

Der Einfluss hormonaler Kontrazeption auf die Stimmung

Aktuelle Erkenntnisse und ärztliches Management

Neuere Studien zur Auswirkung hormonaler Kontrazeptiva auf die Stimmung werden in den Medien teilweise unsachlich diskutiert und führen zu Verunsicherung von Frauen und Ärzten. Im Folgenden soll genauer eingegangen werden auf die Evidenz zur Frage, inwieweit kombinierte hormonale Kontrazeptiva, Gestagenpräparate und das Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinpessar (LNG-IUP) auf die Stimmung wirken können und inwieweit sie eine Depression auslösen oder verstärken können.

GABRIELE SUSANNE MERKI-FELD



Gabriele Susanne Merki-Feld

Es ist nichts Neues, dass sowohl die Hormone des natürlichen Zyklus als auch synthetisch hergestellte Hormone die Stimmung positiv oder auch negativ beeinflussen können. Neuere Studien zur Auswirkung hormonaler Kontrazeptiva auf die Stimmung werden in den Medien aber teilweise unsachlich diskutiert und führen zu Verunsicherungen auch bei Ärzten und Ärztinnen. Frauen sind Individuen und erleben Hormonveränderungen sehr unterschiedlich. Dieser Artikel geht im Besonderen auch auf die Qualität und Aussagekraft von Studien ein, die einen vermeintlichen Zusammenhang zwischen dem Neubeginn einer Depression nach dem Neustart hormonaler Kontrazeptiva diskutieren. Die Depression als gravierende psychische Erkrankung ist von einer leichten Stimmungsveränderung abzugrenzen, die in der Regel leicht zu therapieren ist.

Neben der Frage nach der Evidenz potenzieller Einflüsse hormonaler Kontrazeptiva auf die Stimmung und/oder eine (vorbestehende) Depression wird in diesem Artikel gefragt, ob es möglich ist, Risikopatientinnen vorzeitig zu identifizieren und überlegt, wie man sie gezielt beraten könnte.

Diagnosekriterien für eine Depression

Die Depression insgesamt hat eine Prävalenz von 14% in der weiblichen Bevölkerung im reproduktiven Alter. 10 bis 15% der Frauen sind von einer postpartalen Depression betroffen.

Eine Kurzfassung der Diagnosekriterien für eine Depression findet sich in *Tabelle 1*. Im Vordergrund stehen neben der negativen Stimmung oft Antriebslosigkeit und eine innere Leere. Betroffene berichten teilweise über grundloses «In-Tränen-Ausbrechen», stundenlanges Weinen und eine innere Leere. Sie können den Alltag nicht mehr bewältigen. In der gynäkologischen Praxis berichten depressive Frauen oft nicht spontan über ihr Leiden. Für den Gynäkologen aber ist es wichtig zu erfahren, ob eine solche Grunderkrankung vorliegt oder früher einmal aufgetreten ist, weil Hormone möglicherweise einen Einfluss auf den Verlauf haben. Deshalb sollte bei der Erhebung der Anamnese behutsam nachgefragt werden, ob zurzeit oder jemals Medikamente für die Psyche eingenommen wurden und ob jemals eine Behandlung wegen einer psychischen Krankheit erfolgte.

Abzugrenzen ist die Depression von kurzfristigen Stimmungstiefs, die jeder Mensch kennt. Letztere haben meist, aber nicht immer, einen bestimmten Anlass. Im Gegensatz zur Depression ist es den meisten Menschen in dieser Situation möglich, zumindest kurzfristig ihren Kummer zu vergessen oder sich zu freuen, wenn sie zum Beispiel von ihren traurigen Gedanken abgelenkt werden.

Merkmale

- **Alle hormonalen Kontrazeptiva** (CHC, POC und das hormonfreisetzende IUP) können die Stimmung beeinflussen, unabhängig von der Hormondosis und der Hormonkomponente.
- **Das Auslösen einer Depression** durch hormonale Kontrazeptiva ist ein extrem seltenes Ereignis und liegt im Bereich von 2/10 000 Frauen.
- **In den ersten Anwendungsmonaten** ist das relative Risiko für ein solches Ereignis erhöht (RR 1,5 im 6. Anwendungsmonat); Adolescentinnen scheinen mehr betroffen zu sein.
- **Deshalb sollte in der Beratung** auf den sehr seltenen, aber möglichen Zusammenhang zwischen hormonaler Kontrazeption und Stimmung hingewiesen werden, und die Patientin sollte ermutigt werden, sich zu melden, falls es ihr nicht gut geht.
- **Die klinische Erfahrung** zeigt, dass das Absetzen der Hormone oft innerhalb von kurzer Zeit zum Sistieren der Symptomatik führt.
- **Hormonale Kontrazeptiva aller Art** dürfen bei Frauen mit bereits bestehender Depression verschrieben werden, hier ist aber eine Zusammenarbeit mit dem Therapeuten sinnvoll und ein engmaschiges Follow-up in der Neueinstellungsphase unerlässlich.

Stimmungsveränderungen im natürlichen Zyklus

Bei vielen Frauen führt der natürliche Zyklus bereits zu Stimmungsschwankungen: 20% leiden unter dem prämenstruellen Syndrom (PMS); die mit starken negativen Verstimmungen einhergehende PMDD («premenstrual dysphoric disorder») tritt bei 5% der Frauen auf. Letztere erfordert in der Regel eine Therapie mit Antidepressiva, Hormonen oder beidem. Sehr interessant ist, dass für diese aus psychiatrischer Sicht schwere Beeinträchtigung eine qualitativ hochstehende Studie belegte, dass die Pille mit Ethinylestradiol/Drospirenon eine signifikante positive Auswirkung auf die Stimmungslage hat (1). Synthetische Hormone können demnach die Stimmung auch im positiven Sinn beeinflussen.

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC) und Verstimmung/Depression

Studien, die den Einfluss von CHC auf die Stimmung untersuchen, zeigen insgesamt unterschiedliche und widersprüchliche Ergebnisse, von einer Stimmungsverbesserung bis zur Verschlechterung in der intermenstruellen Phase.

Viele Frauen mit PMS profitieren von der CHC-Anwendung. Das prämenstruelle Syndrom manifestiert sich mit unterschiedlichen Symptomen. Je nachdem, welches Symptom im Vordergrund steht, kann die Wahl des bevorzugten CHC unterschiedlich sein. Generell kann man aber sagen, dass Präparate mit kurzer Hormonpause und geringem Hormonabfall an erster Stelle stehen, wenn Stimmungsverbesserung gewünscht ist. Dies wären CHC mit 15 bis 20 µg Ethinylestradiol (EE), solche mit natürlichen Östrogenen und auch der niedrig dosierte Vaginalring. Wenn Symptome wie Aufgedunsenheit und Wassereinlagerung im Vordergrund stehen, kann man ein Kombinationspräparat mit Drospirenon wählen. Diese Präparate sind auch besonders gut geeignet für die Therapie der PMDD.

Auch Frauen, die nicht an PMS leiden, können mit negativen Stimmungen auf den Hormonentzug im Rahmen der Pillenpause reagieren. Bei ihnen wäre der Langzyklus eine Option. Andere Frauen mit Stimmungsverschlechterung unter CHC kann damit geholfen werden, dass das Gestagen gewechselt wird. Tendenziell sieht man eher negative Stimmungsveränderungen unter CHC mit Gestagenen, die eine starke antiandrogene Partialwirkung haben. Die Reaktionen sind aber sehr individuell, sodass hier keine generellen Empfehlungen gemacht werden können.

Kausalität: Studiendaten sind zu hinterfragen

Kürzlich wurde eine dänische Studie publiziert, die zu dem Schluss kommt, dass CHC-Anwenderinnen häufiger an einer Depression erkranken als Nichtanwenderinnen. In Zahlen fand man zwei Fälle mehr mit ge-

Tabelle 1:

Diagnosekriterien für depressive Episoden und Major Depression

1. Depressive Episode nach ICD-10

Hauptsymptome:

1. Depressive Stimmung, keine Trauer
2. Interessen- oder Freudeverlust an Aktivitäten
3. Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit.

Mindestens 2 der Symptome und 1 Nebensymptom liegen seit etwa 2 Wochen vor.

Weitere mögliche Symptome umfassen:

- Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls
- unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle
- wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid; suizidales Verhalten
- Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit
- psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)
- Schlafstörungen jeder Art
- Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung.

2. Major Depression nach DSM IV

Kriterien für eine Episode einer Major Depression:

Mindestens 5 der folgenden Symptome bestehen über wenigstens 2 Wochen, 1 Symptom davon muss «depressive Verstimmung» (1) oder «deutlich vermindertes Interesse» (2) sein.

1. depressive Verstimmung
2. deutlich vermindertes Interesse
3. deutlicher Gewichts-/Appetit-Verlust
4. Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf
5. psychomotorische Unruhe/Verlangsamung
6. Müdigkeit/Energieverlust
7. Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld
8. Konzentrations- und Entscheidungsprobleme
9. Tod, Suizidgedanken oder -handlungen.

sicherer psychiatrischer Diagnose einer Depression auf 10 000 Frauenjahre bei CHC-Anwenderinnen im Vergleich zu Frauen ohne Hormoneinnahme (2). Obwohl diese Daten interessant sind, darf man nicht vergessen, dass sie aus einem Diagnoseregister stammen, das viele Detailinformationen offenlässt, die wichtig wären, um auszuschließen, dass die erfassten Depressionen eine andere Ursache haben. Viele der betroffenen Frauen waren Adolescentinnen. Unbekannt ist, ob sie belastet waren durch die erste Partnerschaft, wie die Aufnahme der Sexualität erlebt wurde und ob ein Schwangerschaftsabbruch dem Erststart mit Hormonen vorausging. Wichtige Risikofaktoren, wie die Familienanamnese für Depression, wurden nicht evaluiert. Deshalb ist es bei der in Zahlen gemessenen sehr kleinen Risikoerhöhung nicht möglich, aufgrund dieser Studie einen kausalen Zusammenhang zwischen CHC und Depression herzustellen. Tendenziell wurde beobachtet, dass, sofern eine Depression in dieser Population bestand, diese in den ersten Monaten nach Neustart der hormonellen Kontrazeption diagnostiziert wurde. (Relatives Risiko bis Monat sechs: 1,5; danach sinkend) (2). Zum anderen zeigen klinische Einzelbeobachtungen, dass Frauen tatsächlich mit sehr negativen Stimmungen auf CHC reagieren können, die nach Absetzen schnell sistieren. Eine weitere neuere, prospektiv ran-

Tabelle 2:

Empfehlungen der European Society zur individualisierten und ausgleichenden Beratung (8)

<https://www.esrh.eu/statements>

- Erstellen Sie eine vertiefte Anamnese, welche insbesondere Bedingungen berücksichtigt, die Komplikationen unter Anwendung der Kontrazeptivums verursachen könnten.
- Identifizieren Sie Frauen mit Prädisposition für depressive Stimmung durch eine psychiatrische Anamnese; erfragen Sie speziell, ob jemals Antidepressiva eingenommen wurden.
- Führen Sie eine Familienanamnese durch, welche Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einschließt.
- Nehmen Sie sich Zeit für die persönliche Lebenssituation der Frau, auch bezüglich Partnerschaft und Sexualität.
- Nach Beginn einer neuen Kontrazeptionsmethode: Bieten Sie eine Nachbesprechung an, in der Optionen bei eventuell schweren oder störenden Nebenwirkungen erörtert werden. Begleitwirkungen sollten affektive Symptome und die Sexualfunktion einschließen.

domisierte, plazebokontrollierte Studie mit täglicher Erfassung des Stimmungsscores zeigte tendenziell, dass vor allem Frauen, die bereits vorher negative Erfahrungen mit der Auswirkung von CHC auf Ihre Stimmung gemacht hatten, mit einem anderen Präparat auch wieder entsprechend reagieren (3). Dies könnte dafür sprechen, dass es eine Prädisposition für diese Art von Reaktion auf CHC gibt. Die Anzahl der Frauen mit klinisch relevanten Stimmungsveränderungen unterschied sich aber nicht zwischen der CHC- und der Plazebogruppe.

Einschätzung

Anhand der bisherigen Daten kann man nur sagen, dass möglicherweise sehr wenige Frauen eine klinische Depression aufgrund der CHC-Einnahme entwickeln. Bei Auftreten einer Depression ist es aber wichtig zu reagieren und, wenn keine andere Ursache für die Depression evaluierbar ist, das Präparat abzusetzen. Einzelbeobachtungen zeigen, dass es zu einer Besserung der Stimmungslage innerhalb von 2 Wochen kommen kann.

Zum anderen ist es bei Frauen mit bereits vorhandener Depression möglich, eine CHC unter engmaschiger Verlaufskontrolle in der Neueinstellungsphase zu verordnen. Einige Studien berichten sogar über Verbesserungen im Verlauf (4).

Gestagenpräparate (POC) und Verstimmung/Depression

Von den Gestagenpräparaten ist Depot-Medroxyprogesteronacetat hinsichtlich der Wirkung auf die Stimmung am besten untersucht. Die Anzahl Frauenjahre, welche Informationen zu den anderen Präparaten geben, ist wesentlich kleiner (5).

Die folgenden Absätze beziehen sich auf die Wirkungen von:

- Desogestrel-75-µg-Pille (u.a. Cerazette®; Generika)
- Etonogestrel-freisetzendes Implantat (Implanon®)
- Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA)
- LNG-IUP (Mirena®).

Desogestrel 75 µg

Die bereits erwähnte auf einem dänischen Datenregister beruhende Studie erfasste 40 069 Frauenjahre (FJ) für diese reine Gestagenpille und fand bei 182 Frauen eine Erstdiagnose einer Depression, was einem leicht erhöhten relativen Risiko entspricht und einem prozentualen Anzahl von 0,5% pro Jahr (2). Es liegen 25 Berichte zu Panikattacken unter Desogestrel innerhalb von 2 Monaten nach Neustart vor (Pharmacovigilance Center Uppsala). In 17 Fällen konnte eruiert werden, dass diese Attacken nach Absetzen des Präparates sistierten.

Für den Verschreiber ist wichtig zu wissen, dass auch solche Reaktionen auftreten können, damit er das Präparat absetzen kann, falls diesbezüglich ein Verdacht besteht. Im klinischen Alltag beobachteten wir vereinzelt stark depressive Reaktionen nach Neustart mit Desogestrel, die aber nach Absetzen alle schnell rückläufig waren.

Etonogestrel-freisetzendes Implantat

Für dieses Kontrazeptivum liegen keine Studien zu Wirkungen auf die Stimmung vor. In der dänischen Studie wurde zwar über eine häufigere Verschreibung von Antidepressiva unter diesem Präparat berichtet, aber nicht über mehr Diagnosen einer Depression (2). Wie bereits erwähnt, hat diese Studie einige Schwächen. Da Etonogestrel der aktive Metabolit von Desogestrel ist, kann man annehmen, dass es auch hier sehr selten zu schwereren Effekten auf die Stimmung kommen kann.

Depot-Medroxyprogesteronacetat

Mehrere Studien zu Stimmungsveränderungen unter DMPA zeigen keinen negativen Einfluss (5, 6). In einer prospektiven 3-Jahres-Kohortenstudie mit regelmäßigem Follow-up hatten DMPA-Anwenderinnen (n = 183), die früh die Therapie abbrachen (nach 3 Monaten), höhere Depressionscores. Es wurde nicht berichtet, ob die psychischen Veränderungen eine psychiatrische Behandlung erforderten. Hinweise bestehen allerdings, dass DMPA-Anwenderinnen 3 Monate post partum mehr Kriterien für eine Depression aufweisen als CU-IUP-Anwenderinnen (5). Auch hier ist aber die Datenlage nicht einheitlich. Die WHO rät nicht davon ab, DMPA bei bestehender Depression zu verschreiben – aber ein engmaschiges Follow-up ist sicher sinnvoll. Aus dem klinischen Alltag sind uns Patientinnen bekannt, die eine Depression nach Neustart entwickelten – aber auch hier waren die Symptome nach Absetzen meist schnell reversibel.

LNG-20-IUP

In einer vergleichenden Studie zum LNG-20-IUP (Mirena®) und den neueren, noch niedriger dosierten LNG-freisetzenden IUP mit etwa 200 Frauen pro Gruppe wurden nicht Depressionen, sondern nur

Stimmungsveränderungen erfasst (7). Diese traten unabhängig von der Dosis bei 10 bis 14% auf. Frauen, die das LNG-20-IUP zur Behandlung von Hypermenorrhö erhalten, zeigen tendenziell einen besseren Stimmungsscore als vor der Einlage (5). Die auf dem dänischen Datenregister beruhenden Studie erfasste 81 281 Frauenjahre mit dem LNG-20-IUP und unter diesen 397 Fälle mit der Neudiagnose einer Depression (relatives Risiko 1,4; entspricht 0,4%/Frauenjahr) (2). Auch hier liegt die Häufigkeit einer neu ausgelösten Depression im Bereich unter 1%. In der Klinik haben wir ganz vereinzelt solche Reaktionen beobachtet, die reversibel nach Entfernung des IUP waren. Eine dieser Patientinnen hatte bereits früher eine Depression, war aber seit mehreren Jahren beschwerdefrei.

Klinische Konsequenz

Kontrazeptive Hormone haben oft einen positiven oder negativen Einfluss auf die Stimmung; das Auslösen einer Depression ist aber ein sehr seltenes Ereignis und ist nicht dosisabhängig. Einzelfallbeobachtungen sprechen für eine gute Reversibilität der Symptome, falls eine Depression wirklich durch das Hormon verursacht wurde.

Die Anamnese sollte aber immer auch die private und psychische Situation der Patientin erfassen (Tabelle 2) (8). Haben Patientinnen bereits psychische Probleme, ist ein engmaschiges Follow-up nötig, und Nutzen und Risiko im Vergleich zu einer Kupferspirale sind abzuwägen. Es dürfen aber alle hormonalen Kontrazeptiva verschrieben werden.

Hinweis: Auf der Homepage der European Society for Contraception and Reproductive Health findet

sich ein aktualisiertes Teaching-Tool zum Thema Depression (Session: Medical condition: *Migraine and Depression*), das ÄrztInnen mit speziellem Interesse an diesem Thema durchgehen können: <https://www.eschr.eu/education/TTTtool-sessions>. ■

Prof. Dr. med. Gabriele Susanne Merki-Feld
Leiterin Kontrazeption und Adoleszenz / Migräne
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: gabriele.merki@usz.ch

Interessenkonflikte in den letzten 5 Jahren: Referentin für MSD, Bayer, Exeltis.
Mitarbeit in Advisory Boards von Bayer, MSD und Exeltis.

Quellen:

1. Marr J, Niknian M, Shulman LP, Lynen R.: Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinyl-estradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2011; 84(1): 81–86.
2. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard O.: Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(11): 1154–1162.
3. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M, Moby L, Bengtsson H, Jawad I et 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: 135–143.
4. Pagano HP, Zapato LB, Berry-Bibee EN, Nanda, K, Curtis KM.: Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94(6): 641–649.
5. Worly BL, Gur TL, Schaffir J.: The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception* 2018; 97(6): 478–489.
6. Civic D, Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, Yoshida CK, Ott SM et al.: Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2000; 61(6): 385–390.
7. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D.: A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012; 97(3): 616–22.e1–3.
8. Merki-Feld GS, Apter D, Bartfai G, Grandi G, Haldre K, Lech M et al.: ESC expert statement on the effects on mood of the natural cycle and progestin-only contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22(4): 247–49.