

## Leitthema

Gynäkologische Endokrinologie 2011 · 9:31–35  
 DOI 10.1007/s10304-010-0390-x  
 Online publiziert: 6. Februar 2011  
 © Springer-Verlag 2011

J. Bitzer

Frauenklinik, Universitätsspital Basel

# Orale Kontrazeptiva und Depression

## Redaktion

T. Strowitzki, Heidelberg  
 W. K pker, Baden-Baden

**Weltweit verwenden Millionen Frauen zur Schwangerschaftsverhütung orale hormonale Kontrazeptiva. Die Effizienz, die gesundheitlichen Risiken, die Kontraindikationen und der mögliche gesundheitliche Nutzen sind aus vielen Untersuchungen bekannt. Umstritten ist aber, ob orale hormonale Kontrazeptiva negative Nebenwirkungen im Bereich der psychischen oder affektiven Befindlichkeit haben und insbesondere ob depressive Symptome bei der Einnahme neu auftreten. In diesem Zusammenhang ergeben sich zwei weitere Fragen: zum einen, ob manche Gruppen von Frauen, die solche Symptome entwickeln, besonders anfällig sind, und zum anderen, ob sich verschiedene Dosierungen und Zusammensetzungen der hormonalen Kontrazeptiva in ihren Effekten unterscheiden. Im Folgenden wird diesen Fragen nachgegangen. Es werden Faktoren diskutiert, welche die Entwicklung einer Depression bedingen, und eine Auswahl empirischer Arbeiten vorgestellt.**

## Grundlagen

Depressive Erkrankungen bei Frauen werden heute als multifaktoriell bedingte Störungen verstanden, deren Ursache im Zusammenwirken von biologischen und psychosozialen Faktoren liegt. Auf der biologischen Ebene liegt der Fokus auf Veränderungen in der Aktivität von zerebralen Neurotransmittersystemen, wobei ein besonderes Augenmerk dem Serotoninsystem gilt [1, 2]. Wichtige psychosoziale Faktoren scheinen einerseits Disstress und Überlastung zu sein. Andererseits spielen auch biologisch bedingte Defizite im Selbstwertsystem sowie im Bereich der Denkmuster

und Strategien zur Bewältigung von Lebensereignissen eine wesentliche Rolle [3].

##   Ovarielle Steroide wirken auf verschiedene Neurotransmittersysteme ein

In Bezug auf den denkbaren Einfluss hormonaler Kontrazeptiva sind beide Ebenen möglicherweise von Bedeutung: Biologisch wirken ovarielle Steroide bekanntermaßen auf verschiedene Neurotransmittersysteme ein. Auf der psychosozialen Ebene ist die Anwendung eines Kontrazeptivums eingebunden in mögliche vorbestehende oder aktuelle psychische Belastungen, die zu einer negativen Veränderung der Affektivität beitragen können.

## Biologische Zusammenhänge

Östrogene und Gestagene entfalten eine Reihe von Wirkungen auf die Neurotransmittersysteme [2, 4].

### — Von besonderer Bedeutung ist die Beziehung zwischen  strogenen und dem serotonergen 5-Hydroxytryptamin(HT)-System.

Es gibt 7 Typen von 5-HT-Rezeptoren, die im Fall von 5-HT<sub>1</sub> und 5-HT<sub>2</sub> in die Subtypen A–D unterteilt werden. Mit Ausnahme des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors, einem Kationenkanal in der Membran, sind alle Vertreter an G-Proteine gekoppelt. 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren findet man hauptsächlich im Zentralnervensystem (ZNS), daneben aber auch in Blutgef en. Ihr Haupteffekt ist die neurale Inhibition. Sie hemmen Adenylatzyklasen. 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren kommen ebenfalls im ZNS vor. Sie entfalten ihre Wirkung besonders an Blutgef en, in Blutpl tchen und im autonomen Nervensystem. Auf Neuro-

nen und die glatte Muskulatur haben sie einen exzitatorischen Effekt. 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren finden sich im peripheren Nervensystem, v. a. in den nozizeptiven A-Fasern und in enterischen Neuronen. Die Wirkung ist meist exzitatorisch. Es wurden auch anxiolytische Effekte beschrieben. 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren wirken vermutlich antidepressiv.

Ein spezifischer Agonist ist Sumatripan, das in der Migr netherapie verwendet wird. Ergotamin ist ein partieller Agonist. Buspiron wirkt als partieller 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist angstmindernd und antidepressiv. Anxiolytische Wirkungen wurden auch für die Antagonisten von 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren beschrieben. 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten werden zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie eingesetzt. Zudem werden diese Rezeptorantagonisten bei der Behandlung des „irritable bowel syndrome“ therapeutisch genutzt. Einsatz finden sie auch bei der Behandlung von Angst- und Schlafstörungen sowie als Antipsychotika.

Im Rattenhirn mindern  strogene die 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptordichte. Dagegen steigt die 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte im frontalen Kortex wie auch im Nucleus accumbens, Sin-gultus und olfaktorischen Kortex.

In den Raphezellen erhöhen  strogene die Serotoninkonzentration durch die Stimulation der Tryptophanhydroxylase-mRNA. Außerdem hemmen  strogene die Aktivität der Monoaminoxidase und vermindern dadurch die Umsatzrate von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren in Nagetieren. Diese Mechanismen sind wahrscheinlich auch im menschlichen Gehirn wirksam.

Bei Menschen erhöhen  strogene die 5-HT<sub>2</sub>-Bindung in Blutpl tchen und sind mit einer erhöhten Bindung von Serotonin an die Blutpl tchen assoziiert. Zudemverst rken  strogene die Prolaktinantwort auf Serotoninagonisten.

## ➤ Östrogene erhöhen die Endorphinkonzentration im Gehirn

Neben den Wirkungen auf das Serotonintransmittersystem beeinflussen Östrogene auch andere wichtige Transmittersysteme. Zum einen erhöhen Östrogene die Acetylcholinaktivität, zum anderen wirken sie auf  $\alpha$ -Adrenozeptoren aktivierend und auf  $\beta$ -Rezeptoren inaktivierend. Schlussendlich erhöhen Östrogene die Endorphinkonzentration im Gehirn.

Gestagene ihrerseits haben abhängig von der molekularen Struktur und der Dosierung vielfältige Wirkungen im ZNS. In fast allen Gehirnteilen finden sich Progesteronrezeptoren.

Die wichtigsten Wirkmechanismen sind dabei:

- die den Östrogenen entgegengesetzte Wirkung,
- die Interaktion mit dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor und
- die Metabolisierung zu Allopregnanolon, welches dosisabhängig eine bimodale Wirkung entfaltet.

## Psychosoziale Zusammenhänge

Die hohe Effektivität hormonaler Kontrazeptiva führt zu einer verlässlichen und sicheren Trennung von Sexualität und Reproduktion. Diese gewünschte Wirkung kann aber auf der emotionalen Ebene zwiespältig erlebt werden: Auf der einen Seite steht die Befreiung von Schwangerschaftsängsten, auf der anderen aber auch der Verlust der generativen Potenz, einer elementaren Lebensäußerung. Die eher unbewusste Bedeutung der „Verhütungspille“ bringt daher starke Konnotationen von Verlust und Verzicht mit sich, obwohl rational keine Schwangerschaft gewünscht wird. Diese Bedeutungszuweisung erfolgt umso häufiger, je mehr eine Anwenderin ihren Kinderwunsch aufgrund von äußeren Einflüssen unterdrücken muss oder je mehr sie sich in einer Lebenssituation befindet, in der verschiedene Lebensziele in Konflikt miteinander geraten oder neu zu definieren sind. Derartige Lebensumstände können zu einer Disposition für depressive oder dysphorische Stimmungen beitragen, wobei die Einnahme einer „Antibabypille“

diese negative Grundstimmung geradezu symbolisch verstärken kann.

## Empirische Studien

Untersuchungen zu psychischen Nebenwirkungen oraler hormonaler Kontrazeptiva sind methodisch schwierig. Depressive Symptome beispielsweise sind nicht objektiv messbar. Stattdessen berichten Patientinnen über die Symptome, die daraufhin bezüglich ihrer Häufigkeit und Intensität durch Fragen bzw. Fragebögen erfasst werden müssen. Die Fragebögen dienen der Entscheidung, ob die diagnostischen Kriterien der Erkrankung, in diesem Fall die Kriterien einer Depression, erfüllt sind. Eine Standardisierung und Validierung der Fragebögen ist erforderlich. Es muss also sichergestellt werden, dass die Erkrankung korrekt erfasst wird, d. h. dass kranke Personen als krank und gesunde Personen als gesund erkannt werden.

## ➤ Depressive Symptome sind nicht objektiv messbar

Das zweite Problem fand bereits Erwähnung: Depressionen sind multifaktoriell bedingt. Die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums als unabhängige Variable zu betrachten und seine Wirkung auf die abhängige Variable Depression zu untersuchen, wird dadurch besonders erschwert. Denn auch andere unabhängige Variablen können die Depression bewirken.

Zumindest theoretisch müssen also zwei methodische Forderungen an Studien zu psychischen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva gestellt werden:

1. Die depressiven Symptome müssen mit einem validierten Instrument erfasst werden.
2. Die Studie sollte randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt werden.

Leider erfüllen nur sehr wenige Studien diese Bedingungen in vollem Umfang. Daher werden im Folgenden auch Studienergebnisse vorgestellt, die diesen Anforderungen nicht genügen.

## Ältere Beobachtungsstudien

In früheren Studien mit relativ hohen Gestagendosierungen wurden depressive Ver-

stimmungen als eine mögliche Nebenwirkung bei der Einnahme von kombinierten Präparaten ermittelt [5, 6, 7].

Milsom [8] zeigte in einer Studie 1991, dass 30% der Frauen die Einnahme des Kontrazeptivums aufgrund von psychischen Nebenwirkungen abbrachen.

## Neuere Studien

Die erste placebokontrollierte Studie wurde von Goldzieher [9] publiziert. Knapp 400 Frauen wurden einer Cross-over-Studie 4 verschiedene hormonale Kontrazeptiva verabreicht. Eingesetzt wurden:

- ein Sequenzpräparat,
- ein hochdosiertes Östrogen in Kombination mit einem normaldosierten Gestagen,
- ein mitteldosiertes Östrogen in Kombination mit einem normaldosierten Gestagen und
- ein reines Gestagenpräparat.

Die Frauen berichteten über Symptome während der Einnahme. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten und im Vergleich zur Placebogruppe gefunden. Insbesondere ergaben sich keine erhöhten Depressionswerte. Unter Einnahme des hochdosierten Östrogenpräparats berichteten die Frauen etwas häufiger über Nervosität.

In einer klein angelegten placebokontrollierten Cross-over-Studie, die 8 Patientinnen über 2 Monate einschloss, fand Silbergeld [10] eine signifikante Senkung der Irritabilität und Aggression und eine Zunahme trauriger Gefühle während der Einnahme von Enovid. Zur Befragung der Patientinnen wurde der „mood life distress questionnaire“ eingesetzt.

Cullberg [11] untersuchte placebokontrolliert 240 Patientinnen. Den Probandinnen wurden 3 Versionen eines Präparats verabreicht, das 50  $\mu$ g Ethinylöstriol und variierende Gestagendosen von 0,5–1 mg Norgestrel enthielt. Die Unterschiede waren sehr klein und statistisch nicht signifikant. Tendenziell traten bei dem am stärksten östrogenbetonten Präparat am häufigsten Nebenwirkungen auf. Depressive Symptome waren jedoch nicht häufiger.

Eine Studie von Graham u. Sherwin [12] an 82 Frauen parallel über 3 Monate verglich ein orales Kontrazeptivum, das

35 µg Ethinylöstradiol und 300 µg Norethisteronacetat (NETA) als Gestagen enthielt, mit einem Placebo. Es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Interessanterweise besserte sich bei Frauen, die vor Beginn der Behandlung depressive Symptome gezeigt hatten, nach Einnahme eines Kontrazeptivums der Zustand. In der Placebogruppe wurde diese Entwicklung nicht beobachtet.

Erwähnenswert ist auch eine weitere Untersuchung von Graham [13] an 150 Frauen parallel über 4 Monate. Dort wurden 3 Gruppen gebildet. Eine Gruppe erhielt Microgynon 30, die zweite Gruppe 30 mg Norgestrel und eine dritte Gruppe ein Placebo. In dieser Studie wurden v.a. Fragen zu sexuellen Dysfunktionen gestellt. Hinsichtlich der Stimmung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Interessant an dieser Studie ist, dass einerseits Frauen in Manila (Philippinen) und andererseits Frauen in Edinburgh (Schottland) untersucht wurden. Für beide Gruppen fand sich unter Einnahme eines Hormonpräparats eine Verbesserung der Stimmungslage.

Eine aktuellere, placebokontrollierte Studie an Adolescentinnen fand eine Verbesserung auf der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), die depressive Symptome erfasst, sowohl in der Placebogruppe als auch unter Einnahme eines Kombinationspräparats [14].

Rapkin [15] konnte zeigen, dass unter der Einnahme eines Kombinationspräparats zwar die Konzentration neuroaktiver Steroide abnimmt, diese Veränderung aber bei gesunden Frauen nicht von klinisch relevanten Veränderungen der affektiven Grundstimmung begleitet ist. Diese Ergebnisse stimmen mit einer früheren Studie überein, die ebenfalls keinen Einfluss auf die Affektivität fand [16].

**Zusammenfassend kann aus den Untersuchungen der Schluss gezogen werden, dass bei psychisch gesunden Frauen die Einnahme eines Kombinationspräparats nicht zu einer Verschlechterung der affektiven Grundstimmung und insbesondere nicht zum Neuauftreten einer depressiven Symptomatik führt.**

Gynäkologische Endokrinologie 2011 · 9:31–35 DOI 10.1007/s10304-010-0390-x  
© Springer-Verlag 2011

J. Bitzer

### Orale Kontrazeptiva und Depression

#### Zusammenfassung

Orale hormonale Kontrazeptiva werden weltweit von Millionen Frauen zur Schwangerschaftsverhütung eingesetzt. Die Effizienz, die gesundheitlichen Risiken, die Kontraindikationen und der mögliche gesundheitliche Nutzen sind aus vielen Untersuchungen bekannt. Kontrovers diskutiert wird aber bis heute, ob orale hormonale Kontrazeptiva negative Nebenwirkungen im Bereich der psychischen oder affektiven Befindlichkeit haben und insbesondere ob depressive Symptome bei der Einnahme neu auftreten.

Auf der biologischen Ebene scheinen sich die in kombinierten Präparaten enthaltenen Östrogene und Gestagene zu antagonisieren: Östrogene wirken eher serotonerg und damit antidepressiv, während Gestagene eine eher GABA-ähnliche Wirkung entfalten, die zumindest theoretisch mit einer Stimmungsver-schlechterung verbunden sein kann.

Aufgrund empirischer Untersuchungen kann man davon ausgehen, dass kombinierte Präparate bei gesunden Frauen keine neu auftretenden depressiven Symptome hervorrufen. Bei Frauen mit prämenstruellem Syndrom (PMS) oder prämenstrueller dysphorischer Störung (PMDS) sind die Effekte komplexer. Frauen mit einer „major depression“, die ein Kombinationspräparat einnehmen, haben weniger depressive Symptome als Nichtanwenderinnen und weisen eine geringere Komorbidität auf. In Studien zur Verhütung mit reinen Gestagenpräparaten wurde beobachtet, dass unter Hormoneinnahme depressive Symptome häufiger auftraten.

#### Schlüsselwörter

Kontrazeption · Östrogene · Gestagene · Prämenstruelles Syndrom · „Major depression“

### Oral contraceptives and depression

#### Abstract

Oral contraceptives are used worldwide by millions of women to prevent unwanted pregnancies. The efficiency, the health risks, the contraindications and the possible health benefits have all been well studied and documented. The question whether oral contraceptives have a negative impact on moods or lead to depressive symptoms remains controversial.

On the biological level it looks as if the two components of combined hormonal contraceptives counteract each other. Estrogens have more serotonergic and possibly antidepressant effects while progestins have an antiestrogenic and gabaergic action which may lead to negative mood symptoms.

Based on empirical studies it seems that combined hormonal contraceptives do not lead to depressive symptoms in healthy women. In women with premenstrual syn-

drome (PMS) or premenstrual dysphoric disorder (PMDD) the situation is more complicated. Some studies have indicated that estrogen dominant preparations with androgenic progestogens may lead to more symptoms, while a combination of low dose EE with the progestogen drospironone taken over a 24-day period seems to have a therapeutic effect. Women with major depression taking combined hormonal contraceptives have less depressive symptoms and comorbidities compared with non-users. Progestogen only contraception with MPA, LNG and NETA seems to lead to depressive moods in a considerable number of users.

#### Keywords

Contraception · Estrogens · Progestogens · Premenstrual syndrome · Major depression

## Vorbestehende affektive Erkrankungen

### Prämenstruelles Syndrom und prämenstruelle dysphorische Störung

Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen hormoneller Kontrazeptiva bei vorbestehendem prämenstruellem Syndrom (PMS) oder einer prämenstruellen dysphorischen Störung (PMDS) werden die vorliegenden Studienergebnisse kontrovers diskutiert. Sie unterscheiden sich je nach Methodik und untersuchtem Kollektiv.

### ➤ Verschiedene orale Kontrazeptiva führen bei Frauen mit PMS oder PMDS vermehrt zu Nebenwirkungen

Einerseits zeigen Studien, dass Frauen mit einem PMS bzw. PMDS – einer Erkrankung, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für eine „major depression“ oder andere affektive Störung einhergeht – bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva häufiger unter psychischen Nebenwirkungen leiden. Insbesondere dysphorische Störungen sind zu beobachten [17, 18]. Andererseits konnte Joffe [19] in einer großen Observationsstudie an 658 Frauen zeigen, dass bei der Mehrheit der Frauen, die kombinierte Präparate verwenden, keine Veränderung der Stimmungslage zu beobachten ist. Ein Anteil von 16,3% berichtete von einer prämenstruell auftretenden Verschlechterung ihrer affektiven Befindlichkeit, 12,3% gaben an, dass sich ihre prämenstruelle Stimmung unter Einsatz des Kombinationspräparats verbessert hätte. Als Prädiktor für eine Verschlechterung fand sich eine vorangegangene Episode einer depressiven Erkrankung. Als Prädiktoren für eine Verbesserung erwiesen sich eine früh einsetzende PMS-Symptomatik und eine Dysmenorrhö.

Abraham [20] untersuchte 119 gesunde Frauen, die in 3 Gruppen aufgeteilt wurden. Gruppe 1 nahm ein monophasisches, Gruppe 2 dagegen ein triphasisches Kombinationspräparat ein. Gruppe 3 erhielt kein hormonales Präparat. Die Frauen sollten über 3 Monate hinweg täglich

körperliche und psychische Symptome aufzeichnen. Alle 3 Gruppen zeigten signifikante körperliche Veränderungen im Sinne eines PMS (Völlegefühl, Brustspannen, Schmerzen und jeweils 2 psychische Symptome) in der späten prämenstruellen und menstruellen Phase ohne signifikante Unterschiede in den körperlichen Symptomen. Nur die psychischen Symptome unterschieden sich: Die Nichtanwenderinnen berichteten häufiger über Fatigue und Müdigkeit. Seltener als die Gruppen 1 und 2 gaben sie Gefühle von Traurigkeit und depressiver Stimmung in der frühen Zyklusphase an. Es kam jedoch in Gruppe 3 zu einem starken Anstieg dieser Symptome in der prämenstruellen und der menstruellen Phase. Signifikante Unterschiede zwischen dem monophasischen und triphasischen Präparat konnten nicht gefunden werden.

In einer Metaanalyse zeigten Oinonen et al. [16], dass Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva verglichen mit Nichtanwenderinnen geringere Stimmungsschwankungen über den Zyklus hinweg und weniger negative Effekte während der Menstruation bzw. der Entzugsblutung angaben. Bei Frauen, die über eine Stimmungsverschlechterung unter Einnahme oraler Kontrazeptiva berichteten, waren mögliche Einflussfaktoren gegeben:

- die Vorgeschichte einer Depression oder psychiatrische Symptome,
- Dysmenorrhö,
- ein vorbestehendes PMS,
- PMDD,
- eine vorhergehende postpartale Depression,
- eine positive Familienanamnese für psychische Symptome unter oralen Kontrazeptiva sowie
- das Alter.

Bemerkenswerterweise führte bei Frauen mit bestehendem PMS und psychischen Symptomen ein niedriges Gestagen-Östrogen-Verhältnis zu einer Verschlechterung der Befindlichkeit. Bei Frauen ohne vorbestehendes PMS dagegen war ein höheres Gestagen-Östrogen-Verhältnis mit einer solchen Verschlechterung assoziiert. Monophasische Präparate schienen einen besonders stimmungsstabilisierenden Effekt zu haben.

### ➤ Monophasische Präparate scheinen die Stimmung in besonderem Maße zu stabilisieren

Angesichts dieser Studienergebnisse stellt sich die Frage, welche Bedeutung der Zusammensetzung des hormonalen Kontrazeptivums und insbesondere dem verwendeten Gestagen zukommt. Hier lieferten Studien mit einem Kombinationspräparat, das 30 µg Ethinylöstradiol und 3 mg Drospirenon enthielt, interessante Resultate, vor allen Dingen hinsichtlich der körperlichen Symptome des PMS [21, 22]. Unter der Einnahme wurde u. a. reduziertes Brustspannen beobachtet.

Eine günstige Beeinflussung schwerer psychischer Symptome im Sinne eines PMDS konnte in der Studie von Pearlstein et al. [23] nachgewiesen werden. Die Patientinnen nahmen 24 Tage lang 20 µg Ethinylöstradiol in Kombination mit 3 mg Drospirenon und danach für 3 Tage ein Placebo ein. Die Kombination eines 24-Tage-Einnahmeschemas mit dem Gestagen Drospirenon war dem Placebo signifikant überlegen.

### Vorbestehende „major depression“

In einer Untersuchung zur Wirkung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen mit einer „major depression“ wurden die Daten von Patientinnen unter 40 Jahren ausgewertet [24], die mit einer nicht psychotischen depressiven Erkrankung im Rahmen der Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study (STAR\*D) untersucht und begleitet wurden. Basisdemographische und klinische Daten wurden erhoben und die Frauen entsprechend der verwendeten Kontrazeptiva in 3 Gruppen eingeteilt: 232 Probandinnen nahmen Kombinationspräparate ein, 58 nutzten reine Gestagenpräparate, 948 Teilnehmerinnen verhüteten nicht hormonal.

- Bei Verwendung reiner Gestagenpräparate traten signifikant häufiger medizinische Komorbiditäten auf.

Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva verwendeten, waren auf einer validierten Skala (16-item Quick Inventory

of Depressive Symptomatology – Self-Rated) signifikant weniger depressiv als diejenigen Frauen, die keine hormonale Präparate einnahmen. Verglichen mit den beiden anderen Gruppen zeigte diese Gruppe auch eine höhere körperliche Fitness und seltener eine Komorbidität mit Zwangsstörungen.

## Kontrazeption mit reinen Gestagenpräparaten

In einer groß angelegten multizentrischen Studie fand Westhoff [25], dass unter 910 Anwenderinnen von Norplant (Levonorgestrel) Teilnehmerinnen, die vorzeitig die Behandlung abbrachen (n=93), höhere Depressionswerte aufwiesen als Teilnehmerinnen, die die Behandlung fortsetzten.

Ein ähnliches Muster wurde unter der Anwendung von Depo Provera, das Medroxyprogesteronacetat (MPA) enthält, beobachtet. Von den 495 Anwenderinnen beendeten 218 vorzeitig die Behandlung. Die Depressionsscores von Teilnehmerinnen, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, waren signifikant erhöht [26].

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit NETA an 180 Frauen in der postpartalen Phase fanden die Autoren einen signifikanten Anstieg in 2 Depressionsskalen (Montgomery-Asberg Depression Scale und Edinburgh Postnatal Depression Scale; [27]).

## Fazit für die Praxis

- Bei gesunden Frauen gibt es keine Evidenz dafür, dass durch die Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva eine Stimmungsverschlechterung bzw. die Entwicklung depressiver Symptome induziert wird. Dies scheint unabhängig von der Dosierung bzw. vom Gestagentyp des hormonalen Kontrazeptivums zu sein.
- In Bezug auf Frauen mit vorbestehendem prämenstruellem Syndrom sind die Ergebnisse widersprüchlich. In manchen Studien wurde eine Verschlechterung der psychischen Symptomatik beobachtet, in anderen dagegen eine Verbesserung. Die Bedeutung der Östrogendosierung ist umstritten. Höhere Dosierungen von

**Ethinylöstradiol oder östrogenbetonte Präparate scheinen die psychische Symptomatik zu verschlechtern. Dies war nicht in allen Studien nachweisbar. Die günstigste Wirkung des synthetischen Gestagens Drospirenon scheint sich in einem Einnahmeschema von 24 Tagen gefolgt von 3 Tagen Placeboeinnahme zu entfalten.**

- Es liegen nur wenige Untersuchungen zu Frauen mit einer manifesten depressiven Erkrankung („major depression“) vor, die hormonale Kontrazeptiva einnehmen. Eine umfangreiche Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Frauen mit „major depression“ unter der Einnahme von Kombinationspräparaten geringere Depressionsscores und eine geringere psychische Komorbidität aufweisen als depressiv erkrankte Frauen, die kein kombiniertes Präparat verwenden.
- Reine Gestagenpräparate scheinen bei manchen Anwenderinnen zum Auftreten depressiver Symptome zu führen, welche dann zum Abbruch der Behandlung führen. Dieser Sachverhalt konnte für Levonorgestrel, MPA und NETA gezeigt werden.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. J. Bitzer**  
Frauenklinik, Universitätsspital Basel  
Spitalstr. 21, 4031 Basel  
Schweiz  
jbitzer@uhbs.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Walf AA, Frye CA (2006) A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology* 31:1097–1111
2. Joffe H, Cohen LS (1998) Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 44:798–811
3. Liu RT, Alloy LB (2010) Stress generation in depression: A systematic review of the empirical literature and recommendations for future study. *Clin Psychol Rev* 30:582–593
4. Shively CA, Bethea CL (2004) Cognition, mood disorders, and sex hormones. *ILAR J* 45:189–199
5. Herzberg BN, Johnson AL, Brown S (1970) Depressive symptoms and oral contraceptives. *Br Med J* 4:142–145
6. Nilson A, Almgren PE (1968) Psychiatric symptoms during the post-partum period as related to oral contraceptives. *Br Med J* 2:453–455
7. Worsley A, Change A (1978) Oral contraceptive and emotional states. *J Psychosom Res* 22:13–16

8. Milsom I, Sundell G, Andersch B (1991) A longitudinal study of contraception and pregnancy outcome in a representative sample of young Swedish women. *Contraception* 43:111–119
9. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E et al (1971) Nervousness and depression attributed to oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 111:1013–1020
10. Silbergeld S, Brast N, Noble EP (1971) The menstrual cycle: a double-blind study of symptoms, mood and behavior, and biochemical variables using enovid and placebo. *Psychosom Med* 33:411–428
11. Cullberg J (1972) Mood changes and menstrual symptoms with different estrogen combinations. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 236:1–86
12. Graham CA, Sherwin BB (1993) The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 18:273–281
13. Graham CA, Ramos R, Bancroft J et al (1995) 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* 52:363–369
14. O'Connell K, Davis JR, Kerns J (2007) Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 75:299–304
15. Rapkin AJ, Morgan M, Sogliano C et al (2006) Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertil Steril* 85:1371–1378
16. Oinonen KA, Mazmanian D (2002) To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord* 70:229–240
17. Halbreich U, Endicott J, Goldstein S, Nee J (1986) Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. *Acta Psychiatr Scand* 74:576–586
18. Backstrom T (1996) Side effects of contraceptives and gonadal hormones. In: Halbreich U (ed) *Psychiatric issues in women*. Bailliere Tindall, London, pp 713–724
19. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL (2003) Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 189:1523–1528
20. Abraham S, Luscombe G, Soo I (2003) Oral contraception and cyclic changes in premenstrual and menstrual experiences. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 24:185–193
21. Parsey KS, Pong A (2000) An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 61:105–111
22. Freeman EW (2001) Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 10:561–569
23. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA (2005) Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 72:414–421
24. Young EA, Kornstein SG, Harvey AT et al (2007) Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 32:843–853
25. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D et al (1998) Depressive symptoms and Depo-Provera. *Contraception* 57:237–240
26. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D et al (1998) Depressive symptoms and Norplant contraceptive implants. *Contraception* 57:241–245
27. Lawrie TA, Hofmeyr GJ, De Jager M et al (1998) A double-blind randomised placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. *Br J Obstet Gynaecol* 105:1082–1090