

## Hormonelle Kontrazeption und Depressionen – ein neuer Pillenskandal?

B. Böttcher

Anfang des Jahres häuften sich die Pressemeldungen über „schockierende Nebenwirkungen“ der Pille – es sei nun endlich bewiesen, dass die Pille Depressionen verursache. Hintergrund für diese Pressemitteilungen ist ein Warnhinweis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM, der über Suizidalität als Folge einer Depression während der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva informiert. Die EMA, die European Medicines Agency, hatte eine vergleichbare Warnung bereits im Oktober 2018 herausgegeben [1].

Die Warnhinweise beruhen auf zwei dänischen Registerstudien von Skovlund et al. von 2016 und 2018, die über eine Assoziation von hormoneller Kontrazeption und Depressionen bzw. Suizidversuchen und Suiziden berichten [2, 3]. Diese möglichen Assoziationen sind nicht neu, bereits in den 70er Jahren wurde kurz nach Einführung der Pille über gestiegene Depressionsraten, Gewalt und Suizide bei Pillenanwenderinnen [4, 5] berichtet. Damals wurde dies oft mit einem veränderten, risikofreudigeren Sexualverhalten der Frauen unter der Pille begründet.

### Dänische Registerstudien Auslöser für Warnhinweise

Skovlund et al. werteten 2016 Daten aus dem dänischen Bevölkerungs-

und Gesundheitsregister von insgesamt 1.061.997 Frauen im Alter von 15–34 Jahren aus, die laut Register die Erstdiagnose einer Depression erhalten oder Antidepressiva verschrieben bekommen hatten. Frauen mit einer Depression oder anderen psychiatrischen Diagnosen in der Vorgeschichte, mit Infertilität, Thrombosen und Krebserkrankungen, waren ausgeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 24,4 Jahren, die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 6,4 Jahren. In der Auswertung zeigte sich unabhängig von Art und Dosis der hormonellen Kontrazeptiva eine erhöhte Rate von Depressionen und verschriebenen Antidepressiva, insbesondere in der Gruppe der Adolescentinnen zwischen 15 und 19 Jahren. Das Risiko stieg mit zuneh-

mender Einnahmedauer, wobei das höchste Risiko nach sechsmonatiger Behandlung sowie bei reinen Gestagenpräparaten und nicht oraler Anwendung bestehen soll (► Tab. 1).

Die Auswertung von 2018 analysiert Suizidversuche und Suizide bei 475.802 Mädchen ab 15 Jahren, die mit einer hormonellen Kontrazeption begannen. In einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8,3 Jahren verwendeten 54 % der Mädchen erstmalig hormonelle Kontrazeptiva. Das relative Risiko für diese Ereignisse war gegenüber Frauen, die nie hormonell verhütet hatten („never user“), signifikant erhöht: Insgesamt wurden 6.999 Suizidversuche und 71 erfolgte Suizide registriert. Das Risiko für einen Suizidver-

	15–34 Jahre	15–19 Jahre
Keine hormonelle Verhütung	1	1
Pille (EE und Gestagen)	1,23 (1,0–1,7)	1,8 (1,4–2,6)
Pille (Estradiol und Dienogest)	1,7	2,0
Pflaster	2,1	3,1
Ring	1,5	2,9
Hormonspirale	1,4	3,1
Depotgestagen	2,7	3,0

Tab. 1: Relatives Risiko für die Erstverschreibung von Antidepressiva nach [2].

such war somit zweifach (1,97; 95 %-KI: 1,85–2,10), das für einen durchgeführten Suizid dreifach erhöht (3,08; 95 %-KI: 1,34–7,08) (► Tab. 2). Nach einer Subgruppenanalyse der Altersgruppe zeigte wieder insbesondere die Altersgruppe von 15 bis 19 Jahre das höchste Risiko. Das höchste Suizidrisiko bestand nach zweimonatiger Anwendung. Dieses erhöhte Risiko persistierte für etwa ein Jahr nach Anwendungsbeginn. Danach sank es ab, blieb aber um ca. 30 % erhöht.

### Dänische Studienergebnisse sind kritisch zu sehen

In einer Pressemitteilung des Berufsverbands der Frauenärzte e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. [6] und in diversen Stellungnahmen, beispielsweise des Zürcher Gesprächskreises, reagierten die Experten auf die Warnhinweise und die zugrundeliegenden Studien. Kritisiert wird die Methodik der Studien beispielsweise im Hinblick auf einen zeitlichen, aber nicht unbedingt kausalen Zusammenhang, die Art der Datenerhebung, den fehlenden Nachweis einer klaren Abhängigkeit von Art und Dosis der Hormone oder auch das Außerachtlassen des generell gehäuften Auftretens von Depressionen in der vulnerablen Lebensphase der Pubertät [6–8]. Die Pubertät ist insgesamt von neuen Gefühlen wie Verliebt sein, Enttäuschungen, Eifersucht und Problemen bei der Identitätsfindung, aber auch Konflikten mit den Bezugspersonen gekennzeichnet. In dieser Phase zeigt sich eine besondere Vulnerabilität gegenüber Risikofaktoren. Weitere Risikofaktoren für depressive Symptome wie eine Trennung der Eltern, Drogenabusus, sexueller Missbrauch, aber auch Suizidversuche und Suizide in der Verwandtschaft, für die leider eine familiäre Häufung beschrieben wird, werden in den vorliegenden Studien nicht erfasst. Cromer et al., die eigentlich die Depressionsraten nach

drei und sechs Monaten DMPA-Anwendung untersuchen wollten, beschrieben bereits vor der Anwendung eine Depressionsrate von 53 % bei Adolescentinnen in allen drei geplanten Studienarmen [9].

Des Weiteren ist bei den präsentierten Studien unklar, was mit den Symptomen der Frauen nach Absetzen der hormonellen Kontrazeptiva passierte: Wurden diese besser oder persistierten sie? [7]

### Datenlage: Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf die Psyche

Die Datenlage zur Assoziation von hormoneller Kontrazeption und Depressionen ist kontrovers [2, 10, 11], sodass sich keine klare, eindeutige Empfehlung ableiten lässt. Es gibt nur wenige randomisierte, placebokontrollierte Studien, die als Endpunkte eine Depression definiert und diese mit validierten Methoden gemessen haben. Die Erfassung der Diagnose einer Depression wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Manche Studien verwenden etablierte Fragebögen oder Skalen, um einen Depressionscore zu erheben. Andere Studien beruhen auf der Selbstausskunft der Betroffenen, ob sie beispielsweise unter Stimmungsschwankungen leiden oder häufiger traurig sind, oder auf Diagnosecodes wie in den Registerstudien. Hieraus lässt sich leicht schlussfolgern, dass es sich bei den erfassten Symptomen nicht immer um eine manifeste Depression handelt, die die psychiatrischen Diagnosekriterien erfüllt, sondern manchmal um depressive Symptome, Stimmungsschwankungen, Traurigkeit oder auch ein prämenstruelles Syndrom [11]. Weitere Probleme bei der Beurteilung der Datenlage sind die mangelhafte Erfassung der verwendeten Kontrazeptiva und die teilweise fehlende Differenzierung zwischen verschiedenen Gestagenen und Dosierungen. Einige Studien, die in der aktuellen Diskussion immer wieder erwähnt werden, sollen hier kurz skizziert werden.

Suizidversuch	RR
Oral kombiniert	1,91
Orale Gestagene	2,29
Vaginalring	2,58
Pflaster	3,28

Tab. 2: Relatives Risiko für einen Suizidversuch für verschiedene hormonelle Kontrazeptiva, verglichen mit „never users“, nach [3].

Keyes et al. [12] untersuchten 6.654 sexuell aktive Frauen im Alter zwischen 25 und 34 Jahren. Es zeigte sich, dass Frauen mit hormoneller Kontrazeption signifikant geringere Werte auf der Depressionsskala (CES-D) hatten und weniger wahrscheinlich von einem Suizidversuch im letzten Jahr berichteten. Ein Kritikpunkt ist, dass die offensichtlich vulnerable Risikogruppe von Adolescentinnen in dieser Studie nicht eingeschlossen wurde.

Ein qualitativ hochwertiges Studiendesign im Sinne einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie bietet die Veröffentlichung von Zethraeus [13], der 332 Frauen (18–35 Jahre) über drei Monate untersuchte: Die eine Gruppe erhielt ein kombiniertes Präparat mit Levonorgestrel und 30 µg Ethinylestradiol, die andere Gruppe erhielt – doppelverblindet – ein Placebo. Es wurde auf validierten Skalen ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das generelle Wohlbefinden bei Frauen unter der Pille, aber kein signifikanter Unterschied der Depressionswerte auf dem Beck Depression Inventory gezeigt.

Eine ebenso doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie mit 84 Frauen unter Estradiol/Nomegestrol im Vergleich zu 94 Frauen mit Placebopräparaten zeigte einen kleinen, aber statistisch signifikanten Effekt in der kalkulierten intermenstruellen Phase, wohingegen positive Ef-

fekte prämenstruell und der Anteil mit relevanten Stimmungsveränderungen zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich waren [14].

In einer sehr guten Übersichtsarbeit fassten Worly et al. [10] die Studien zusammen, die sich mit der Assoziation von reinen Gestagenpräparaten und dem Auftreten von Depressionen auseinandersetzen. Für die Spirale mit Levonorgestrel konnte in der Meta-Analyse von fünf Studien kein signifikanter Zusammenhang mit Depressionen gezeigt werden. Für die reine Gestagenpille wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie eingeschlossen, die im Vergleich zu nichthormoneller Kontrazeption und kombinierten Präparaten (insgesamt  $n = 150$ ) sogar niedrigere Werte auf der Depressionsskala zeigte [15].

In einer prospektiven Kohortenstudie bei 183 DMPA-Anwenderinnen (Depot-Medroxyprogesteronacetat) im Vergleich zu 274 Nicht-Anwenderinnen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Depressionen bei den Anwenderinnen nach drei Beobachtungsjahren (RR 1,44; 95 %-KI: 1,00–2,07) [16].

Abgesehen von der bereits zitierten Studie von Cromer, die eine hohe Depressionsrate vor Anwendung bei Adolescentinnen zeigte, wurden noch zwei weitere Studien, die sich auf diese Altersgruppe konzentrierten, eingeschlossen. Unter DMPA-Anwendung zeigten die Mädchen nach einem Jahr signifikant bessere Werte auf der Depressionsskala im Vergleich zum Ausgangswert, wohingegen es den Kontrollen etwas schlechter ging; allerdings waren die Fallzahlen extrem klein [17]. Eine zweite kleine Studie untersuchte 12- bis 20-jährige Mädchen mit DMPA alle sechs Wochen, alle drei Monate und Umsteigerinnen auf DMPA, die vorher die Pille genommen hatten. Nach neun Monaten zeigte sich in allen Gruppen ein selbst berichtetes

Auftreten von depressiven Symptomen bei 26 % der Patientinnen [18]. Worly et al. schlussfolgern, dass entgegen der vorherrschenden Meinung, dass Gestagene Depressionen verursachen [19], die Datenlage gut konzipierter Studien dies nicht bestätigt.

Bitzer [7] betont in seiner Stellungnahme, dass die Gestagenkomponente durch einen spezifischen Effekt an den Rezeptoren im limbischen System unterschiedliche Wirkung im Hinblick auf Stimmungsveränderung hat. Antiandrogene oder neutrale Progestagene scheinen einen nicht so negativen Effekt auf die Stimmung zu haben wie androgene Progestagene. Es wurde sogar gezeigt, dass eine Behandlung mit einem Kontrazeptivum mit Drospirenon bei Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom (PMDD = premenstrual dysphoric disorder) gleich effektiv wie selektive Serotoninaufnahmehemmer (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors) war. Insofern kann ein Wechsel des Gestagens eine Besserung erzielen.

### Hormonelle Kontrazeption bei manifester Depression

Eine weitere Frage ist, wie die Datenlage bei Frauen mit bereits bestehender Depression ist – dürfen wir diesen sowohl kombinierte als auch reine Gestagenpräparate verschreiben, oder ist dann mit einer Verschlechterung der Symptomatik zu rechnen?

Gemäß einer Meta-Analyse von 2016 und den Empfehlungen der WHO/CDC dürfen bei Patientinnen mit einer bekannten Depression alle hormonellen Kontrazeptiva ohne schlechteres klinisches Ergebnis verwendet werden [20]. Allerdings sollten bei Patientinnen mit Antidepressiva mögliche wechselseitige Medikamenteninteraktionen beachtet werden. So kann die kontrazeptive Sicherheit von hormonellen Kombinationspräparaten, Vaginalring und transdermalem Pflaster beispiels-

weise durch Johanniskraut herabgesetzt sein. Andererseits kann durch orale Kontrazeptiva eine Wirkverstärkung von Antidepressiva wie SSRI/Imipramin durch den Abbau dieser Substanzen über dasselbe Enzymsystem (CYP3A) auftreten [20, 21].

Im Hinblick auf die Assoziation von Suiziden bzw. Suizidversuchen und hormoneller Kontrazeption ist die Datenlage limitiert. Die Mortalität von Pillenanwenderinnen wurde in verschiedenen Studien über Jahrzehnte erhoben. Eine signifikante Assoziation zu Suiziden konnte nicht gezeigt werden [20–25]. Allerdings zeigte die Gruppe von Hannaford et al. ein – bei allerdings in absoluten Zahlen geringer Fallzahl – deutlich erhöhtes Risiko bei Pillenanwenderinnen, durch Gewaltanwendung zu sterben [25].

Interessanterweise stieg immer dann, wenn die hormonelle Kontrazeption wegen Nebenwirkungen in die Schlagzeilen geriet, die Rate an unbeabsichtigten Schwangerschaften, insbesondere bei Teenagern [26]. Auch dieser Aspekt sollte bei der Beratung berücksichtigt werden.

### Wie sollen wir nun mit diesen Informationen umgehen?

Für die tägliche Praxis lässt sich festhalten, dass Mädchen und Frauen unter einer hormonellen Kontrazeption regelmäßig ärztlich kontrolliert werden und auf die Möglichkeit einer sich entwickelnden Depression hingewiesen werden sollten; sie sollten sich bei ihrem Arzt, ihrer Ärztin melden, wenn ihnen Stimmungsveränderungen auffallen, so dass ggf. die Kontrazeption umgestellt werden kann. Auch sollte den Mädchen erklärt werden, wie sich Symptome einer Depression wie Antriebs- und Lustlosigkeit oder Schlafstörungen darstellen können [8].

Eine erhöhte Aufmerksamkeit und Sensibilisierung gegenüber psychi-

schen Nebenwirkungen und der biopsychosozialen Situation des Mädchens wird angeraten [7].

Für die Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs werden weitere prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien benötigt.

#### Literatur:

1. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 01.-04.10.2018 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf); S.6 Zugegriffen 20.5.2019
2. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. American Medical Association; 2016; 73:1154–62
3. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry*. American Psychiatric Association 2018; 175:336–42
4. Vessey M, Doll R, Peto R, et al. A long-term follow-up study of women using different methods of contraception – an interim report. *J Biosoc Sci* 1976; 8:373–427
5. Kay CR. Letter: Oral contraceptives, allergy, pregnancy, and depression. *Lancet* 1974; 2(7881):646–7
6. Pressemitteilung des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. vereint im German Board and College of Obstetrics and Gynecology. Selbstmord durch Pille – das ist falsch. *Frauenarzt* 2019; 2:88–9
7. Bitzer J. Hormonal contraception and depression: another Pill scandal? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 1:1–2
8. Mueck AO für den Zürcher Gesprächskreis. Werden negative Effekte hormonaler Kontrazeptiva auf die physische und psychische Situation von Frauen unterschätzt? *Frauenarzt* 2019; 3:174–178
9. Cromer BA, Smith RD, Blair JM et al.. A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics* 1994; 5:687–94
10. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception* 2018; 6:478–89
11. Böttcher B, Radenbach K, Wildt L, et al.. Hormonal contraception and depression: a survey of the present state of knowledge. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 1: 231–236
12. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C, et al. Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms: a national study of sexually active women in the United States. *Am J Epidemiol* 2013; 9:1378–1388
13. 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; 5:1238–45
14. Lundin C, Danielsson KG, Bixo Met al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle – A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 76:135–43
15. Graham CA, Ramos R, Bancroft J. 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; 6:363–9
16. Civic D, Scholes D, Ichikawa L et al. Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2000; 6:385–90
17. Gupta N, O'Brien R, Jacobsen LJ et al. Mood changes in adolescents using depot-medroxyprogesterone acetate for contraception: a prospective study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 2:71–6
18. Harel Z, Biro FM, Kollar LM. Depo-Provera in adolescents: effects of early second injection or prior oral contraception. *J Adolesc Health* 1995; 5:379–84
19. Svendal G, Berk M, Pasco JA et al. The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women. *J Affect Disord* 2012; 1:92–6
20. Pagano HP, Zapata LB, Berry-Bibee EN et al.. Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception* 2016; 6:641–9
21. Berry-Bibee EN, Kim M-J, Simmons KB et al. Drug interactions between hormonal contraceptives and psychotropic drugs: a systematic review. *Contraception* 2016; 6:650–67
22. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K et al. Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *BMJ*. BMJ Publishing Group; 1989 ; 6714:1487–9.
23. Beral V, Hermon C, Kay C et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. BMJ Publishing Group 1999; 7176:96–100
24. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1994; 10:821–6
25. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 3:c927
26. Furedi A. The public health implications of the 1995 'pill scare'. *Hum Reprod Update* 1999; 6:621–6

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Bettina Böttcher, MA  
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstrasse 35  
6020 Innsbruck  
bettina.boettcher@i-med.ac.at