

## Pille und Depression

## Fakt oder Fake?

Eine dänische Arbeitsgruppe sorgt für Aufregung: Sie zeigt eine erhöhte Prävalenz von Depressionen, Suizidversuchen und Suiziden bei weiblichen Jugendlichen, die orale Kontrazeptiva einnehmen.

Nach einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung verwenden 72 % der 14- bis 25-jährigen Frauen in Deutschland einen Ovulationshemmer zur Verhütung einer Schwangerschaft (1). Bei einer Befragung in gynäkologischen Praxen gaben sogar 86 % der 15- bis 19-jährigen Patientinnen an, die Pille (Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat) zu benutzen (2). Da in Deutschland die Verschreibung von Kontrazeptiva bis zur Vollendung des 21. Lebensjahres eine Krankenkassenleistung ist und ohne Einverständnis der Eltern erfolgen kann, ist der Zugang zu dieser Verhütungsform für Jugendliche sehr einfach.

Bisher wurde die hormonelle Kontrazeption in diesem Lebensalter als nebenwirkungsarm angesehen. Im April 2018 berichteten dänische Autoren erstmals über einen Zusammenhang zwischen Pilleneinnahme und Suizidalität, das heißt von einer erhöhten Suizid- als auch Suizidversuchsrate, die vor allem die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen betrifft (3). Vorausgegangen war 2016 ein Artikel zu einem Zusammenhang zwischen hormoneller Kontrazeption und Inzidenz einer Depression von der gleichen Altersgruppe (4). Daraufhin erfolgte in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine „Rote-Hand-Warnung“ („Warnhinweis zu Suizidalität als mögliche Folge einer Depression unter der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva“) durch verschiedene Vertreiber von Ovulationshemmern in Deutschland (5).

Nach Intervention der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde ein neuer Warnhinweis in die Fach- und Gebrauchsinformation

dieser Substanzgruppe aufgenommen. Als Reaktion darauf stellten gynäkologische Fachverbände diese Warnhinweise infrage und kritisierten „erhebliche methodische Fehler“ der dänischen Studien (6).

In die erste Studie zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Einnahme eines Ovulationshemmers und dem Auftreten einer Depression wurden alle in Dänemark lebenden Frauen und weiblichen Jugendlichen zwischen 15 und 34 Jahren in einer prospektiven Kohortenstudie eingeschlossen, die insgesamt mehr als eine Million Frauen mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 6,4 Jahren in den Jahren 2000–2013 umfasste (4).

### Diagnosen aus psychiatrischen Krankenhäusern

Gut die Hälfte (55 %) der Teilnehmerinnen nahm zum Zeitpunkt der Studie oder im vorausgehenden halben Jahr Kontrazeptiva ein. Die Verschreibungen des Kontrazeptivums sowie des Antidepressivums wurden dem nationalen Verschreibungsregister entnommen, die Diagnose einer Depression nach ICD-10 dem zentralen psychiatrischen Forschungsregister. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Diagnosen, die durch ein psychiatrisches Krankenhaus gestellt wur-

### Assoziation zwischen Ovulationshemmer und Depressionserkrankung:

Mädchen und Frauen zwischen 15 und 19 Jahren, die zur Verhütung einer Schwangerschaft die Pille nahmen, hatten ein um 80 % erhöhtes Risiko für die Verordnung eines Antidepressivums.

den und die im Verlauf der Studie neu auftraten.

Mädchen und Frauen zwischen 15 und 19 Jahren, die ein Kombinationspräparat einnahmen, hatten ein Relatives Risiko (RR) von 1,8 (95%-KI 1,75–1,84) für die Verordnung eines Antidepressivums gegenüber Gleichaltrigen, die keine hormonelle Verhütung durchführten (noch nie oder seit mindestens 6 Monaten nicht mehr). Ähnlich hoch war das RR für die Diagnose einer Depression mit 1,7 (95%-KI 1,63–1,81).

Mit zunehmendem Alter der Studienteilnehmerinnen wurde das RR für die Einnahme von Antidepressiva und für das Auftreten einer Depression geringer. Während der ersten Monate stieg das RR für eine inzidente Depression sowie eine Antidepressiva-Einnahme an und erreichte einen Gipfel 6 Monate nach Beginn der Einnahme; danach fiel es deutlich ab.

In der zweiten Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und dem Auftreten von Suiziden beziehungsweise Suizidversuchen untersucht (3). Die Studienpopulation umfasste alle Däninnen, die während des Studienzeitraums von 1996 bis 2013 das 15. Lebensjahr vollendeten (ungefähr 476 000 Frauen).



Foto: Antonigullem/stock.adobe.com

Diese wurden im Mittel 8,3 Jahre im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie beobachtet, 54 % benutzten während der Studienperiode hormonelle Kontrazeptiva. Daten zur Einnahme von Ovulationshemmern, Antidepressiva und psychiatrischen Diagnosen (die beiden Letzteren galten als mögliche Mediatoren für die Assoziation zwischen der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und Suizidversuchen) wurden über die genannten Register erhoben.

Probandinnen mit vorausgehenden Suizidversuchen, Einnahme von Antidepressiva sowie psychiatrischen Diagnosen vor dem vollendeten 15. Lebensjahr wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Daten zu Suizidversuchen entstammten dem nationalen Gesundheitsregister, die Daten zu vollendetem Suizid dem nationalen Todesursachenregister. Als Suizidversuch wurde die entsprechende Diagnose oder ein Kontakt mit einem somatischen oder psychiatrischen Krankenhaus, der als Suizidversuch bezeichnet wurde, gewertet.

### Geringe Zahl vollendeter Suizide bei Adoleszenten

Bei den 15- bis 19-Jährigen zeigte sich ein RR von 2,06 (95%-KI 1,92–2,21) für einen Suizidversuch gegenüber Gleichaltrigen, die noch nie Ovulationshemmer eingenommen hatten. Ähnlich wie in der vorausgegangenen Studie war das RR in dieser Altersgruppe höher als bei den 20- bis 33-Jährigen. Das RR für einen vollendeten Suizid in der gesamten Studienpopulation lag bei 3,08 (95%-KI 1,34–7,08) – ohne detaillierte Angabe für die Gruppe der Adoleszenten, da die absolute Anzahl an vollendeten Suiziden mit 71 gering war.

Hormonpflaster, Vaginalring und reine Progesteron-Applikationen waren in der Untersuchung mit einem höheren Suizid- und Suizidversuchsrisiko verbunden als kombinierte orale Kontrazeptiva. Bereits einen Monat nach Beginn der Einnahme stieg das RR für einen Suizidversuch auf das Doppelte im Vergleich zu denjenigen ohne bisherige Ovulationshemmer-Einnahme und fiel erst nach einem Jahr wieder ab.

Das Ergebnis der beiden dänischen Studien zeigt eine Assoziation, das heißt eine Korrelation zwischen hormoneller Kontrazeption und dem inzidenten Auftreten von Depressionen sowie Suizidversuchen und vollendeten Suiziden auf. Der stärkste Zusammenhang findet sich dabei für die jüngste Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen. Eine Assoziation, selbst in einer solchen methodisch sehr guten prospektiven Kohortenstudie, die über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum alle Frauen eines ganzen Landes auf der Basis von sehr vollständigen und zuverlässigen Registerdaten erfasst, liefert jedoch nur einen möglichen Hinweis, keinen eindeutigen Beweis eines kausalen Zusammenhangs. Ein Confounding durch nicht erfasste, andere Einflussfaktoren kann, wie von den Autoren auch diskutiert, ebenfalls für diesen beobachteten Zusammenhang (mit)verantwortlich sein.

In einer Pressemitteilung kritisierten gynäkologischen Fachgesellschaften den in der Studie implizierten Vergleich von sexuell aktiven (und damit eher verhütenden) und sexuell nicht aktiven (und damit nicht verhütenden) jungen Frauen (6). Die Zeit beginnender sexueller Aktivität sei mit mehr negativen „life events“ verbunden und damit als Auslöser depressiver Episoden anzusehen, heißt es in der Stellungnahme. Aus psychiatrischer Sicht muss allerdings auf die diagnostischen Kriterien einer Depression nach ICD-10 hingewiesen werden, zu denen ein „deutlicher Libidoverlust“ als wesentliches Merkmal gehört. Dies würde eher zu einer Häufung von Depressionen in

der nicht verhütenden Gruppe führen. Typische Merkmale einer Depression im Jugendalter, die allerdings häufig nicht diagnostiziert wird, sind Antriebs- und Lustlosigkeit sowie ein erniedrigtes Selbstwertgefühl und Selbstzweifel, die in vielen Fällen mit einem sozialen Rückzug und damit verminderter sexueller Aktivität einhergehen.

Sozialer Rückzug gilt als Risikofaktor für suizidales Verhalten (7). Auch fehlende heterosexuelle Kontakte mit den daraus folgenden Implikationen für die Bewertung der eigenen Person können im Jugendalter zu einer Depression führen.

### Mehr als nur ein konfliktreicher Lebensabschnitt

Dies schließt ein Confounding von negativen Emotionen durch neu erprobte Sexualität und Kontrazeptiva-assoziierte hormonelle Einflüsse nicht aus. Allerdings würde dies die Vulnerabilität der jüngsten Kontrazeptiva-Nutzer betonen und umso mehr dazu aufrufen, auf die Entwicklung depressiver Symptome und einer erhöhten Suizidalität zu achten. Darüber hinaus verwendet der überwiegende Teil der 14- bis 25-Jährigen in Deutschland (und in Dänemark) während der ersten Zeit des Geschlechtsverkehrs andere, nichthormonelle Verhütungsmittel (meistens Kondome) (1), sodass sich bei aversiven Erfahrungen in dieser Lebensperiode auch ein Anstieg von Suizidversuchen in der Vergleichsgruppe finden müsste.

Der Argumentation, dass häufigere ärztliche Kontakte (im Zusammenhang mit dem Verordnen von Kontrazeptiva) zu einer Häufung von Diagnosen einer Depression

**Kein Beweis für Kausalität:** Bisläng gibt es ausschließlich Assoziationsdaten, die auf einen Zusammenhang zwischen der Pilleneinnahme und einem erhöhten Depressionsrisiko hindeuten.



Foto: picture alliance/realty

führen, widerspricht, dass depressive Störungen im Jugendalter nicht immer leicht zu diagnostizieren sind, da sich ihre Symptomatik von der des Erwachsenenalters unterscheiden kann (8). Es ist nicht unbedingt davon auszugehen, dass ein ärztlicher Kollege ohne psychiatrische Ausbildung eine Depression im Jugendalter erkennt und eine Behandlung mit Antidepressiva einleitet. In der Studie zum Zusammenhang zwischen Depression und Ovulationshemmern wurden ausschließlich Daten aus dem zentralen psychiatrischen Forschungsregister Dänemarks verwandt, die alle auf ärztlichen Diagnosen aus psychiatrischen Abteilungen beruhen. Insofern ist der Vorwurf, die Daten beruhen nicht auf ärztlichen Diagnosen, sondern seien nur aus Bevölkerungsregistern abgeleitet worden, nicht haltbar. Seit 1994 werden Psychiater in Dänemark während ihrer Facharztbildung in der Handhabung der ICD-10-Klassifikation geschult (9). Die Validität einzelner Diagnosen des Registers (9) und im speziellen die der Depression (10) wurde geprüft. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass es sich eher um ausgeprägtere Depressionen handelte, da Diagnosen von praktischen Ärzten nicht berücksichtigt wurden.

Beide Kohortenstudien verfügen über eine hohe Qualität, insbesondere eine hohe Repräsentativität durch die Erfassung einer gesamten Bevölkerung mit allen sexuell aktiven Altersgruppen, ärztlich gestellten Di-

**Beginn der Pilleneinnahme:** Einige Monate nach der Verschreibung sollte bei jungen Frauen die Häufigkeit und Schwere depressiver Symptome erfasst werden.

agnosen, Ausschluss von Probandinnen mit Depression oder Suizidversuchen vor Studienbeginn und einer Verlaufsuntersuchung über einen Zeitraum über mehr als 10 Jahre. Selbstverständlich haben beide Studien auch Limitationen (11).

Hierzu gehören die trotz der großen Fallzahl nicht mögliche genaue Differenzierung der Risiken in Abhängigkeit von der Art und Dosis der für die Kontrazeption verwandten Hormone (z. B. der Gestagenkomponente) oder der unzureichende Ausschluss von Erkrankungen mit hoher Komorbidität für Depressionen und gleichzeitig häufigerer Anwendung der Pille (z. B. PMS, Akne, Hirsutismus [12–15]).

Allerdings haben die Autoren der dänischen Studien durch quantitative Bias-Analysen gezeigt, dass unberücksichtigte Confounder (z. B. elterlicher Suizid, sexuelle Aktivität oder die o.g. Krankheiten) den ermittelten Zusammenhang nur dann vollständig erklären könnten, wenn sie selber einen sehr starken Zusammenhang mit dem Gebrauch der Pille (OR im Bereich von 5) und ein stark erhöhtes Risiko für Depression oder Suizid (bzw. -versuch) (RR im Bereich von 6–7) haben und gleichzeitig relativ häufig sind (Prävalenz von 33 %).

Dies trifft aber für keinen der diskutierten möglichen Confounder zu, sodass davon auszugehen ist, dass zwar eine gewisse Überschätzung des Risikos möglich ist, keinesfalls aber der gesamte Effekt durch Confounding erklärbar ist.

Selbstverständlich können und sollten die Befunde der oben genannten Studie nicht zu einer Vermeidung der Verordnung oraler Kontrazeptiva im Jugendalter führen. Eine Schwangerschaft in der Adoleszenz ist mit zahlreichen Risiken für Mutter und Kind, unter anderem mit einer erhöhten Prävalenz psychiatrischer Störungen, insbesondere der Depression, verbunden (16). Darüber hinaus sind die Absolutzahlen für Suizidversuche und vollendete Suizide auch in dieser Altersgruppe gering.

Trotzdem sollten die Warnungen der EMA und des BfArM nicht ohne Konsequenz bleiben, unabhängig da-

von, ob es sich um einen Effekt der Kontrazeptiva an sich oder der mit einer hormonellen Verhütung verbundenen „life events“ handelt. Dies bedeutet für die Fachdisziplin der niedergelassenen Gynäkologen, psychische Nebenwirkungen nach Beginn der Pilleneinnahme zu erfragen, zum Beispiel bei einer Kontrollvorstellung nach 3 Monaten.

## Schlussfolgerungen für Klinik und Praxis

Sehr hilfreich ist auch ein kurzes Depressionsinventar (17) aus dem Internet, mit dem die Häufigkeit und Schwere depressiver Symptome vor und einige Monate nach Einnahmebeginn der Pille erfasst werden kann.

Umgekehrt gilt für Kinder- und Jugendpsychiater und Psychiater, die sehr junge Erwachsene behandeln, bei Verdacht auf eine Depression oder nach einem Suizidversuch im Rahmen der Anamneseerhebung grundsätzlich eine derzeitige oder vorausgegangene Einnahme von Kontrazeptiva zu erfragen. Depression und Suizidversuche sind schwerwiegende Störungen, gerade im Jugendalter. Eine routinemäßige Erfragung möglicher Noxen könnte möglicherweise zu einer Reduktion dieses Risikos und seiner Folgen führen. Hierbei ist die multidisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologen, Kinder- und Jugendpsychiatern, Psychiatern und Psychologen von hohem Nutzen.

**Prof. Dr. med. Beate Herpertz-Dahlmann**  
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der RWTH Aachen

**Prof. Dr. rer. physiol. Astrid Dempfle**  
Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Prof. Dr. med. Joseph Neulen**  
Klinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der RWTH Aachen

**Interessenkonflikt:** Prof. Herpertz-Dahlmann erhielt Vortragshonorare von Ferring. Prof. Dempfle erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht. Prof. Neulen erhielt Berater- und/oder Vortragshonorare von Gedeon Richter, Dr. Kade-Bessins, Shionogi, Mylan, TEVA und Petah Tikva, Bayer, Ferring, Jenapharm, MSD.

Der Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit4019](http://www.aerzteblatt.de/lit4019)  
oder über QR-Code.



Foto: AlexRains/iStock

Zusatzmaterial Heft 40/2019, zu:

Pille und Depression

# Fakt oder Fake?

Eine dänische Arbeitsgruppe sorgt für Aufregung: Sie zeigt eine erhöhte Prävalenz von Depressionen, Suizidversuchen und Suiziden bei weiblichen Jugendlichen, die orale Kontrazeptiva einnehmen.

## Literatur

1. Bode H, Heßling A: Jugendsexualität 2015. Die Perspektive der 14- bis 25-Jährigen. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentativen Wiederholungsbefragung. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln 2015. <https://www.forschung.sexualaufklaerung.de/fileadmin/fileadmin-forschung/pdf/Jugendendbericht%2001022016%20.pdf> (last accessed on 17 July 2019).
2. Oppelt PG, Fahlbusch C, Heusinger K, et al.: Situation of Adolescent Contraceptive Use in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 999–1007.
3. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al.: Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 336–42.
4. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al.: Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1154–62.
5. BfArM: Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe. Rote-Hand-Brief zu hormonellen Kontrazeptiva: Neuer Warnhinweis zu Suizidalität als mögliche Folge einer Depression unter der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-hormonelle-kontrazeptiva.html> (last accessed on 17 July 2019).
6. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.: Selbstmord durch Pille – das ist falsch. <https://www.dgkg.de/presse-news/pressemitteilungen/mitteilung/selbstmord-durch-pille-das-ist-falsch-894/> (last accessed on 17 July 2019).
7. Naab S, Hauer M, Voderholzer U, et al.: Depressive Störungen bei Jugendlichen: Diagnostik und Therapie. *Fortschritte Neurol Psychiatr* 2015; 83: 49–62.
8. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington: American Psychiatric Pub 2013.
9. Mors O, Perto GP, Mortensen PB: The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Public Health* 2011; 39: 54–7.
10. Bock C, Bukh JD, Vinberg M, et al.: Validity of the diagnosis of a single depressive episode in a case register. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH* 2009; 5: 4.
11. Mueck A: Hormonale Kontrazeption: Vermehrt Suizide – Fakt oder nur Assoziation? *Frauenarzt* 2019; 3: 174–178.
12. Purvis D, Robinson E, Merry S, et al.: Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 793–6.
13. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al.: Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 363–70.
14. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al.: The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016; 31: 2841–55.
15. Tschudin S, Berteza PC, Zemp E: Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 485–94.
16. Dahmen B, Konrad K, Jähnen L, et al.: Mental health of teenage mothers: impact on the next generation. *Nervenarzt* 2019; 90: 243–50.
17. Allgaier A-K, Krick K, Saravo B, et al.: The Depression Screener for Teenagers (Des-Teen): a valid instrument for early detection of adolescent depression in mental health care. *Compr Psychiatry* 2014; 55: 1303–9.