

Hormonale Kontrazeption: Vermehrt Suizide – Fakt oder nur Assoziation?

Alfred O. Mueck (für die AG Hormone des BVF und den Zürcher Gesprächskreis)

Das BfArM hat einen Warnhinweis veröffentlicht, wonach die Suizidgefahr als mögliche Folge einer Depression unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva erhöht sein könnte (1). Dies erfolgte aufgrund der Risikobewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (2), welche auf der Basis einer großen dänischen Registerstudie (3) initiiert worden war, die eine solche Assoziation festgestellt hatte. Ein Rote-Hand-Brief (4), unterzeichnet von den Zulassungsinhabern und Vertreibern hormonaler Kontrazeptiva in Deutschland, sowie eine Pressemeldung des German Board and College of Obstetrics and Gynecology (GBCOG) (5) haben diesen Warnhinweis bereits kommentiert; hier soll die dänische Studie weitergehend diskutiert werden. Sollte tatsächlich eine Kausalität bestehen, so ist dieses Risiko in absoluten Zahlen extrem gering und muss in Relation zu dem hohen Nutzen einer sicheren Kontrazeption und deren Zusatznutzen (wie z. B. Reduktion von Ovarial-, Endometrium- und Kolonkarzinom) gesetzt werden.

In der dänischen prospektiven Registerstudie wurde eine Kohorte von nahezu einer halben Million Frauen (475.802 Frauen, 3,9 Millionen Frauenjahre) ausgewertet, die ab dem Alter von 15 Jahren mit einer mittleren Beobachtungszeit von 8,3 Jahren in die Studie einbezogen wurden. Dabei benutzten 54 % hormonale Kontrazeptiva.

Im Vergleich der Frauen mit hormonaler Kontrazeption vs. Frauen ohne hormonale Kontrazeption („never user“) wurde eine signifikante, etwa 2-fach erhöhte Assoziation für den Versuch eines Suizids (1,97; 95 % CI=1,85–2,10; n=6,999) und eine etwa 3-fach erhöhte Assoziation für erfolgten Suizid (3,08; 95 % CI=1,34–7,08; n=71) festgestellt (3). Bei Stratifizierung nach Altersgruppen zeigten adoleszente Frauen das höchste Risiko, und zwar vor allem in den ersten zwei Monaten nach Beginn der hormonalen Kontrazeption.

Die Pressemitteilung des GBCOG

Mittels der Pressemitteilung (5) wurde sehr schnell und klar reagiert. Die Überschrift dieser Meldung: „Selbstmord durch Pille – das ist falsch“ impliziert bereits, dass es wesent-

liche Fehler in dieser dänischen Studie gab. Da weitere Studien zu erwarten sind, in denen solche Fehler möglicherweise eliminiert werden, wäre auf Basis der derzeitigen gesamten Datenlage die streng wissenschaftliche Aussage, dass bislang nur „Assoziationen“, nicht aber kausale Zusammenhänge nachgewiesen wurden.

Kausale Zusammenhänge zu erkennen, erfordert prospektive plazebo-kontrollierte Interventionsstudien oder ausreichend gepowerte Beobachtungsstudien, in denen die sogenannten Bradford-Hill-Kriterien auf Kausalität hinweisen. Diese sind im Wesentlichen eine Korrelation des Ereignisses zur Dosis, zur Dauer der Behandlung und eine biologische Plausibilität sowie eine Berücksichtigung möglicher „Störfaktoren“ („Confounding Factors“) durch Kontrolle bzw. entsprechende Adjustierung. In der dänischen Studie waren die Regeln für mögliche Kausalität in Beobachtungsstudien nicht erfüllt.

In der Pressemitteilung wurde auf mögliche Fehlerquellen in der Bewertung hingewiesen, die im Folgenden zusammengefasst und kurz kommentiert werden. Ergänzt werden dann

weitere mögliche Fehler in der Auswertung der dänischen Studie.

■ Auswertung nur aus Bevölkerungsregistern

Dazu argumentieren die Autoren der Studie, dass die dänischen Register bekannt gut seien und speziell „sudden and unexpected death“ wie eben Suizide immer sehr genau mit medizinischem Hintergrund inklusive Medikation in einem speziellen „Danish Cause of Death Register“ erfasst werden.

■ Hormonell verhütende Frauen sind sexuell aktiver (mit entsprechend häufigeren Partnerkonflikten)

Dies ist ein wichtiger Punkt, wozu die Autoren einwenden, dass in Subgruppen-Analysen unter anderem auch Anwenderinnen von Cu-Spiralen ausgewertet wurden mit gleichem Ergebnis, d.h. höheres Suizidrisiko speziell unter hormonaler Kontrazeption. Da sich die Anwenderinnen einer hormonalen Kontrazeption von Anwenderinnen einer nicht hormonalen Kontrazeption hinsichtlich ihrer sexuellen Aktivität unterscheiden könnten (populationsbedingtes Confounding), müsste dieser Punkt getrennt untersucht werden. Falls sie sich nicht unterscheiden, wäre dieser Einwand so nicht haltbar.

■ **Häufigere Arztkontakte der Frauen mit hormonaler Kontrazeption**

Dazu weisen die Autoren wiederum darauf hin, dass Suizide immer genau erfasst würden. Allerdings ist für Suizidversuche ein „underreporting“ anzunehmen, was aber, so die Autoren, mit und ohne Arztkontakte gleichermaßen gelte. Worauf die Autoren aber nicht eingehen, ist, dass „häufigere Arztkontakte“ auch umfangreichere Diagnostik von Krankheiten beinhalten kann, welche Depressionen auslösen können – ein wichtiger Punkt, der als „indikationsbedingtes Confounding“ (s. unten) in der Studie nur ungenügend berücksichtigt wurde.

■ **Keine klare Abhängigkeit von Art und Dosis der Hormone**

Dies ist ein wichtiger Punkt, zu dem die Autoren in der Tat insuffizient und zum Teil auch falsch Stellung nehmen (s. unten). Daher erscheint die Feststellung in der Pressemitteilung besonders wichtig, dass die verschiedenen hormonalen Kontrazeptiva in Abhängigkeit von ihren Wirkstoffen und Dosierungen sehr unterschiedlich auf die Psyche wirken können.

■ **Suizid(versuche) meistens nach Krisensituationen**

Dies ist unbestritten – man denke an Trennungen der Eltern, Drogen- und Alkoholkonsum, Gewalt und sexuellen Missbrauch als auslösendes Ereignis. Aber es ist eher unwahrscheinlich, dass solche Krisen bei Frauen mit Kontrazeption häufiger stattfinden als ohne und dass dies für hormonale Kontrazeption häufiger ist als für nicht-hormonale. Hierzu muss man detaillierter ein „populationsbedingtes Confounding“ untersuchen (s. unten), um festzustellen, ob hier eine Fehlerquelle in der Studie vorlag.

Keine klare Abhängigkeit von Art und Dosis der hormonalen Kontrazeption

Kombinierte orale Kontrazeptiva hatten ein etwas geringeres Risiko

(1,91; 95 % CI=1,79–2,03) als orale Gestagen-Monopräparate (2,29; 95 % CI=1,77–2,95). Die Autoren berechnen jedoch in den Subanalysen keine wesentlichen Unterschiede für orale Gestagenmono- und kombinierte Präparate. Für die heute gebräuchlichen hormonalen Kombinationspräparate mit 20–40 µg Ethinyl-Estradiol (EE) gab es keine Unterschiede nach der Art der Gestagene; 50 µg EE-Pillen (nur ausgewertet: Kombinationen mit Levonorgestrel) zeigten ein höheres Risiko. Es ist allerdings pharmakologisch eher plausibel, dass negative zentrale Effekte wie etwa auf Stimmung und Wohlbefinden mit der Östrogendosis ab- anstatt zunehmen. Des Weiteren, falls eine Korrelation des Suizidrisikos mit einer erhöhten sexuellen Aktivität bestehen sollte, dann würde dieses Risiko mit 50 µg gegenüber niedrigeren EE-Dosierungen eher abnehmen, da aufgrund des stärkeren Anstiegs von SHBG weniger freies Testosteron wirksam wird.

Die Autoren bzw. auch das Editorial zur Studie (6) betonen ein für kontrazeptive Pflaster und Vaginalringe (kombinierte Kontrazeption!) im Vergleich zu oralen kombinierten Kontrazeptiva höheres Risiko und erklären dies mit einer höheren Hormondosierung. Die höhere Dosierung ist jedoch nur für kontrazeptive Pflaster korrekt (HR 3,28; 2,08– 5,16), und das auch nur, falls man pharmakokinetische Daten mit berücksichtigt (größere AUC = area under the curve, bedingt stärkere pharmakodynamische Aktivitäten, bessere Bioverfügbarkeit), während das Risiko für Vaginalringe (2,58; 2,06–3,22) praktisch vergleichbar mit dem Risiko oraler Gestagen-Monopräparate war (2,29; 1,77–2,95). Die Dosis, genauer: die für die Wirksamkeit entscheidende AUC, ist dabei eher niedriger im Vergleich zu oralen Gestagenen oder oralen Kombinationspräparaten.

Primär wirklich auffallend war ein nahezu 3-fach höheres Risiko für Depot-MPA (6,52; 5,03–8,46), das jedoch nach vollständiger Adjustie-

rung nicht mehr höher als für die anderen Präparate war. Ein deutlich höheres Risiko wäre auch nicht biologisch plausibel, da die starke Aktivierung des Kortikoidrezeptors eher stimmungsaufhellend wirken sollte, es sei denn, eine aufgrund der Kortikoid-artigen Wirkung mögliche höhere Stressaktivierung spielt mit eine Rolle bei der Auslösung von Depressionen (s. unten).

Somit ist in dieser dänischen Studie eine Abhängigkeit von der Gestagendosis nicht abzuleiten, zumal sich für LNG-IUD ein den oralen Gestagen-Monopräparaten vergleichbares, eher noch höheres Risiko zeigte (2,86; 2,06–3,97), wobei hier sicher nur sehr geringe systemische Gestageneffekte wirksam werden können. Auch Gestagen-Implantate liefern eher niedrigere Gestagenspiegel, zeigten aber in der Studie ein verhältnismäßig hohes Risiko (4,42; 3,63–5,39). Bekannt ist auch, dass die Verordnung von Antidepressiva nicht mit den höheren Gestagendosierungen gleichzeitig verwendeter Kontrazeptiva korreliert, d. h. es gibt keinen Beweis, dass höhere Dosen häufiger Depressionen auslösen (5).

Die bei allen hormonalen Kontrazeptiva festgestellte Risikoerhöhung weist allerdings darauf hin, dass es einen direkten Zusammenhang mit der Gestagenkomponente (enthalten in allen hormonalen Kontrazeptiva) geben könnte, wobei die Autoren selbst darstellen, dass ihre Analyse keine kausalen Zusammenhänge beweisen kann. Die Feststellung einer nicht vorhandenen Dosisabhängigkeit der verwendeten Gestagene erscheint wichtig, da aus Beobachtungsstudien nach dem Prinzip der Bradford-Hill-Kriterien eine Kausalität nur dann vermutet werden darf, wenn neben der biologischen Plausibilität (die hier aufgrund bekannter negativer zentraler Gestagenwirkungen gegeben sein könnte) und der Abhängigkeit von der Anwendungsdauer (die hier nicht gezeigt wurde – hohes Suizidrisiko initial, danach starke

Abnahme) auch eine Dosisabhängigkeit vorliegt. Damit ergibt sich zur Bewertung dieser dänischen Studie als wesentliche zusätzliche Frage, ob mögliche Confounding Factors korrekt berücksichtigt wurden, d. h. inwieweit eine ausreichende Adjustierung vorgenommen wurde.

Unzureichende Berücksichtigung indikationsbedingter Confounding Factors

Ausgeschlossen wurden Frauen mit psychiatrischer Diagnose vor Gebrauch der Kontrazeption oder mit schweren Erkrankungen wie Malignomen, Thrombosen u. a., die ein erhöhtes Suizidrisiko bedingen könnten. Um Hinweise auf spezifisch hormonale Effekte zu erhalten, wurde korrekterweise auch ein Vergleich von Frauen durchgeführt, welche die Kontrazeption mit nicht-hormonalen Methoden durchgeführt hatten (Kondom, natürliche Verhütungsmethoden, nicht-hormonale IUDs u. a.). Dazu war dann aber auch zu berücksichtigen, bei welchen Indikationen und in welchen Populationen bevorzugt die hormonale oder nicht-hormonale Kontrazeption eingesetzt werden. Durch entsprechende Analysen wurde versucht, diesbezügliche Confounding Factors auszuschließen, was aber nur teilweise gelang.

So werden hormonale Methoden bei Schmerz, Blutungsproblemen, PMS oder Akne viel häufiger eingesetzt als nicht hormonale – Symptome, die häufiger zu Depressionen führen können. Diesbezüglich wurden jedoch nur PCOS und Endometriose als mögliche Ursachen erfasst. Abgesehen davon, dass diese Erkrankungen zu einem hohen Prozentsatz nicht oder noch nicht bei 15-jährigen Mädchen diagnostiziert werden, gibt es zahlreiche weitere Ursachen für Symptome wie Schmerz und Blutungsprobleme. Auch werden klinische Zeichen der Hyperandrogenämie nicht nur bei PCOS beobachtet (z. B. ist isolierter Hirsutismus eine häufige Ursache von Depressionen); Erkrankungen wie primäre ovarielle

Insuffizienz (POI) bzw. prämatüre Menopause wurden nicht erfasst (Estradiolmangel-bedingt häufig mit depressiven Verstimmungen und anderer Minussymptomatik vergleichbar mit klimakterischen Beschwerden). Auch nicht getrennt erfasst wurde das Prämenstruelle Syndrom (PMS), das bekannterweise mit schwersten Formen von Depressionen einhergehen kann. Bei solchen und weiteren Erkrankungen werden bevorzugt hormonale Kontrazeptionsmethoden eingesetzt, so dass ein getrennter Vergleich mit nicht-hormonalen Methoden durchgeführt werden müsste, um indikationsbedingte Confounding Factors komplett zu erfassen.

Unzureichende Berücksichtigung populationsbedingter Confounding Factors

Bezüglich Confounding wegen unterschiedlicher Populationen für hormonale und nicht-hormonale Methoden der Verhütung kann aufgeführt werden, dass z. B. aus religiösen Gründen häufiger nicht-hormonale Methoden angewendet werden und damit in einer Bevölkerungsgruppe, die vergleichbar weniger zu Depressionen und vor allem nicht zu Suizidversuchen neigt. Diesbezüglich müsste somit adjustiert werden, was nicht erfolgte.

Die Gruppe von Frauen mit Schwangerschaften während der Beobachtungsperiode wurde zwar ausgewertet, inklusive einer sechsmonatigen Nachbeobachtung – inwieweit aber postpartale Depressionen stattgefunden haben und die Ergebnisse beeinflusst haben könnten, geht aus der Analyse nicht hervor. Allerdings ist bereits aus anderen Studien bekannt, dass hohe Gestagendosen für ein erhöhtes Risiko postpartaler Depressionen prädisponieren, z. B. bei Verwendung von Depot-MPA im Vergleich zu IUD (6).

Die Art und Dauer einer schulischen Ausbildung kann einen wichtigen Einfluss auf Stimmungsschwankungen haben. Bezüglich „education“ wurde für „basic school“ und „postgraduate

degree“ korrekt adjustiert. Allerdings ist die (frühe) Adoleszenz eine Periode von starken weiteren exogenen (wie sozialen, kulturellen) sowie auch endogenen endokrinen (hormonalen) Veränderungen, die mit einem erhöhten Risiko von Stimmungsveränderungen einhergehen kann und damit vulnerabel für vielerlei negative Einflüsse ist. Einflüsse auf die Psyche wie Stimmungsschwankungen oder depressive Verstimmungen sind seit Jahren als mögliche Nebenwirkungen in den Beipackzetteln hormonaler Kontrazeptiva gelistet und auch allgemein bekannt. Mehrere Studien haben über eine verstärkte Assoziation von Depressionen mit dem Gebrauch hormonaler Kontrazeptiva berichtet, so auch kürzlich die Autoren der derzeitigen dänischen Studie (70%ige Zunahme) (7). Speziell hormonale Kontrazeptiva mit einem stärkeren Gestagenpotenzial scheinen die Stimmung eher negativ zu beeinflussen, wogegen Östrogene einen aufhellenden Effekt besitzen (8). Auch im Editorial (6) wird auf Studien hingewiesen, in denen sich gerade für Frauen unter hormonaler Kontrazeption ein geringeres Risiko für Depressionen zeigte, d. h. eine protektive Wirkung vorlag – die Datenlage ist somit kontrovers.

Fehlende Hinweise auf weitere mögliche Bias und Confounding Factors

Weitere mögliche Bias und Confounding Factors werden von den Autoren diskutiert und größtenteils verneint. So liegt nahe, dass Suizidversuche von Frauen, die verschreibungspflichtige Kontrazeptiva erhalten, eher in verschiedenen Registern erfasst werden, die zusammengeführt werden müssten, um eine Beurteilung nach Art, Dosis und Dauer der Kontrazeption durchzuführen. Junge Frauen mit Verschreibung hormonaler Kontrazeptiva wechseln häufiger den Partner und/oder haben häufiger Partnerprobleme. Dieser Einflussfaktor wird von den Autoren verneint, mit der Begründung, dass auch mit nicht-hormonalen Kontrazeptiva verglichen wurde. Es wurde

jedoch zwischen den nicht-hormonalen Methoden nicht differenziert. In der Adoleszenz werden weniger nicht-hormonale IUD angewendet als „natürliche Methoden“, Kondom und Coitus interruptus, d. h. hier hätten getrennte Vergleiche für verschiedene nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden mit entsprechender Adjustierung stattfinden müssen, um ein populationsbedingtes Confounding auszuschließen (z. B. häufigere Anwendung von Kondomen aus religiösen Gründen). Dazu wäre auch zu untersuchen, ob (aufgrund der höheren kontrazeptiven Sicherheit) nicht doch die Gruppe mit häufigem Partnerwechsel auch häufiger hormonale Kontrazeptiva angewendet hat. Solche Daten sind aus Registern wohl kaum zu erhalten, aber eigentlich essenziell, wenn man speziell Nebenwirkungen und Risiken von hormonalen Kontrazeptiva erfassen möchte.

Man darf zwar annehmen, dass nicht erfasste individuelle Faktoren als Ursache für Suizidversuche wie häusliche Gewalt, Scheidung u. a. vergleichbar häufig für Frauen mit und ohne hormonale Kontrazeption bzw. vergleichbar von hormonaler vs. nicht-hormonaler Kontrazeption erfolgen, aber Daten dazu waren in den Registern nicht erfassbar.

Völlig unklar bleibt, inwieweit nicht doch bereits vorbestehende nicht erkannte psychiatrische Erkrankungen oder/und eine entsprechende Familienanamnese bestanden (nicht gelistet in den Registern). So geben die Autoren zu, dass bezüglich der Familienanamnese „elterlicher Suizid“ keine Adjustierung vorgenommen werden konnte – ein sehr starker Risikofaktor für eine Eigenanamnese mit Suizidversuchen.

Auch könnten sich während der Beobachtung akut aus verschiedensten Ursachen Situationen oder Erkrankungen ereignen, die eine erhöhte Vulnerabilität für hormonale Einflüsse und damit auch durch hormonale Kontrazeptiva bedingen könnten. Dass sich das

in sehr großen Kollektiven für Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen gleich häufig ereignen könnte, ist nur eine Annahme und eben möglicher Bias für die Bewertung der Studie.

Die biologische Plausibilität bleibt fraglich

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen zeigen (positive und negative) Einflüsse im Transmittersystem des ZNS, so dass eine biologische Plausibilität für eine kausale Auslösung von Depressionen möglich erscheint. Allerdings werden sowohl positive als auch negative Einflüsse beschrieben (9). So ist, vergleichbar z. B. mit einem erhöhten Thromboseisiko bei Prädisposition, auch ein erhöhtes Risiko schwerer Depressionen bei prädisponierten Frauen nicht auszuschließen. Eine Reihe gut durchgeführter Studien mit bildlicher Darstellung zentraler Strukturen („neuroimaging studies“) haben allerdings keine klare Korrelation von morphologischen Veränderungen für Frauen mit hormonalen Kontrazeptiva gezeigt bzw. solche Veränderungen waren auch nicht mit depressiven Symptomen korreliert (6).

Auch die Diskussion, inwieweit orale Kontrazeptiva das Stressverhalten verändern können, bleibt kontrovers (9). Die Autoren der dänischen Studie (3) weisen auf den möglichen Zusammenhang erhöhter Stressreaktivität mit erhöhter Suizidalität hin und zitieren dazu einen eigenen Review (10). Verstärkte Stressreaktionen könnten in der Tat eine kausale Beziehung zu einem erhöhten Risiko von Suizidversuchen beinhalten, falls die erhöhte Stressreaktivität als ein Risiko für verringerte Stressbewältigung interpretiert wird. Dies kann jedoch auch als physiologische Schutzreaktion gedeutet werden. Des Weiteren können die durchgeführten Messungen von Kortisol aus labor-technischen Gründen auch angezweifelt werden, so dass derzeit völlig offen bleiben muss, inwieweit Daten aus Stresstests Hinweise auf einen

kausalen Zusammenhang mit erhöhter Suizidalität geben können (9).

In absoluten Zahlen weit höherer Benefit hormonaler Kontrazeptiva

Falls das Risiko für Suizide wirklich kausal bedingt sein sollte, so ist es in absoluten Zahlen extrem gering, d. h. überhaupt nur in riesigen Studien feststellbar. Die Autoren der dänischen Studie berechnen für eine Million Frauenjahre 1.400 Suizidversuche und 12 Suizide potenziell bedingt durch hormonale Kontrazeptiva. Bezieht man dies auf die 54 % der 475.802 Frauen, die in der dänischen Studie hormonale Kontrazeptiva angewendet haben, so bedeutet die festgestellte Assoziation mit 71 Suiziden (der einzige „harte“ Endpunkt der Studie) ein absolutes Risiko von 0,024 %!

Fünf Studien haben bislang eine Assoziation zwischen Gebrauch hormonaler Kontrazeptiva und Suizid untersucht, und nur eine hat ein leicht erhöhtes Risiko festgestellt (1,41; 1,05–1,87) (3). In der größten und am längsten durchgeführten Studie des Royal College of General Practitioners fand sich keine Assoziation zwischen Gebrauch von oralen Kontrazeptiva und Suizidalität (11, 12). Eine Studie mit Assoziation zu Suizidversuchen lag bislang noch nicht vor (3). In der Gesamtschau kann abgeleitet werden, dass womöglich bei Jugendlichen unter 20 Jahren die Verordnung von hormonalen Kontrazeptiva das Risiko für das Auftreten einer Depression mit suizidalen Gedanken in den ersten sechs Anwendungsmonaten signifikant erhöht ist; bei älteren Patientinnen ist dieser Zusammenhang bei der derzeitigen Datenlage nicht nachvollziehbar (13).

Dieses extrem geringe Risiko, falls es wirklich besteht, muss mit dem hohen Nutzen einer hormonalen Kontrazeption verglichen werden: Zum einen ist die hormonale Kontrazeption die sicherste nicht-invasive Verhütungsmethode. Wann immer in der Vergangen-

heit Risikodiskussionen erfolgten, die dann auch in den Medien geführt wurden, haben Abtreibungen sprunghaft zugenommen. Des Weiteren besteht ein riesiger Zusatznutzen für hormonale, nicht jedoch für nicht-hormonale Verhütung. Allein schon für das Ovarialkarzinom hat die Collaborative Group aus 45 Studien für 23.257 Frauen mit diesem Karzinom (Kontrolle: 87.303 Frauen) bei Verwendung oraler Kontrazeptiva eine Risikoreduktion von etwa 30 % berechnet, die noch 30 Jahre nach Absetzen anhält (14). In absoluten Zahlen haben orale Kontrazeptiva schon 200.000 Ovarialkarzinome vermieden; auf Basis des derzeitigen Gebrauchs werden Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva auch in den nächsten Jahren pro Jahr 30.000 Ovarialkarzinome weniger als Nicht-Anwenderinnen haben (14). Ein vergleichbarer „nicht-kontrazeptiver Zusatznutzen“ zeigt sich für die Reduktion von Kolon- und Endometriumkarzinomen (11, 12, 15). Weiterer Zusatznutzen besteht in der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva bei Erkrankungen wie PCOS, Endometriose, bei Akne, Hirsutismus und den vielen Patientinnen mit Blutungsproblemen.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Die Anlage und Auswertung der neuen dänischen Studie ist mit zahlreichen Unsicherheiten und auch Unzulänglichkeiten behaftet. Sie sollte aber dazu veranlassen, dass die bereits lange bekannten (und in den Beipackzetteln schon lange gelisteten) möglichen zentralen Nebenwirkungen mit Verschlechterung der Stimmungslage mehr beachtet werden, speziell auch bei Erstverordnung in der Adoleszenz. Inwieweit ein kausaler Zusammenhang bestehen könnte, ist auch mit dieser neuen großen Studie nicht zu beurteilen. Aufgrund der vorliegenden Daten erscheint es jedoch korrekt, dass in der Fachinformation ein spezieller Hinweis auf depressive Verstimmungen und Depression als mögliche Nebenwirkungen hormonaler Kontra-

zeptiva erfolgen soll, da Depressionen schwerwiegend sein können und einen allgemein bekannten Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid darstellen können. Im Editorial zur dänischen Studie wird herausgestellt, dass Psychiater in der Routine für Frauen mit Depressionen den Gebrauch von hormonalen Kontrazeptiva erfassen sollten – das sollte für alle Ärzte gelten, auch für Frauenärzte.

Bei der Verordnung von hormonalen Kontrazeptiva vor allem für Jugendliche unter 20 Jahren sollte die psychische Situation besonders beachtet werden. Die gerade bei jungen Frauen erwünschte bzw. notwendige hohe Sicherheit der hormonalen Kontrazeption sowie der hohe Zusatznutzen, der durch keine nicht-hormonale Methode gegeben ist, überwiegt bei Weitem das potenzielle geringe Risiko schwerster Depressionen, falls dieses wirklich kausal bestehen sollte, was bislang nicht bewiesen erscheint. Die Frauen sollten jedoch angehalten werden, bei Auftreten von schwerwiegenden psychischen Veränderungen, vor allem wenn diese kurz nach Beginn der Anwendung auftreten, umgehend den behandelnden Arzt zu kontaktieren.

Literatur

1. Bundesinstitut für Arzneimittel, 21.01.2019, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-hormonelle-kontrazeptiva.html>
2. European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 01.-04.10.2018, https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf; S. 6
3. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV et al.: Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1; 175: 336–42
4. Zulassungsinhaber und Vertreiber von Hormonellen Kontrazeptiva in Deutschland: Rote-Hand-Brief: Hormonelle Kontrazeptiva: Neuer Warnhinweis zu Suizidalität als mögliche Folge einer Depression unter der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva. 21.01.2019
5. German Board and College of Obstetrics and Gynecology (GBCOG). BVF e.V. und DGGG e.V. vereint im (GBCOG); Pressemitteilung: Selbstmord durch Pille – das ist falsch. 25.01.2019
6. Brent D: Editorial: Contraceptive conundrum: Use of hormonal contraceptives is

associated with an increased risk of suicide attempt and suicide. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 300–2

7. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV et al.: Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73: 1154–62
8. Oinonen KA, Mazmanian D: To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Dis*. 2002; 70: 229–40
9. Zürcher Gesprächskreis (Neulen J et al.): Werden negative Effekte hormonaler Kontrazeptiva auf die physische und psychische Situation von Frauen unterschätzt? *Frauenarzt* 2019; in Vorb.
10. Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D et al.: An overview of the neurobiology of suicidal behaviors as one meta-system. *Mol Psychiatry*. 2015; 20: 56–71
11. Beral V, Hermon C, Kay C et al.: Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999; 318: 96–100
12. 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; 340: c927
13. 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; 178: 1378–88
14. Beral V, Doll R, Hermon C et al.: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303–14
15. Cibula D, Gompel A, Mueck AO et al.: Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reprod Update*. 2010; 16: 631–50

Interessenkonflikte

Keine. Um jegliche Interessenkonflikte zu vermeiden, wird bei allen Aktivitäten der Hormon AG des BVF e.V. und des Zürcher Gesprächskreises strikt auf jegliche Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Autor



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck
 Universitätsklinikum Tübingen
 Department für Frauengesundheit
 Universitäts-Frauenklinik und
 Forschungsinstitut für Frauengesundheit
 Calwer Straße 7, 72076 Tübingen
 Alfred.Mueck@med.uni-tuebingen.de