

Relationen mellem hormonel kontraception og depression hos yngre kvinder – et registerstudie i almen praksis



Maria Pinderup Langbak & Jette Mortensen

Vejleder: Morten Bondo Christensen

Hold 34

Relationen mellem hormonel kontraception og depression hos yngre kvinder – et registerstudie i almen praksis

Indholdsfortegnelse

Indledning og hypotese	3
Baggrund	3
Metodeafsnit	5
Resultater	6
Diskussion	8
Styrker	9
Svagheder/begrænsninger	10
Konklusion	10
Referencer	11

Indledning og hypotese

Brug af hormonal kontraception (HK) er meget hyppig blandt yngre kvinder i Danmark. Tal fra 2012 viser, at omkring 400.000 danske kvinder anvender p-piller, hertil kommer minipiller, nuvaring, implanon og ikke mindst hormonspiraler (1).

Et nyt stort dansk registerstudie med over en million danske kvinder mellem 15 og 34 år finder en sammenhæng mellem depression og alle typer af HK. I dette studie fandt man, at blandt kvinder, der anvendte HK, var risikoen for depression 6 måneder efter opstart 40% højere i forhold til kvinder, der ikke anvendte HK (2). Den forhøjede risiko for depression var højere, jo yngre kvinderne var. Ligeledes har et netop publiceret dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret studie fra Sverige (3) påvist en statistisk signifikant sammenhæng mellem HK og nedsat generelt velvære. I dette studie har man ikke kunnet påvise en egentlig sammenhæng med regelret depression, men studiet forløb også kun over 3 måneder.

I vores kliniske hverdag har vi bemærket, at en del yngre kvinder udvikler humørændringer efter opstart af HK. Med det udgangspunkt er nærværende studies **hypotese**, *at der i almen praksis vil være en stor andel af kvinder i nuværende eller tidligere behandling med HK, som diagnosticeres med depression, sammenlignet med kvinder, som aldrig har anvendt HK.* I forlængelse heraf undersøges endvidere for eventuelle mindre psykiske ændringer hos kvinder i relation til behandling med HK.

I registerstudiet har man ikke haft mulighed for at medregne alle de kvinder, der diagnosticeredes med depression i almen praksis, men som ikke blev behandlet på en psykiatrisk afdeling eller fik udskrevet antidepressiv medicin. Vi forventer derfor at der i almen praksis vil være et endnu større antal kvinder der diagnosticeres med depression.

Baggrund

Kun få studier har undersøgt risikoen for udvikling af depression i forbindelse med nyere lavdosis HK, og det er af mange årsager vanskeligt at lave stærke længerevarende randomiserede placebo-kontrollerede studier. Dels er der risiko for, at forsøgsparticipanterne, der får placebomedicin, bliver utilsigtet gravide. Derudover er det vanskeligt at lave et blindet forsøg med p-piller, idet man i p-pille pausen får blødning og ikke får dette ved brug af placebomidler. Ligeledes vil mange af de kvinder, som modtager HK, få nogle af de mere velkendte bivirkninger såsom brystspænding eller hovedpine.

HK indeholder kvindelige syntetiske kønshormoner i form af enten progesteron alene (mini-piller og hormonspiral) eller progesteron i kombination med østrogen (p-piller, implanon og nuvaring). Især i teenagealderen er mange kvinder i forvejen følsomme for de store hormonændringer, der finder sted i de år (4), og HK går altså ind og påvirker de samme centre, som påvirkes af de naturlige kønshormoner.

Det er nærliggende at forestille sig, at behandling med syntetiske hormoner vil kunne medføre humørændringer og muligvis depression hos nogle individer. Flere mekanismer kan teoretisk have betydning herfor. Det er blandt andet vist, at progestiner, og formentlig i højere grad de syntetiske end de naturligt forekommende progestiner, øger mængden af monoaminoxidase, hvilket nedsætter serotoninkoncentrationen. Herved kan de potentielt medføre depression og irritabilitet (5).

Sammensætningen af p-piller og hermed primært arten af progestinet vides at have betydning i forhold til humørændringer. Særligt 2. generations progestinet levonorgestrel menes i højere grad at påvirke humøret end progestiner med en mindre påvirkning af androgen receptoren såsom drospirenon og desogestrel (6). Sundhedsstyrelsens anbefalinger i Danmark er primært brug af 2. generations p-piller med netop levonorgestrel, da disse har den laveste tromboserisiko. Alle hormonspiraler indeholder desuden levonorgestrel.

HK medfører desuden et øget niveau af steroid hormone binding globulin (SHBG), hvilket kan betyde nedsættelse af de frie plasma niveauer af testosteron og thyroideahormoner (7). Dette kan teoretisk også have en betydning for udviklingen af humørforstyrrelser.

HK giver anledning til en ændret metabolisme i kroppen og heraf øget behov for flere specifikke mikronæringsstoffer. Særlig opmærksomhed skal rettes mod følgende, som er i risiko for at komme i mangel: B2, B6, folinsyre, B12, C-vitamin, E-vitamin, zink, magnesium og selen (8). B-vitaminfamilien er generelt vigtige for et sundt nervesystem og hjernefunktion, og de har indbyrdes betydning for hinanden. C-vitamin, E-vitamin, zink og selen er alle potente antioxidanter (9). WHO har tilbage i 2004 udgivet en rapport, hvori de beskriver nogle af disse mikronæringsmangler skabt af HK, herunder særligt vitamin B6 (10).

Vitamin B6 er en samlebetegnelse for pyridoxin, pyridoxal og pyridoxamin, samt deres respektive 5' phosphat estere. Dette vitamin er særlig interessant, når vi kigger på sammenhæng med HK og depression. Ved indtagelse af HK øges syntesen og aktiviteten af enzymer, som vitaminet indgår i (9). B6 er et vigtigt co-enzym i aminosyre metabolismen af tryptofan, methionin og glycine. Tryptofan er den aminosyre, som er udgangspunktet for dannelse af bla. serotonin og melatonin. Disse hormoner spiller en rolle ved depression. Normalt er ratioen for omdannelse af tryptofan til niacin 1/60, og vitamin B6 fungerer som co-enzym i reaktionen. Ved indtag af oral HK er denne ratio 3 gange højere, hvilket bidrager til en yderligere forskydning i hele distributionen af tryptofan i organismen (9).

Understøttende for hypotesen om B6 vitaminets rolle ved depression er et studie fra biokemisk afdeling, Århus universitet. Studiet, som involverede 140 individer, demonstrerede, at et lavt plasma niveau af pyridoxalphosphat (aktivt B6) var signifikant associeret med en højere depressions score målt ved testning med et MDI skema (11). Et klinisk forsøg i Cambodia undersøgte endvidere, hvorvidt tilskud med B6 vitamin reducerede bivirkninger til HK. I interventionsgruppen, som foruden HK modtog 25 mikrogram pyridoxin hydrochloride, var der efter 6 måneder 11,8 % med depression mod 19,8 % i kontrolgruppen (12).

Kost- og livsstilmæssigt lever yngre kvinder ofte mere uregelmæssigt og til tider mindre sundt end senere i livet. Således har de oftere et højere alkoholforbrug og ernæringsmæssigt en mindre varieret kost med mere fastfood. Et nyt studie fra Polen har via spørgeskemaer netop undersøgt kost og livsstil hos kvinder mellem 18 og 25 år, som anvendte HK. Studiet viser, at kvinderne havde et insufficiant indtag af følgende mikronæringsstoffer ift. ADT: vitamin A, D, E, C, B1, B3, B6 og folinsyre, samt mineralerne kalium, calcium, magnesium og jern (13). Altså rigtig mange af netop de mikronæringsstoffer, som HK samtidig giver øget behov for.

I de seneste år er der endvidere kommet evidens for, at depression er associeret med en kronisk systemisk inflammation, hvor der samtidig er et forøget oxidativt stress i organismen (14). I kroppens forsvar mod inflammation og oxidativt stress spiller antioxidanter en meget vigtig rolle. Herunder C-vitamin, E-vitamin, selen og zink, som netop er de mikronæringsstoffer, som HK kan deplettere kroppen for. Melatonin er ligeledes

en af kroppens stærkeste endogent producerede antioxidanter (15). Ved forstyrrelse i tryptofanmetabolismen kunne man forestille sig, at melatoninproduktionen vil nedsættes, og at dette kunne have betydning ift. oxidativt stress.

Vores fokus på mikronæringsdelen skyldes, at denne faktor er reversibel og kan korrigeres forholdsvis let ved indtag af de korrekte tilskud.

Formålet med vores studie er at undersøge sammenhængen mellem depression og hormonal kontraktion hos unge kvinder i almen praksis nærmere. Ikke mindst fordi dette har stor klinisk relevans, særligt naturligvis for de kvinder, som rammes af depression. Derudover har en depression store samfundsøkonomiske omkostninger

Metodeafsnit

Undersøgelsen er baseret på en registersøgning i journalsystemet udført i en praksis beliggende i Åbyhøj med et samlet antal patienter på 9682. Praksis er kendetegnet ved at have et meget blandet klientel, herunder en del børnefamilier og mennesker med anden etnisk herkomst. I denne praksis anvendes computersystemet Novax, og data er udtrukket via søgefunktioner i Novax onsdag d. 10.5.2017. Alle søgninger er foretaget af 2 personer uafhængigt af hinanden.

Undersøgelsens population er kvinder mellem 15 og 30 år. I Novax defineres disse som født mellem 1.1.1987 og 1.1.2002. Onsdag d. 10.5.2017 var der 1221 kvinder i denne kategori tilmeldt praksis. De øvrige søgninger er alene udført på denne gruppe af kvinder.

I næste trin kombineres ovenstående søgning med ICPC2 koden P76 for depression.

For at komme nærmere undersøgelsens hypotese, tilføjes yderligere et trin i søgningen i form af ATC-koden for hormonal kontraktion til systemisk brug GO3A. Ved denne medicinsøgning fremkom både de kvinder, som tidligere har fået, og de kvinder, der aktuelt får, hormonal kontraktion til systemisk brug.

Med samme fremgangsmåde udføres søgning for psykisk klage med ICPC2 koden P29.

Diagnosen "psykisk klage" er bred og ikke klart defineret, men vidner om, at patienterne på en eller anden måde er psykisk påvirket/ændret, men ikke i en grad, eller af en karakter, der gør, at de får stillet en depressionsdiagnose.

For at undersøge, hvor mange af studiets inkluderede 1221 kvinder, som fik hormonal kontraktion til systemisk brug, udføres en kombineret søgning på disse kvinder og ATC-koden GO3A.

Der udførtes herefter en manuel gennemgang af CPR-nummer og navne på kvinderne, som fik hormonal kontraktion til systemisk brug, og som var diagnosekodet med enten P76 depression eller P29 psykisk klage for at finde gengangere på de 2 lister.

For nærmere at belyse, hvorvidt indtagelsen af HK gik forud for depressions diagnosen, er alle journaler på kvinder kodet med en depression gennemgået manuelt inklusiv journalnotater, FMK og diagnoselisten. For hver kvinde blev følgende noteret i et audit skema: CPR-nummer, ATC kode +/-, dato for opstart af HK, type/typer af HK og dato for debut af depression. Antallet af kvinder fundet ved den initiale kombinerede

søgning med både ATC koden GO3A for HK og ICPC2 koden P76 for depression passede endvidere med, hvad vi fandt ved den manuelle gennemgang.

Resultater

Tabel 1 viser sammenhængen mellem indtagelse af hormonel kontraception til systemisk brug og depression hos de 15-30-årige kvinder. Af tabellen fremgår det, at 654 ud af 1221 kvinder har fået eller aktuelt får HK. I denne gruppe af 654 kvinder er der i alt 69 diagnosticerede med depression. Samtidig er der blot 11 tilfælde af diagnosticeret depression i gruppen af 567 kvinder, der aldrig er behandlet med HK.

Tabel 1. Relationen mellem indtagelse af HK og depression hos de 15-30-årige kvinder.

HK/Depression	Ja	Nej	I alt
Ja	69	585	654
Nej	11	556	567
I alt	80	1141	1221

Oversat til risikovurderinger betyder resultaterne i tabel 1, at såfremt man tidligere har fået eller aktuelt får HK, så er risikoen for at blive diagnosticeret med en depression 10,5 %, mens den tilsvarende risiko, hvis man aldrig har fået HK blot er 1,9 %¹. Det giver en absolut risiko differens på 8,6 %². Alternativt angivet som en relativ risiko på 5,52³ eller NNH på 11,6⁴.

Det skal bemærkes, at 61 af de 69 kvinder, der har fået eller aktuelt får HK og er diagnosticeret med depression, har startdato for HK før debut af depression. Det svarer til 88,4 %. I forlængelse heraf har 64 af disse 69 kvinder, svarende til 92,5 %, udelukkende fået p-piller. De resterende 5 af de 69 har alle på et tidspunkt anvendt p-piller, men derudover har to fået hormonspiral, to nuvaring og en minipiller.

Tabel 2. Tidspunkt for diagnosticeret depression efter opstart af HK.

Tidspunkt for diagnosticeret depression	Antal
0-3 mdr.	0
4-6 mdr.	2
6-24 mdr.	20
2-4 år	15
4-6 år	12
6-8 år	5
8-10 år	5
10 -	2
I alt	61

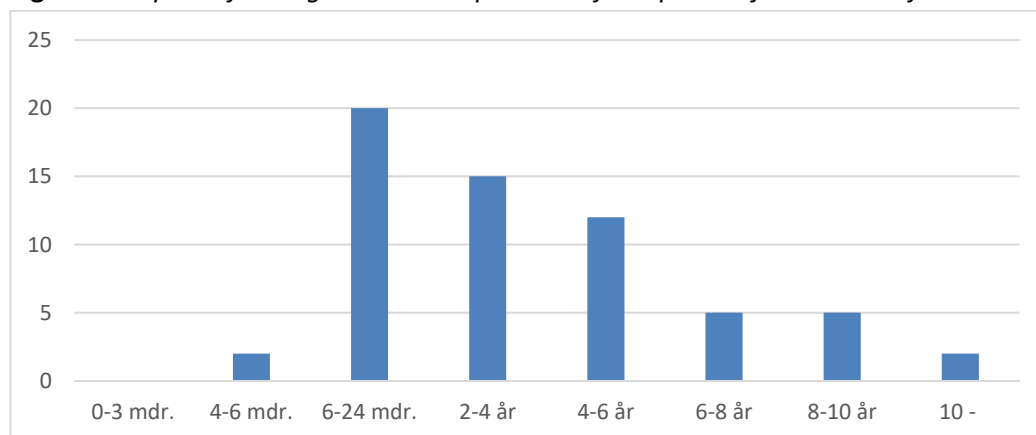
¹ Risiko: 0,105 (0,083-0,131) vs. 0,019 (0,010-0,034).

² Absolut Risiko Differens (ARD): 0,105-0,019 = 0,086 = 8,6 %.

³ Relativ Risiko (RR): 0,105/0,019 = 5,52.

⁴ NHH: 1/0,086 = 11,6.

Figur 1. Tidspunkt for diagnosticeret depression efter opstart af HK. Antal tilfælde. N = 61.



Tabel 2 og figur 1 illustrerer den tidsmæssige relation mellem opstart af HK og udvikling af depression for de 61 kvinder, hvor HK er opstartet før udvikling af depression. Af figuren fremgår det, at det hyppigste tidspunkt for diagnosticering af depression (32,8 %) er 6-24 måneder efter opstart af HK. Ingen kvinder fik diagnosen indenfor de første 3 måneder, og kun 2 i tidsrummet 3-6 måneder efter opstart af HK.

Tabel 3 viser sammenhængen mellem indtagelse af hormonel kontraception til systemisk brug og psykisk klage hos de 15-30-årige kvinder. Af tabellen fremgår det, at 57 af de 654 kvinder, der har fået eller aktuelt får HK, er kodet med P29 for psykisk klage. Samtidig er der blot 13 tilfælde af kodning med P29 for psykisk klage i gruppen af de 567 kvinder, der aldrig er behandlet med HK.

Tabel 3. Relationen mellem HK og psykisk klage hos de 15-30-årige kvinder.

HK/Psykisk klage	Ja	Nej	I alt
Ja	57	597	654
Nej	13	554	567
I alt	70	1152	1221

Oversat til risikovurderinger betyder resultaterne i tabel 3, at såfremt man har fået eller aktuelt får HK, så er risikoen for at blive kodet med P29 for psykisk klage 8,7 %, mens den tilsvarende risiko, hvis man aldrig har fået HK blot er 2,3 %⁵. Det giver en absolut risikodifferens på 6,4 %⁶. Alternativt angivet som en relativ risiko på 3,8⁷ eller NHH på 15⁸.

Tabel 4 viser den samlede risiko for at blive diagnosticeret med depression eller psykisk klage for undersøgelsens samlede population. For at sikre, at der ikke er gengangere på de to lister for hhv. depression og psykisk klage, det vil sige kvinder som er kodet med begge diagnoser, er der udført manuel gennemgang af

⁵ Risiko: 0,087 (0,067-0,111) vs. 0,023 (0,012-0,039).

⁶ Absolut Risiko Differens (ARD): 0,087 – 0,023 = 0,064 = 6,4 %.

⁷ Relativ Risiko (RR): 0,087/0,023 = 3,8.

⁸ NHH: 1/0,064 = 15,6.

CPR-nummer og navne på kvinderne, som får hormonal kontraception, og som er diagnosekodet med enten P76 depression (69) eller P29 psykisk klage (57).

Før manuel gennemgang var der samlet set 126 kvinder (69+57) med én af de to diagnoser ud af de 654 kvinder, som enten har fået eller aktuelt får HK. Ved den manuelle gennemgang fandtes 12 gengangere på de to lister, dvs. 12 kvinder, som havde begge diagnoser. Samlet set er der således i alt 114 (126-12) ud af de 654 kvinder, som enten er diagnosekodet med depression eller med psykisk klage. I gruppen af kvinder, som har en depressions- eller psykisk klage diagnose, men aldrig har fået ordineret HK, er der fundet én genganger på de to lister. Derfor justeres antallet til 24 (11+13) -1 = 23.

Tabel 4. Relationen mellem HK og én af diagnoserne depression eller psykisk klage hos de 15-30-årige kvinder.

HK/Depression-Psykisk klage	Ja	Nej	I alt
Ja	114	540	654
Nej	23	544	567
I alt	137	1084	1221

Oversat til risikovurderinger betyder resultaterne i tabel 4, at såfremt man har fået eller aktuelt får HK, så er risikoen for at få diagnosen depression eller psykisk klage på 17,4 %, mens den tilsvarende risiko, hvis man aldrig har fået HK er 4,1 %⁹. Det svarer til en absolut risiko differens på 13,3 %¹⁰. Alternativt angivet som en relativ risiko på 4,24¹¹ eller NNH på 7,5¹².

Diskussion

Studiet viser en klar relation mellem brug af HK (primært p-piller) og ICPC-diagnosen "Depression". Det fremgår, at ca. hver 10. patient (10,5 %) i behandling med HK fik diagnosen depression, mod kun 1 ud af 53 (1,9 %) i gruppen, der aldrig havde fået HK. Det svarer til en relativ risiko på hele 5,52. Risikoen for at få diagnosen "Psykisk klage" alene, er lidt mindre, men stadig klart statistisk signifikant.

Ved anvendelse af HK er risikoen for at få én af de to diagnoser 17,4 % svarende til mere end hver 6. patient. Til sammenligning er der i gruppen, der aldrig har fået HK, kun 4,2%, svarende til 1 ud af 24 patienter, der får stillet én af diagnoserne. Med et NNH på blot 7,5 er det således noget, ordinerende læger bør være ekstremt opmærksomme på.

Studiet viser, at kun ganske få kvinder mellem 15-30 år, der fik en diagnose med enten depression eller psykisk klage, ikke på noget tidspunkt har fået HK. Dette skal sammenholdes med, at ca. halvdelen af alle kvinderne i studiet på et tidspunkt rent faktisk har fået HK.

⁹ Risiko: 0,174 (0,146-0,206) vs. 0,041 (0,026-0,060).

¹⁰ Absolut Risiko Differens (ARD): 0,174-0,041 = 0,133 = 13,3 %.

¹¹ Relativ Risiko (RR): 0,174/0,041 = 4,24.

¹² NNH: 1/0,133 = 7,52.

Studiet er ikke designet til at belyse årsagssammenhænge, men hos næsten 9 ud af 10 af de kvinder, der har fået eller aktuelt får HK og er blevet diagnosticeret med depression, blev HK opstartet *før* depressionsdiagnosen. Dette indikerer, at HK kan være en udløsende årsag.

Resultaterne i studiet er således i tråd med det nylige store danske kohortestudie (2), der finder, at patienter i behandling med HK har en øget risiko for at få stillet en depressionsdiagnose i sygehusregi eller få udskrevet antidepressiv medicin. Ikke overraskende viser nærværende studie en betydeligt højere risiko for depression i sammenhæng med HK behandling, idet man i almen praksis har en stor patientgruppe med depression eller psykiske klager, der behandles udelukkende i primærsektoren og uden antidepressiv medicin.

Den manuelle gennemgang af patientjournalerne viste, at den hyppigste frekvens i diagnosticering af depression er mellem 6-24 måneder efter opstart af HK. Samtidig skal det fremhæves, at der således er 63,9 % (39/61), der tidligst diagnosticeres 2 år efter opstart. Det er hermed muligt, at mange praktiserende læger og patienterne ikke selv er opmærksomme på en eventuel sammenhæng.

Den forsinkede sammenhæng er muligvis en del af forklaringen på, at der ikke i tidligere studier er fundet en sammenhæng mellem depression og HK. Derudover har der tidligere været stort fokus på risikoen for andre mere "målbare" bivirkninger som eksempelvis venøse tromber.

Årsagerne til den formodede sammenhæng mellem HK og depression/psykisk påvirkning er endnu uafklarede og formodentlig multifaktorielle. Som fremhævet kan mangel på bestemte vitaminer og mineraler i visse tilfælde spille en rolle, hvilket understøttes af en rapport fra WHO (9). Kroppen har et depot af de fleste vitaminer og mineraler i kroppen, hvorfor der vil gå en vis periode før kroppen er depleteret i en sådan grad, at der fremkommer symptomer herpå. Dette kan delvist forklare den forsinkede psykiske påvirkning efter opstart af HK. Unge kvinder i Danmark er meget bedre stillet rent ernæringsmæssigt end kvinderne i studiet fra Cambodia (12). Dette taler for mikroernæringens betydning for udviklingen af depression, og kan muligvis til dels forklare hvorfor de cambodianske kvinder har så høje depressionsrater på HK allerede efter 6 måneder.

I et review omkring emnet fra 2013 (7) konkluderede forfatterne, at man ved opstart af HK bør tilråde patienterne samtidig opstart af en multivitaminpille. Det er dog erfaringen, at dette kun meget sjældent sker i almen praksis.

Nærværende studie inkluderer kvinder mellem 15 og 30 år, og det ville være ønskværdigt at lave længerevarende randomiserede dobbelt blindede placebokontrollerede studier, der på samme vis inkluderer unge mennesker under 18 år. Dette skyldes, at mange unge kvinder får HK udskrevet i teenagealderen, og at teenagere er mere følsomme for kunstige hormonændringer. I det danske kohorte-studie findes således, at risikoen for depression er størst ved de 15-20-årige (2). Om det er etisk forsvarligt, med den mulige høje relation mellem behandling med HK og psykiske bivirkninger hos kvinderne kan så diskuteres. Omvendt anvendes HK aktuelt i så udtalt grad blandt yngre kvinder, at man bør udføre disse studier og kende relationen mere præcist i store populationer. Ikke mindst med studier designet til at belyse årsagssammenhænge.

Styrker

Nærværende studie har et relativt stort antal patienter inkluderet. De eneste inklusionskriterier er køn (kvinde) og alder mellem 15 og 30 år, hvorfor der ikke burde være inklusionsbias. Alle kvinder med diagnosen

depression er gennemgået manuelt for at sikre, at diagnosen ikke er en fejlregistrering, og at HK er udskrevet. Informationen omkring HK og depression/psykiske klager er fundet via diagnose- og medicinkoder, hvorved hukommelsesbias er elimineret.

Svagheder/begrænsninger

Studiet er udført i en enkelt praksis i Danmark. Der er dog ingen grund til at tro, at studiets population adskiller sig væsentligt fra øvrige danske kvinder mellem 15 og 30 år.

Der er risiko for, at patienter med depression ikke er diagnosekodet, men der er ingen grund til at tro, at der vil være en større andel kvinder, der mangler diagnosekoden blandt brugere af HK sammenlignet med ikke-brugere. Såfremt diagnosekodningen ikke er korrekt, er det således en systematisk bias.

Såfremt patienten selv stopper med HK grundet psykiske påvirkninger tidligt efter opstart, er der risiko for, at patienten ikke i systemet bliver diagnosticeret med psykisk klage eller depression. Dette vil medføre en underestimering.

I studiet er ikke undersøgt, hvorvidt patienterne er diagnosticeret med mild, moderat eller svær depression, da diagnosekoden for "depression" dækker over alle tre sværhedsgrader. Sværhedsgraden af kvindernes depression er derfor ikke kendt.

Der kan være individuel forskel på, hvornår en læge vælger at give patienten en af diagnoserne depression eller psykisk klage. Dette kan i princippet resultere i både over- og underestimering af studiets resultater. Lægerne i studiets praksis består hovedsageligt af speciallæger i almen medicin, alle med erfaring inden for psykiatrien. Der i den pågældende praksis således et solidt grundlag for at stille korrekte psykiske diagnoser.

Konklusion

Brug af hormonel kontraception er i den pågældende praksis associeret med en statistisk signifikant øget risiko for efterfølgende at blive diagnosticeret med en af de to diagnoser: "depression" eller "psykisk klage". Samlet set viser studiet, at for hver 7,5 patient, der behandles med HK, vil én kvinde få enten diagnosen depression eller psykisk klage. Alene for depression er der en ARD på 8,6 %. Disse tal bør give stof til eftertanke.

På baggrund af studiets resultater, anbefales følgende: der tilrådes screening for depressionsrisiko ved opstart af HK, samt fokus på den psykiske tilstand ved 3-måneders kontrol efter opstart og ved årlige kontroller. Ved sidstnævnte kunne kvinderne med fordel på forhånd have udfyldt et MDI skema over webpatient. Desuden bør patienterne i højere grad informeres om risikoen for psykiske ændringer som bivirkning ved opstart af HK. Herved bliver patienterne selv mere opmærksomme på, at psykiske ændringer muligvis kan tilskrives HK og eventuelt kan forsøges seponeret. Anbefalingen er ligeledes, at alle patienter opstartes i en multivitaminpille ved opstart af HK.

HK, herunder særligt p-piller, er særdeles udbredt blandt yngre kvinder, og mere end 400.000 danske kvinder benytter det aktuelt. Nærværende studie viser en tydelig relation mellem HK og diagnosticering af hhv. depression og psykisk klage. Yderligere studier er ønskede for nærmere at undersøge relationen mellem HK og depression.

Referencer

1. Lægemiddelstyrelsen, rapport om P-piller, forbrug og risiko for blodpropper, 2012
2. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73(11):1154-1162
3. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, Blomberg L, Labrie F, Schoultz B, Johannesson M, Hirschberg AL. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2017;
4. Skovlund C et al. Increase in depression diagnosis and prescribed antidepressants among young girls. A national cohort study 2000-2013, *Nordic Journal of Psychiatry*, DOI: 10.1080/08039488.2017.1305445
5. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Peterson LG, Snyder MB. Individual differences in changes in mood and platelet monoamine oxidase (MAO) activity during hormonal replacement therapy in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*.1996;21(7):575-592
6. Poromaa IS, Segeblad B, Adverse mood symptoms with oral contraceptives. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012. 91, 420-427
7. Panzer C et al. Impact of oral contraceptives on sex-hormone binding globulin and androgen levels: a retrospective study in women with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2006 May;3(3):567
8. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:1804-1813
9. Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications. Second Edition. MC Linder. 1991.
10. WHO. World Health Organization: Vitamin and mineral requirements in Human Nutrition. WHO
11. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E. Vitamin B6 Level is Associated with Symptoms of Depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2004;73:340-343
12. Var C, Keller S, Tung R, Freeland D, Bazzano AN. Supplementation with Vitamin B6 Reduces Side Effects in Cambodian Women Using Oral Contraception. *Nutrients* 2014;6:3353-3362
13. Friedrich M, Junak M. Assessment of dietary choices of young women in the context of hormonal contraceptives. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2017;68(1):69-76
14. Miller AH, Raison CL. The Role of Inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology* 2016;16:22-34
15. Karaaslan C et al. Antioxidant properties of Melatonin and its potential action in diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2015;15(9):894-903