (9,3 pr. 10000), faldt til 2,5 pr. 10000 i uge 2, 1,5 pr. 10000 i uge 3 og 0,95 pr. 10000 i uge 4. Fra uge 7 blev den stabil på 0,1-0,2 pr. 10000 til og med uge 12. Ved undersøgelse af forskellige risikofaktorer findes alder, overvægt og rygning samt negroid race at øge risikoen for VTE. Diabetes, hypertension, gestationel diabetes og flerfoldsgraviditet gav ikke øget risiko. Obstetriske komplikationer i form af kejsersnit, præeklampsi, anæmi, blødning og infektion var ligeledes associeret med øget risiko for VTE. Der kunne ikke undersøges for tidligere VTE som risikofaktorer, da mange af disse kvinder blev ekskluderet pga. tromboseprofylakse i graviditeten. Der konkluderes, at der er størst risiko for VTE uge 1-3 post partum samt ved



infektion, præeklampsi og anæmi. Den øgede risiko ved disse komplikationer ses gennem alle 12 uger.

## Diskussion:

Diskussion af litteratursøgning:

Optimalt set bør litteratursøgningen afdække al den litteratur der foreligger på et givent område. Vi inkluderede imidlertid også studier som ikke figurerede i vores søgning, men kun i referencerne på allerede inkluderede studier. I det vi udvidede og nuancerede vores forskningsspørgsmål undervejs, foretog vi endnu en litteratursøgning. Vi har således inkluderet studier fra 2 litteratursøgninger, samt fra referencer. Da vi har valgt både reviews og primærstudier, figurerer nogle primærstudier flere gange. Resultaterne fra de primærstudier som også indgår i vores reviews, kan således blive tillagt for stor betydning og dermed skævvride det samlede resultat.

Diskussion af resultater:

### **Ammeperformance:**

Ammeperformance blev målt ved enten varigheden af fuldamping, mængden af benyttet modernælkserstatning eller antal amninger pr. dag(1, 3, 4)

Overordnet set, var resultaterne ikke entydige. Der var således ikke signifikant øget risiko for nedsat ammeperformance set over alle studierne. Hverken ved brug af KHT eller PHT.

I de reviews vi har gennemgået(1, 3, 4) har man vurderet studierne metodologiske kvalitet og graderet dem fra lav til moderat til god kvalitet.

*KHT*: Et nyere, grundigt review omhandlede brug af KHT post partum uafhængigt af tiden for opstart(3). Her var der ikke entydige resultater: Således var der enkelte studier(9-13) med signifikant nedsat ammeperformance, men også studier(6, 7, 14-17) som ikke viste nogen forskel i ammeperformance, enten ved sammenligningen KHT vs PHT eller vs placebo. Den metodologiske kvalitet af studierne blev angivet til svingende fra svag til moderat.

Når man skelner mellem KHT opstart før eller efter 6 uger post partum er resultaterne fortsat ikke entydige: Hverken ved opstart <6 uger eller >6 uger post partum var der samstemmende resultater. Samlet set er det ovenstående som har dannet grundlag for WHO-anbefalingerne(18) ved KHT opstart post partum: <6 uger er det en kategori 4, >6 uger er det en kategori 3. Ved KHT opstart >6 måneder er det en kategori 2. Se figur 3.

Mængden af klinisk forskning på området er sparsom. Ydermere, er den metodologiske kvalitet af studierne lav til moderat, og der forskel på både hormonvalg og dosis samt effektmål de enkelte studier i mellem. Det er derfor svært at udstikke entydige retningslinjer, da der ikke er en sikker tendens i studierne, men samtidig kan man ikke udelukke evt. små effekter på ammeperformance af KHT.

*PHT*: Ofte er det denne type prævention, der bliver anbefalet til ammende kvinder. På pro.medicin.dk står der at kontrceptiva bestående alene af gestagent hormon, kan opstartes umiddelbart efter fødslen, og at man ikke med sikkerhed har kunnet påvise at hormonel kontraception påvirker mængden og kvaliteten af modernælken(19) Hverken pro.medicin.dk eller de studier vi har læst er skarpe på at skelne mellem forskellige typer og doseringer af PTH. Phillips et al.(4) opdaterede i 2015 et review omhandlende brugen af PHT til ammende kvinder. I alt 47 studier blev inkluderet og overordnet fandt man ikke en negativ effekt på ammeperformance. Man så på opstart før og efter 6 uger post partum og sammenlignede kvinder der brugte PHT med dem, der ikke gjorde. Kontrolgruppen var dog langt fra ens i alle studierne, og i nogle studier var det kvinder med kobberspiral mens det i andre var kvinder der brugte kondom som præventionsform. Vi ved derfor ikke om resultaterne er sammenlignelige.

Ved PHT <6 uger post partum har man fra WHO's side vurderet det som en kategori 2, fraset injektion, som er en kategori 3 pga den højere koncentration af hormon, der udgør en teoretisk risiko for barnet(18). De fleste studier svigede fra moderat til lav kvalitet og viste ikke en negativ virkning af PHT på ammeperformance. Faktisk så det i flere studier ud til at injektion gav bedre outcome end kontrolgruppen.

Ved PHT >6 uger post partum har man fra WHO's side vurderet det som en kategori 1.

De fleste studier kunne ikke vise nogen påvirkning af ammeperformance.

Et andet ældre studie(1) så på brugen af IUD (gestagen) hvor man fandt en lavere procentdel der ammede 75 dage post partum, men ingen signifikant forskel efter et år. Resten fandt ingen signifikant forskel.

### **Spædbarnshelbred:**

Spædbarnshelbred blev målt ved vægt/vægtøgning, længde, hovedomfang eller fysiske forandringer svt. genitalier eller brystdannelse(1, 3, 4). Kropsvægt som afledt vækst mål for ernæringsoptag, er antageligt et indirekte mål for kvalitet og kvantitet af modermælken hos den ammende. Man kan derfor formode at resultaterne var sammenlignelige med dem for ammeperformance.

Overordnet set er der da heller ikke vist en sikker sammenhæng mellem anvendelsen af hverken KHT eller PHT med nedsat spædbarnshelbred.

*KHT:* Tepper et al.(3) havde også spædbarnshelbred som effektmål ved brug af KHT, sammenlignet med PHT respektivt placebo.

Ved behandlingsopstart <6 uger post partum var der en ligelig fordeling af studier som viste henholdsvis signifikant nedsat spædbarnshelbred, og ingen effekt på spædbarnshelbred

Ved behandlingsopstart >6 uger var der ensartede resultater: således fandt ingen af de inkluderede studier signifikant nedsat spædbarnshelbred.

*PHT:* Resultaterne her er mindre entydige og med flere forskellige effektmål(4). Ved <6 uger post partum viste et studie større vægtøgning ved brug af injektionsbehandling. Der sås også en tendens til større vægtøgning ved minipiller. Et studie fandt, at 2 børn havde gynækomasti og en havde svedtendens, men det var forsvundet ved follow-up ved 2,5 år. Et studie med implantat viste, at forskellen i tilvækst udlignede sig ved 6 måneders alderen.

Ved >6 uger post partum var der overordnet ikke en signifikant forskel på brugere af PHT og ikke-brugere. Nogle observationsstudier viste en større vægtøgning ved p-sprøjte, mens andre studier ikke viste nogen forskel. Små forskelle udlignede sig senere.

På pro.medicin.dk(23) er der nævnt enkelte tilfælde af gynækomasti hos barnet ved brug af Cerazette uden reference. Ved mini-pe står der at der mangler kliniske data for effekt på barnet. Der er derfor ikke mange andre referencer.

### **Nuværende anbefalinger**

Generelt kan spædbarnshelbred tolkes som et afledt mål af ammeperformance, og ammeperformance er kun interessant hvis det har indvirkning på spædbarnshelbred. De diskuteres derfor samlet her.

WHO's anbefalinger omkring brugen af PHT bygger primært på det gennemgåede review(4). Det er problematisk, at de fleste studier er gamle og ofte kun er af lav til moderat metodologisk kvalitet. Desuden er kontrolgrupperne i de forskellige studier ikke ens, nogle er ikke på prævention og andre har kobberspiral.

At WHO klassificerer opstart før 6 uger som en kategori 2 må være ud fra en teoretisk risiko for, at amningen påvirkes negativt. Studierne viser i hvert fald ikke en sikker negativ påvirkning, faktisk er der en tendens til en positiv påvirkning.

Lægehåndbogen.dk(19) anbefaler PHT som en mulig præventionsform, mens man ammer. DSOG(20) har ingen anbefalinger.

Der findes heller ikke entydige danske anbefalinger for KHT opstart post partum. Når man ser på DSOG(20) eller dsam.dk(21) er der ingen retningslinjer eller vejledninger. På lægehåndbogen.dk(19) anbefales det at vente med KHT opstart til 3-6 uger post partum pga risikoen for trombose, mens man ikke fraråder KHT pga. nedsat ammeperformance(22). På pro.medicin.dk(23) står der under p-piller at de ikke bør anvendes under amning. Dette pga. utilstrækkelige data. Der står at p-piller kan nedsætte mængden af modermælk og derfor teoretisk kan påvirke spædbarnshelbredet. Der er ingen kildehenvisning/reference. Der er således ingen bred konsensus i Danmark, selvom der er klare anbefalinger fra WHO(18). Det kan formentlig forklares ved den inkonsistente evidens på området. Da forskningen ikke har vist en sikker sammenhæng mellem KHT post partum og nedsat ammeperformance, kan man antage, at en evt. sammenhæng vil være beskedet. Som tidligere anført er der dog en teoretisk risiko baseret på fysiologien post partum: Efter fødslen falder mængden af østrogen og progesteron, og den hæmmende effekt på prolaktin nedsættes således at mælkeproduktionen initieres. Teoretisk kan man altså hæmme mælkeproduktionen ved exogent tilført østrogen og/eller gestagen. Fra WHO`s side har man formentlig formuleret sine anbefalinger ud fra en "livrem og seler" tilgang. Dette på baggrund af ovenstående fysiologisk teoretiske risiko, og den inkonsistente forskningsevidens. Et Cochrane review af Lopez et al.(1) bekræfter os i, at der er inkonsistent evidens på området.

### **Tromboserisiko:**

Det er kendt, at der er øget risiko for VTE ved brug af KHT. Desuden er der øget risiko for VTE post partum(8), hvorfor der teoretisk må mistænkes en additiv effekt og man må på baggrund af den antagelse forvente, at KHT skal bruges med forsigtighed post partum. På lægehåndbogen.dk(19) anbefales at vente til mindst 3-6 uger efter fødslen med at anvende KHT pga. øget risiko for VTE med henvisning til et review af Sober et al. fra 2014(22). På pro.medicin.dk(23) nævnes post partum perioden ikke som selvstændig risikofaktor. DSOG(24) nævner ikke post partum perioden i deres guideline. I et informationsark fra lægemiddelstyrelsen fra 2014(25) vedr. KHT og risikoen for blodpropper nævnes at "risikoen for at få blodpropper er størst hvis ... du har født inden for de sidste par uger", men ikke nærmere specificeret, hvor længe det drejer sig om.

De tilgængelige danske kilder er således hverken særligt informative eller konkrete. Det mest informative kommer fra lægehåndbogen og anbefaler at vente 3-6 uger. Af udenlandske anbefalinger findes WHO's vejledning fra 2015(18), hvor der hos kvinder < 21 dage post partum generelt ikke anbefales brug af KHT pga. øget risiko for VTE. Fra 21-42 dage post partum er anbefalingen, at der hos kvinder uden øvrige risikofaktorer kan anvendes KHT (kategori 2), men ved øvrige risikofaktorer anbefales det ikke (kategori 3). Efter 42 dage kan KHT bruges som hos alle andre (kategori 1) Dette er bl.a. baseret på studiet af Petersen et al.(5)

Petersen et al.(5) finder øget risiko for VTE post partum med størst risiko umiddelbart efter fødslen. Overraskende findes ikke yderligere risiko ved brug af KHT i uge 0-6 post partum, ihvertfald ikke signifikant, hvilket muligvis er pga. de relativt få KHT-brugere i den periode. Derimod findes efter uge 7 post partum øget risiko for VTE ved brug af KHT, hvilket afspejler den kendte risiko for VTE ved brug af KHT generelt. Trods disse fund anbefales ikke brug af KHT i uge 0-6 pga. relativt lavt NNH.

Studiets største styrke er dets omfang (985569 personår), men trods dette er der relativt få KHT-brugere i uge 0-6, hvilket mindsker sandsynligheden for at få statistisk signifikante resultater. Det er et registerbaseret kohortestudie, hvilket mindsker risikoen for recall bias, men giver risiko for over- eller underestimering ved forkert diagnosekodning. Desuden bruges receptudskrivelse som mål for medicinindtag, hvilket kun kan gøres ved 100% compliance, hvilket

er usandsynligt. En confounder kan være, at de kvinder der får p-piller i uge 0-6 ikke er repræsentative, men fx. være mere tilbøjelige til at ryge.

Tepper et al.(8) beskriver risikoen for VTE post partum hos kvinder generelt uden brug af prævention. Her findes ligeledes størst risiko initialt, der falder til et stabilt niveau fra omkring uge 7 post partum. Det er ligeledes et stort registerbaseret kohortestudie og deler styrker og svagheder med studiet af Petersen et al(5).

Begge vores artikler er i tråd med de generelle anbefalinger, der da også bygger delvis på disse studier. Dog skal det understreges, at der, som nævnt, ikke er påvist signifikant øget risiko ved brug af KHT ifht. ingen prævention i uge 0-6 post partum(5). Der er generelt få studier, der direkte undersøger incidensen af VTE ved brug af KHT. De fleste har undersøgt den generelle risiko for VTE post partum og ikke ved brug af KHT. Anbefalingerne er fortsat præget af den teoretisk øgede risiko pga. additiv effekt. Det virker således til, at denne forforståelse stikker meget dybt. Det strider mod fornuften, at det ikke kan påvises og man holder, trods manglende evidens, derfor fast i de allerede eksisterende anbefalinger. Det er da muligvis også ganske fornuftigt, da Petersen et al.(5) viser en trend, men dog ikke finder statistisk signifikans.

Tepper et al.(8) identificerer desuden yderligere risikofaktorer i form af alder og overvægt samt i høj grad obstetriske komplikationer i form af blødning, infektion og anæmi. Om det skyldes komplikationerne i sig selv eller fx. nedsat mobilitet afledt af komplikationerne vides ikke. Der er derfor igen teoretisk risiko for additiv effekt ved samtidig brug af KHT. Vi har ikke inkluderet yderligere litteratur, der har undersøgt risikoen for VTE ved brug af KHT ved obstetriske komplikationer. Da de generelle anbefalinger til dels bygger på antagelsen om additiv effekt, må brugen af KHT post partum derfor overvejes nøje hos hver enkelt kvinde under hensyntagen til varighed siden fødsel, øvrige risikofaktorer samt selvfølgelig kvindens ønsker og tidligere erfaringer.

### **Perforation:**

Vælger man IUD som præventionsform, ser det ud til at der er en øget risiko for perforation hos ammende kvinder. Heinemann et al.(2) så på perforationsrisikoen hos alle kvinder. De største risikofaktorer for perforation var hhv. amning på oplægningstidspunktet og oplægning < 36 uger post partum, uafhængig af hinanden. Samlet set var antallet af perforationer lave og uden tilfælde af alvorlige komplikationer. Det er blandt andet dette studie DSOG tager udgangspunkt i under deres retningslinjer(26). Her har man heller ikke fundet signifikant forskel i perforationsrisiko ved tidligere sectio. Samlet set konkluderer DSOG at fordelene ved at anvende spiral som prævention for kvinder i det første år efter en fødsel opvejer den øgede risiko for perforation.

WHO's nyeste anbefalinger fra 2015(18) anbefaler at man først oplægger IUD 4 uger post partum. <4 uger post partum kategoriseres som kategori 3 og >4 uger post partum er kategori 1. Hvor risikoen er vurderet ud fra perforation og infektion.

Anbefalingerne på lægehåndbogen.dk(19) og pro.medicin.dk(23) er enige med WHO's anbefalinger(18), hvor en spiral først bør oplægges 4-6 uger postpartum.

Ved kontakt til Charlotte Møller, overlæge, PhD, fra gynækologisk afdeling, Aarhus

Universitetshospital, fandt vi, at de ikke har nogen skriftlig retningslinje. Hun anbefaler IUD 8 uger post partum, hvor de sjældent ser komplikationer. De kan finde på at oplægge IUD tidligere på meget social udsatte, men da med stor forsigtighed og ultralydskontrol.

Man kunne også forestille sig at risikoen for perforation er operatørafhængig, hvilket man har taget højde for i Heinemann et al.(2)

Der er således entydige resultater der tyder på, at der forekommer øget risiko for perforation, og man som minimum skal vente til 4 uger post partum før oplægning. Imidlertid er der ikke foretaget mange studier herom.

## Konklusion og perspektivering:

Prævention efter fødslen er vigtig for at undgå uønsket graviditet. I Danmark vil det oftest være mest klinisk relevant at opstarte prævention i forbindelse med 8 ugers undersøgelsen hos egen læge, men hos enkelte kan der være behov for at starte tidligere.

Valg af prævention ved 8 ugers undersøgelsen må bero på individuelle risikofaktorer og kvindens præferencer. Vi har undersøgt ammeperformance, spædbarnshelbred, tromboserisiko og perforationsrisiko. Vi finder ingen sikker påvirkning af ammeperformance eller spædbarnshelbred ved brug af hverken PHT eller KHT. Efter 8 uger er vi ude over de 6-7 uger med størst tromboserisiko, og det vil være eventuelle yderligere risikofaktorer, der bliver afgørende for, om man kan anbefale KHT ift. tromboserisiko. Ved valg af IUD er der en øget perforationsrisiko, men 8 uger post partum er risikoen så lille at man ikke fraråder IUD.

Vi mener derfor, at man ved 8 ugers undersøgelsen stort set kan vælge frit, dog med opmærksomhed på obstetriske komplikationer eller andre risikofaktorer for trombose. Det er således, mod forventning, ikke kvindens ammestatus, der er afgørende ved valg af prævention post partum. Det må derfor bero særligt på kvinders præferencer og tidligere erfaringer mhp at opnå god compliance.

I de tilfælde, hvor der er behov for prævention før 8 uger post partum, er valgmulighederne mere begrænsede. PHT som tablet vil være anvendeligt fra fødslen, mens IUD kun anbefales på særlige indikationer på grund af risiko for perforation og bør anlægges af gynækolog med mulighed for ultralydskontrol. På grund af øget risiko for VTE bør KHT først påbegyndes 3 uger post partum og ved yderligere risikofaktorer vente til 6 uger post partum.

Når der er behov for prævention før uge 8 må det overvejes, om der er andre faktorer, der vægter højt ved valg af prævention fx. socioøkonomiske forhold, sikkerhed ved metoden og let anvendelighed mhp. at sikre høj compliance. Disse faktorer må diskuteres med kvinden, men det mest sikre valg vil være PHT i tabletform.

## Referenceliste:

### References

1. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 20;(3):CD003988. doi(3):CD003988.
2. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception*. 2015 Apr;91(4):274-9.
3. Tepper NK, Phillips SJ, Kapp N, Gaffield ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among breastfeeding women: an updated systematic review. *Contraception*. 2016 Sep;94(3):262-74.
4. Phillips SJ, Tepper NK, Kapp N, Nanda K, Temmerman M, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception*. 2016 Sep;94(3):226-52.
5. Petersen JF, Bergholt T, Nielsen AK, Paidas MJ, Lokkegaard EC. Combined hormonal contraception and risk of venous thromboembolism within the first year following pregnancy. Danish nationwide historical cohort 1995-2009. *Thromb Haemost*. 2014 Jul 3;112(1):73-8.
6. Bahamondes L, Bahamondes MV, Modesto W, Tilley IB, Magalhaes A, Pinto e Silva JL, et al. Effect of hormonal contraceptives during breastfeeding on infant's milk ingestion and growth. *Fertil Steril*. 2013 Aug;100(2):445-50.
7. Espey E, Ogburn T, Leeman L, Singh R, Ostrom K, Schrader R. Effect of progestin compared with combined oral contraceptive pills on lactation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Jan;119(1):5-13.
8. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, Monsour M, Marchbanks PA, Hooper WC, et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(5):987-96.
9. Kaern T. Effect of an oral contraceptive immediately post partum on initiation of lactation. *Br Med J*. 1967 Sep 9;3(5566):644-5.
10. Guiloff E, Ibarra-Polo A, Zanartu J, Toscanini C, Mischler TW, Gomez-Rogers C. Effect of contraception on lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Jan 1;118(1):42-5.
11. Nilsson S, Mellbin T, Hofvander Y, Sundelin C, Valentin J, Nygren KG. Long-term follow-up of children breast-fed by mothers using oral contraceptives. *Contraception*. 1986 Nov;34(5):443-57.
12. Croxatto HB, Diaz S, Peralta O, Juez G, Herreros C, Casado ME, et al. Fertility regulation in nursing women: IV. Long-term influence of a low-dose combined oral contraceptive initiated at day 30 postpartum upon lactation and infant growth. *Contraception*. 1983 Jan;27(1):13-25.

13. Peralta O, Diaz S, Juez G, Herreros C, Casado ME, Salvatierra AM, et al. Fertility regulation in nursing women: V. Long-term influence of a low-dose combined oral contraceptive initiated at day 90 postpartum upon lactation and infant growth. *Contraception*. 1983 Jan;27(1):27-38.
14. Gambrell RD, Jr. Immediate postpartum oral contraception. *Obstet Gynecol*. 1970 Jul;36(1):101-6.
15. Miller GH, Hughes LR. Lactation and genital involution effects of a new low-dose oral contraceptive on breast-feeding mothers and their infants. *Obstet Gynecol*. 1970 Jan;35(1):44-50.
16. Kamal I, Hefnawi F, Ghoneim M, Talaat M, Younis N, Tagui A, et al. Clinical, biochemical, and experimental studies on lactation. II. Clinical effects of gestagens on lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 Oct 1;105(3):324-34.
17. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives. *Stud Fam Plann*. 1988 Nov-Dec;19(6 Pt 1):361-9.
18. WHO [Internet]. []. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=1).
19. Lægehåndbogen [Internet]. []. Available from: [www.laegehaandbogen.dk](http://www.laegehaandbogen.dk).
20. DSOG forside [Internet]. []. Available from: [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk).
21. dsam [Internet]. []. Available from: [www.dsam.dk](http://www.dsam.dk).
22. Sober S, Schreiber CA. Postpartum contraception. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 Dec;57(4):763-76.
23. Pro.medicin [Internet]. []. Available from: [www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk).
24. DSOG trombose [Internet]. []. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/56dc352759827e888a967c4d/1457272104072/pp-tromboses+.pdf>.
25. Faktaark [Internet]. []. Available from: [https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/~/\\_/media/4B8BCE7314F643B6B2DB5F7E04D343A4.ashx](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/~/_/media/4B8BCE7314F643B6B2DB5F7E04D343A4.ashx).
26. DSOG spiraler [Internet]. []. Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/547f7019e4b0dc44e1666d0f/1417637913226/Fejllacerede+spiraler-endelig.pdf>.