

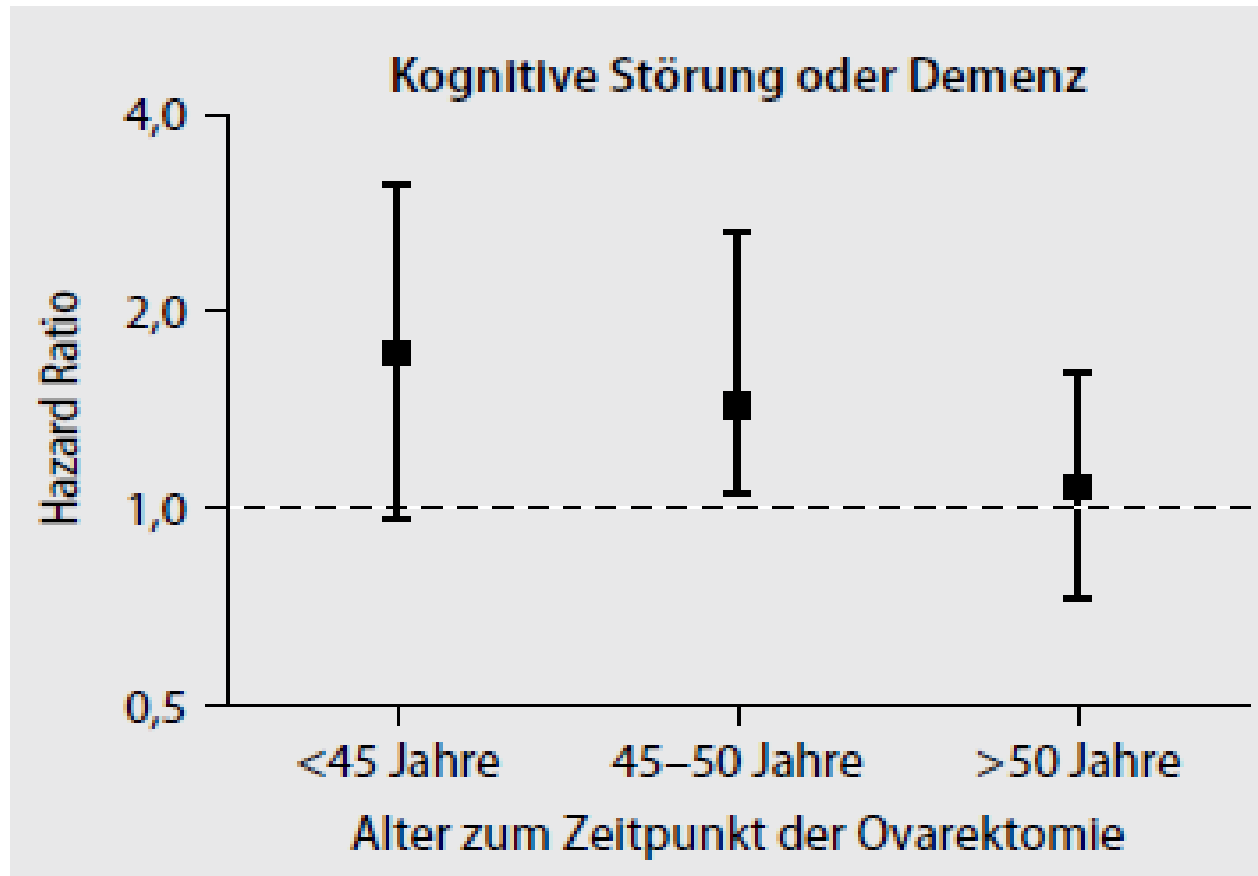
# § Östrogen, östrogenhaltige Kontrazeptiva und Psyche

Prof. Dr. med. Michael Ludwig  
Zentrum für Endokrinologie – Kinderwunsch – Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
[www.amedes-barkhof.de](http://www.amedes-barkhof.de)  
[Michael.Ludwig@amedes-group.com](mailto:Michael.Ludwig@amedes-group.com)

- § Nach Ovariectomie
- § Hormontherapie perimenopausal
- § Kombinierte Kontrazeptiva

- § Nach Ovariectomie
- § Hormontherapie perimenopausal
- § Kombinierte Kontrazeptiva

# Kognitive Störungen oder Demenz nach Ovariektomie



§ Bei frühzeitiger Entfernung der Ovarien kommt es zu einer gestörten mentalen Gesundheit.

Rocca et al., 2009

§ Dieses Risiko wird durch die Einnahme von Östrogenen auf das Risiko von Kontrollpersonen reduziert.

Farrag et al., 2002; Nappi et al., 1999; Rocca et al., 2009; Sherwin, 1988

§ Depressive Symptome und Angststörungen sind bei frühzeitiger Ovariektomie häufiger – sprechen aber nicht gut auf eine Östrogentherapie an.

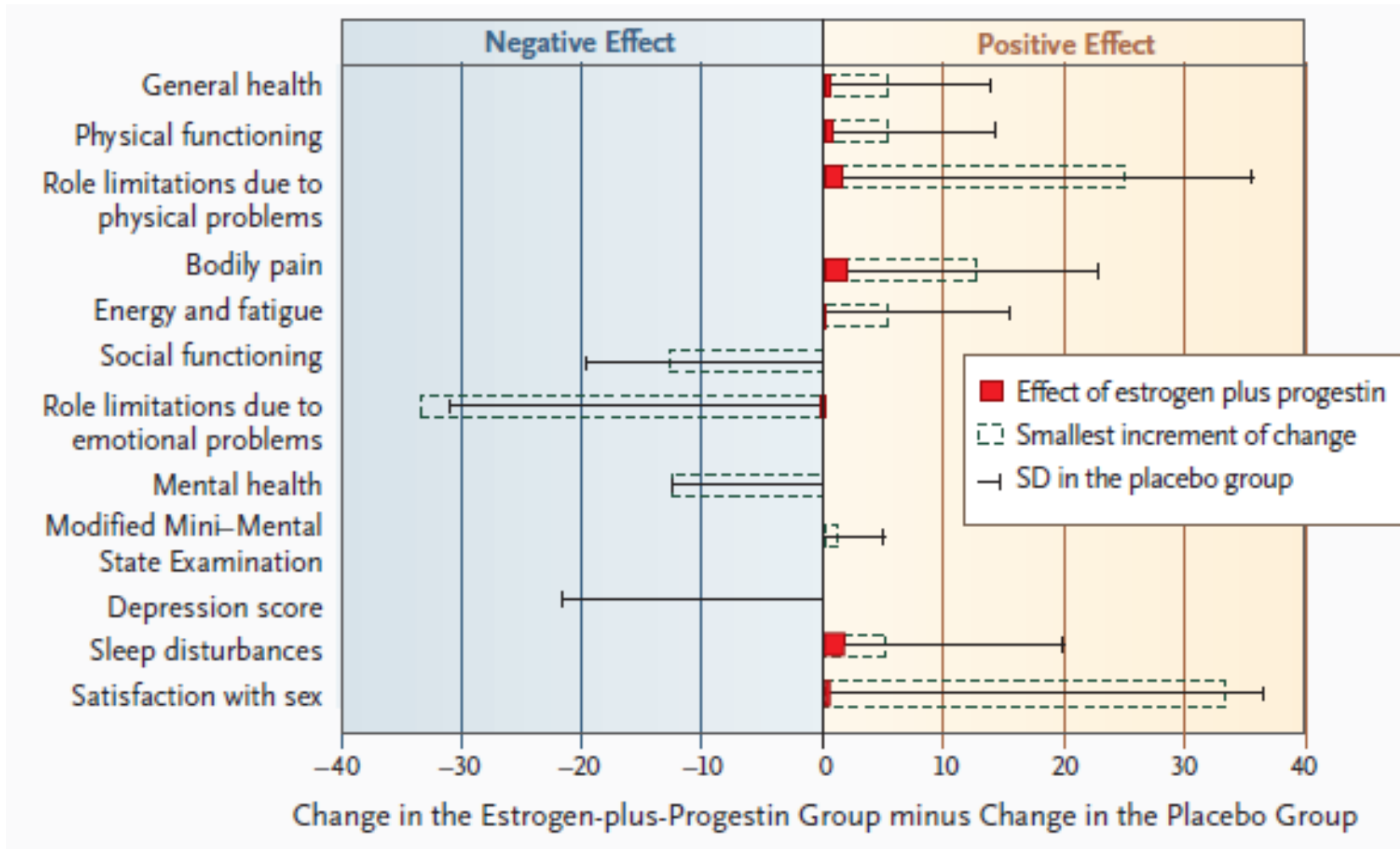
Nathorst-Boos et al., 1993; Rocca et al., 2009

# Sexuelle Gesundheit bei frühzeitiger Ovariectomie

- § Libidostörungen sind nach beidseitiger Ovariectomie häufiger als bei Kontrollpersonen.
- § Unklar ist, ob dies alleine auf die Ovariectomie zurückzuführen ist oder den operativen Eingriff an sich.  
Aziz et al., 2005
- § Die Daten zu einem positiven Effekt einer Östrogentherapie sind widersprüchlich.  
Aziz et al., 2005; Dennerstein et al., 2006; Nathorst-Boos et al., 1993
- § Wenn die Libido vor dem operativen Eingriff in der Gesamtbeurteilung berücksichtigt wurde findet sich keine Änderung.  
Aziz et al., 2005

- § Nach Ovariectomie
- § Hormontherapie perimenopausal
- § Kombinierte Kontrazeptiva

# Positiver Effekt einer Hormon- Therapie auf die *quality of life*





- § Die altersbedingte Einschränkung der mentalen Leistungsfähigkeit liegt bei 17-34%.
- § 10% der Menschen oberhalb des 65. und 50% oberhalb des 85. Lebensjahres entwickeln einen M. Alzheimer.
- § Ein bekannter modulierender Effekt von Östrogenen kann – theoretisch – durch Gestagene moduliert, antagonisiert oder amplifiziert werden.

# WHI – Studie I: mentale Leistungsfähigkeit

value) at years 3 and 4.

FIGURE 2 portrays 3MSE from random effects models of intrasubject longitudinal control for varying patterns of examination times among women. The relatively few data from visit 7 have been assigned to visit 6 in these plots for a more concise portrayal of patterns. Treatment group 3MSE mean scores tended to diverge only after 2 years (Table 2). Overall (first row of TABLE 3), mean (SD) 3MSE total scores increased 0.149 (0.021) units per year among women assigned to estrogen plus progestin and 0.213 (0.020) units per year among women assigned to placebo, providing a small statistically significant difference ( $P=.03$ ).

Adherence to assigned study medication was significantly higher among women in the placebo group for each year ( $P<.01$ ). Adherence rates for the estrogen plus progestin group were 71.2% for year 1 compared with 83.3% for the placebo group; 60.5% vs 73.2% for year 2; 54.2% vs 66.3% for year 3; 49.0% vs 60.6% for year 4; 45.1% vs 58.1% for year 5; and 35.8% vs 55.0% for years 6 or more, respectively. Analyses of differences between rates of 3MSE changes between the estrogen plus progestin and placebo groups were repeated with all data censored after the first occurrence of nonadherence. For this subset of visits, the fitted increase

## Placebo

## Östrogen-Gestagen

group and 36 (1.6%) in the placebo group were adjudicated to have strokes ( $P=.62$ ). To examine the extent to which the lower 3MSE scores in estrogen plus progestin participants could be explained by cognitive effects associated with preexisting or incident strokes (the latter being increased by estrogen plus progestin),<sup>42</sup> we performed an analysis excluding women with prior stroke and censoring the 3MSE data in the remaining participants at the time of an incident stroke event. In these data, differences between the estrogen plus progestin and placebo cohorts remained significant ( $P=.03$ ). The estimated mean slopes were 0.149 (0.021) for estrogen plus progestin and 0.213 (0.021) for placebo (Table 3).

Among the women included in our analyses, 61 were diagnosed as having probable dementia during our study: 40 were assigned to estrogen plus progestin and 21 were assigned to placebo ( $P=.01$ ).<sup>29</sup> The mean (SD) 3MSE score triggering the more detailed neuropsychological and neuropsychiatric assessment and adjudication leading to these diagnoses was 78.1 (8.9) (range, 52-88). By protocol, these women were given the 3MSE annually. Thirty-eight women provided data 1 year after their

trates the 3MSE mean scores before, at the triggering visit, and after diagnoses of probable dementia for these women. Average 3MSE scores decreased during these years and were similar for both treatment groups. To determine whether the lower 3MSE scores of women diagnosed as having dementia explain the group differences, the primary 3MSE analyses were repeated after removing all scores from the triggering test forward. The differ-

**Figure 2.** Mean Modified Mini-Mental State Examination Score ( $\pm 95\%$  Confidence Intervals) Over Time From Mixed Models by Treatment Assignment

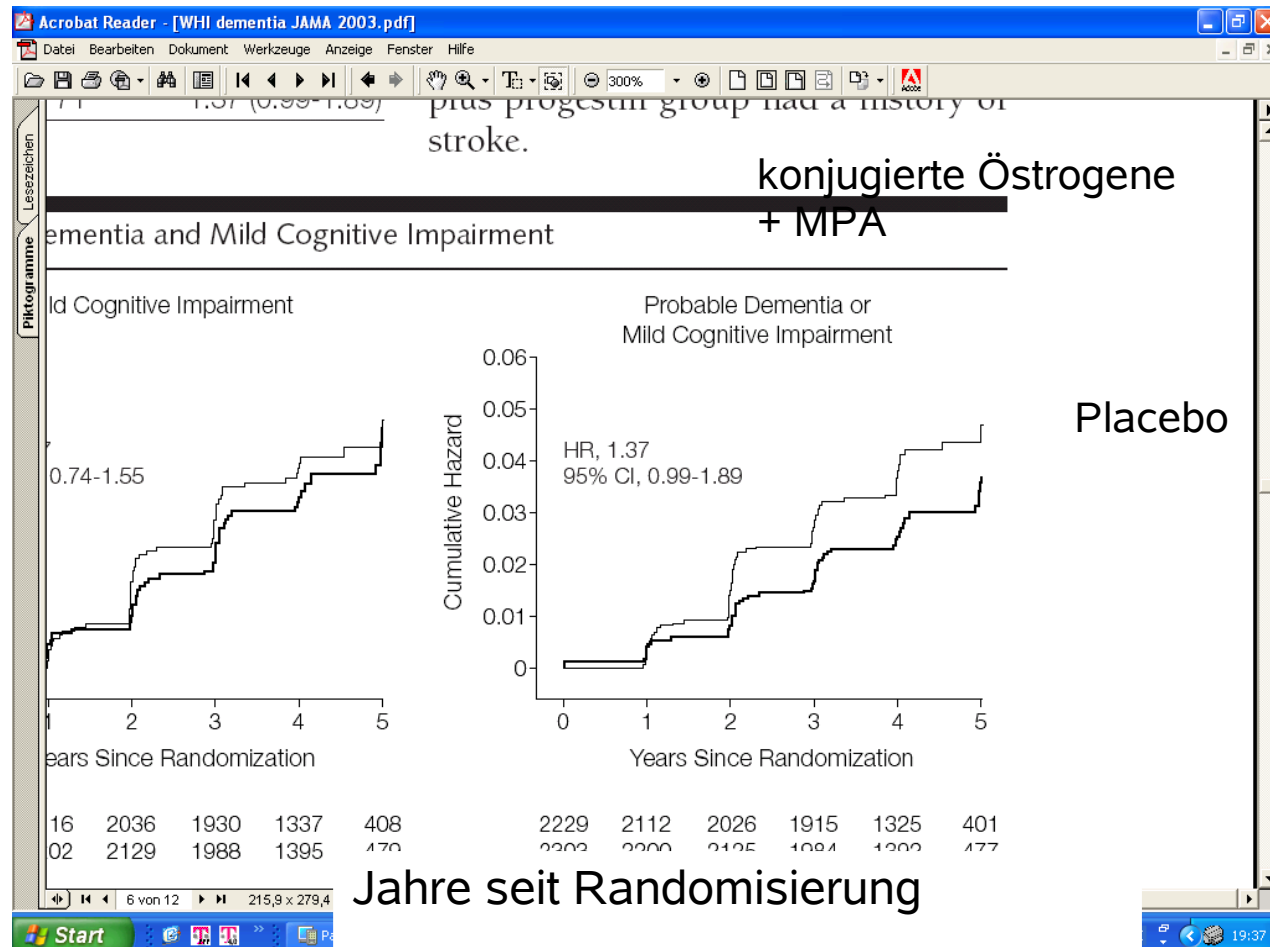
Years From Randomization	Placebo (Mean Score)	Estrogen + Progestin (Mean Score)
0	~95.5	~95.5
1	~96.0	~96.0
2	~96.5	~96.5
3	~96.8	~96.8
4	~97.0	~97.0
5	~96.5	~96.5
>=6	~95.5	~95.5

No. of Examinations

Placebo	2215	2188	2095	2083	1875	901	44
Estrogen + Progestin	2132	2102	2022	2005	1814	833	31
Progestin							

Jahre seit Randomisierung

# WHI – Studie I: Demenz



# WHI – Studie I: Schlaganfallrisiko

Acrobat Reader - [WHI stroke JAMA 2003.pdf]

Östrogen-Gestagen  
Placebo

EFFECT OF ESTROGEN PLUS PROGESTIN ON STROKE

hemorrhagic stroke, it was 0.82 (95% CI, 0.43-1.56; TABLE 3).

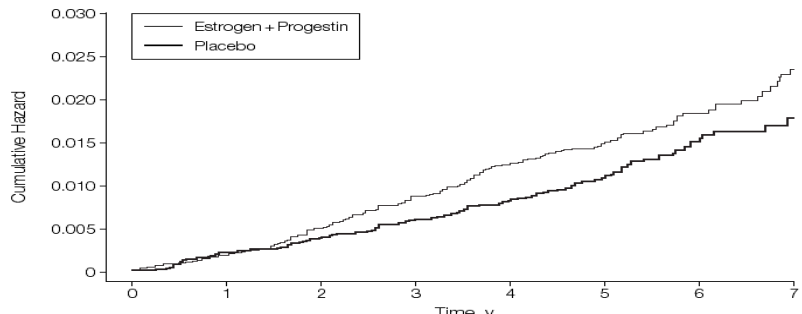
**Subgroup Analyses**

Hazard ratios for all stroke subtypes combined were similar across age groups (Table 3). Women who never used hormones before randomization had a 37% excess risk of stroke with estrogen plus progestin (HR, 1.37; 95% CI, 1.03-1.82). Use of statins or aspirin at baseline did not modify the effect of estrogen plus progestin, and the findings remained similar when participants with prior cardiovascular disease were excluded (n=24) from the analysis (data not shown). The effect of estrogen plus progestin on stroke risk was similarly increased in women with and without vasomotor symptoms at baseline. Thirteen women taking estrogen plus progestin and 5 women taking placebo who were aged 50 through 59 years and who had vasomotor symptoms had experienced a stroke. Point estimates of HRs were higher for estrogen plus progestin in virtually all subgroups examined and did not differ from the overall HR of 1.31 for total strokes.

adjusted for race or ethnicity, was significantly associated with current smoking (HR, 2.31; 95% CI, 1.61-3.31), hypertension (HR, 1.85; 95% CI, 1.42-2.42), higher baseline SBP (HR, 1.22; 95% CI, 1.14-1.30 per 10 mm Hg increase), or DBP (HR, 1.21; 95% CI, 1.06-1.38 per 10 mm Hg increase), having left ventricular hypertrophy at base-

estrogen plus progestin, we included each interaction term 1 at a time. There were no significant interactions ( $P > .05$ ) of estrogen plus progestin with any of these variables or with the Framingham risk score, which is a composite of some of these variables. Other analyses indicated no significant interactions of estrogen plus progestin with age

**Figure 1. Estimates of Cumulative Hazards for Strokes**



	0	1	2	3	4	5	6	7
No. at Risk								
Estrogen + Progestin	8505	8395	8309	8214	7992	5818	3063	1337
Placebo	8102	8012	7932	7846	7653	5486	2737	994

Zeit (Jahre)

- § Keinen Vorteil einer Kombinationstherapie bzgl. der mentalen Leistungsfähigkeit bei Beginn der Therapie oberhalb des 65. Lebensjahres.
- § Dies ist möglicherweise begründet in dem nachteiligen Effekt auf die Gefäßfunktion (vaskulär bedingte Demenz).
- § Eine Aussage für jüngere Frauen und eine alleinige Östrogentherapie ist nicht möglich.

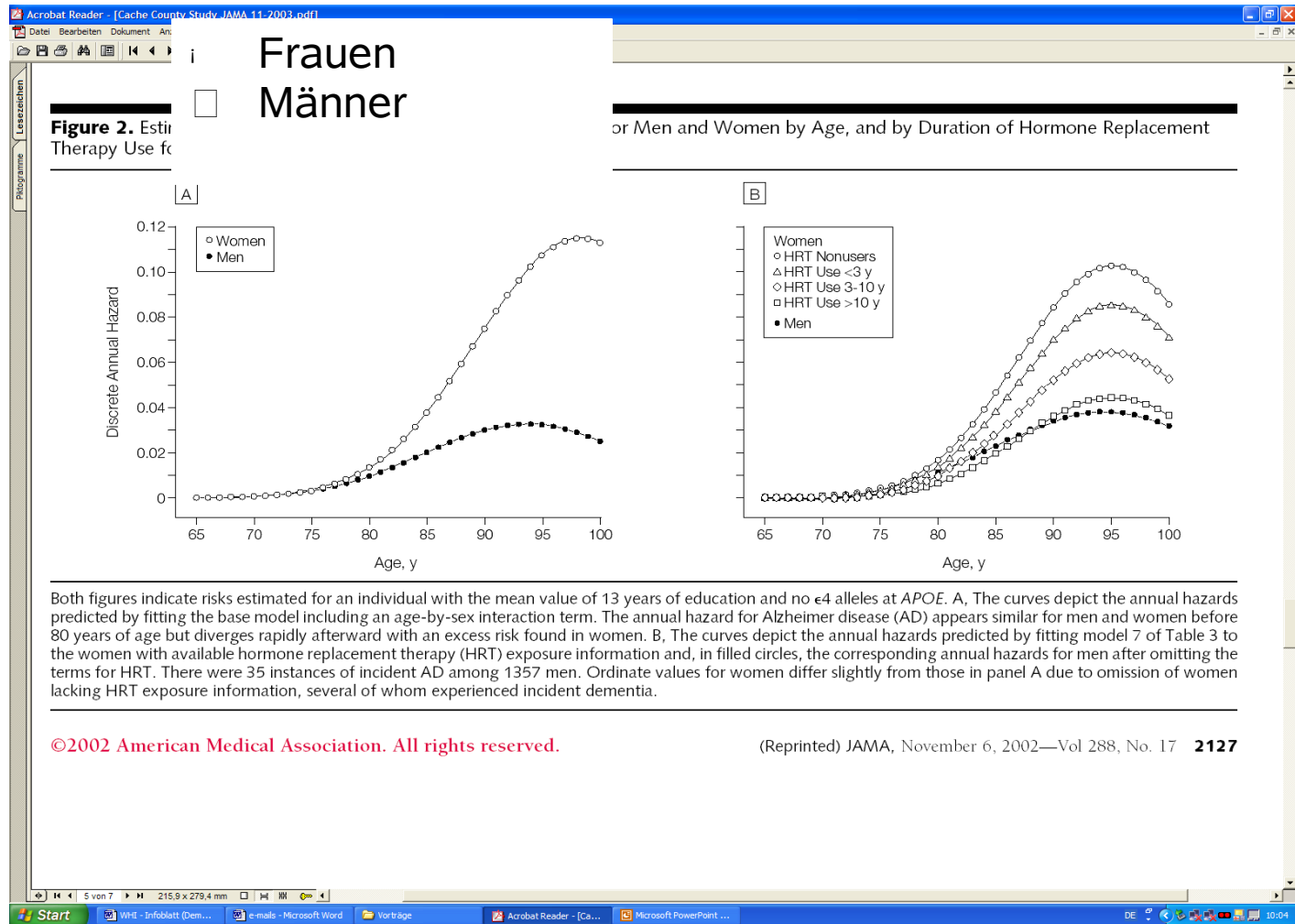
# Cache County Study

## Studiendesign

- § 1357 Männer und 1889 Frauen in Cache County in Utah (USA)
- § Mittleres Alter 73-74 Jahre
- § longitudinale, nicht-Interventions Studie

# Cache County Study Ergebnisse

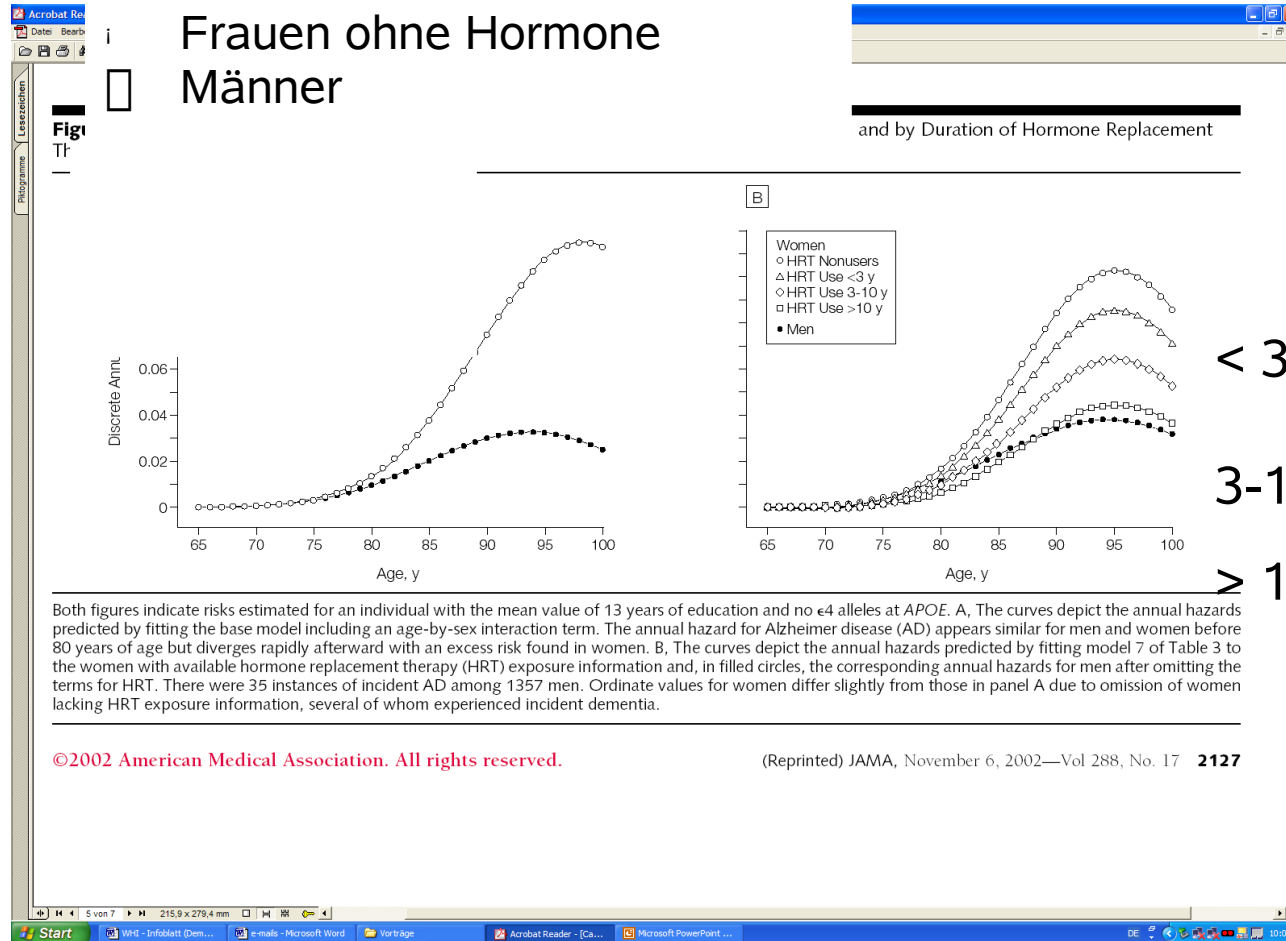
Kumulative Wahrscheinlichkeit



Alter (Jahre)

# Cache County Study Ergebnisse

Kumulative Wahrscheinlichkeit



Alter (Jahre)



- § Nach Ovarektomie
- § Hormontherapie perimenopausal
- § Kombinierte Kontrazeptiva

## § Die Vermutung – „Mythos“

§ *post hoc ergo propter hoc*

## § Die Datenlage – „Wahrheit“

§ 3 prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien

Redmond et al., 1999; Coney et al., 2001; O'Connell et al., 2007

§ Keine psychischen Nebenwirkungen durch kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

# Psychische Beschwerden Allgemeinbevölkerung

- § 175 Personen
- § Beschwerden in den letzten 3 Tagen
  - § 23% schwere Schlaflosigkeit
  - § 17% Reizbarkeit
  - § 13% Kopfschmerzen
  - § 11% Muskelschmerzen

# Psychische Effekte kombinierter hormoneller Kontrazeptiva

- § prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie
- § Erfassung und Bewertung von Beschwerden im Zyklus *vor* Einnahme des kombinierten Kontrazeptivums
  - § 22% Depressionen
  - § 29% Nervosität

- § Kombinierte Kontrazeptiva senken signifikant das Risiko:  
RR 0,66 [95%KI 0,52 – 0,84]
- § Dies ist allerdings weniger psychischer Effekt als vielmehr ovariell-suppressiver Effekt.

- § Frauen mit *major depressive disorder*
  - § Kombinierte Kontrazeptiva (n = 232)
  - § Gestagen-Mono-Präparate (n = 58)
  - § Keine Hormonpräparate (n = 948)
- § Unter Hormontherapie insgesamt
  - § mehr Hypersomnie
- § Unter kombinierter Therapie
  - § weniger Zwangsstörungen
- § Unter Gestagen-Mono-Therapie
  - § mehr Gewichtszunahme und gastro-intestinale Symptome

## § Schlussfolgerung der Autoren

- § Eine Verschlechterung der Depression durch die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva ist nicht zu erwarten.
- § Die Ursache der Studienergebnisse ist unklar.
- § Ist es das hormonelle Kontrazeptivum, das die Symptome beeinflusste – oder waren es bestimmte Frauen, mit bestimmten Symptomen, denen bevorzugt die Medikamente verschrieben wurden?

# Mirena und psychische Beschwerden

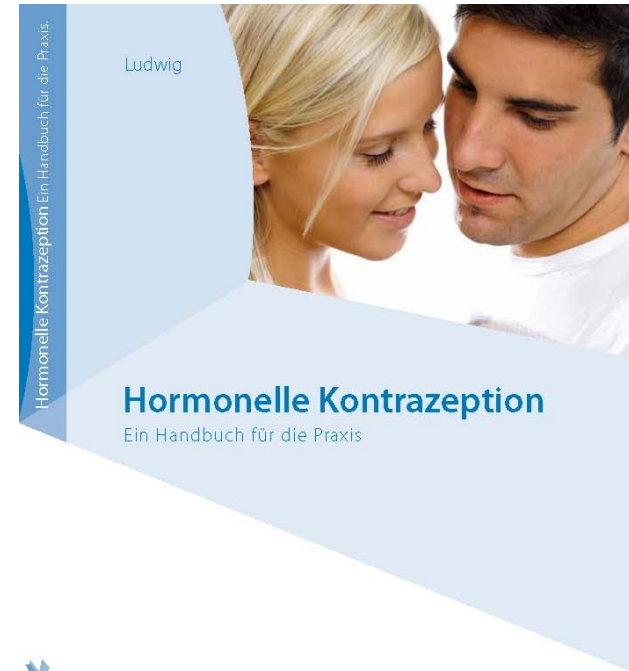
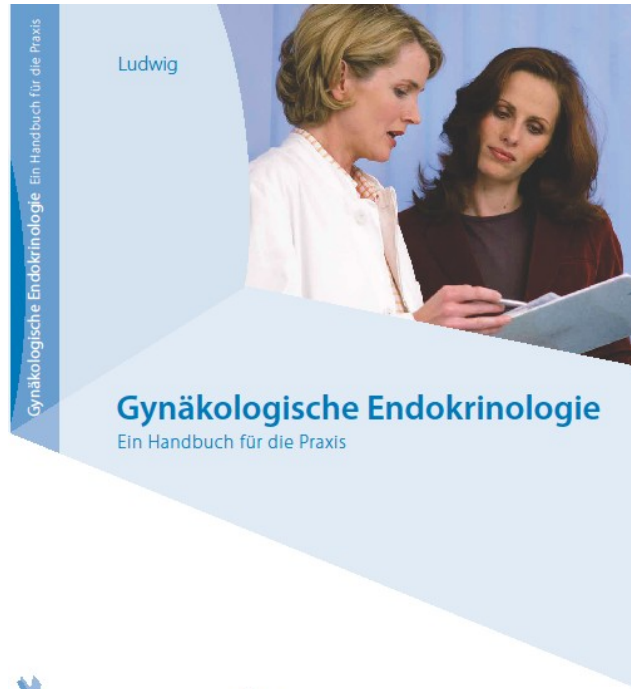
Nebenwirkung	Nova T	Mirena	p
N	937	1.821	
Depression	0	2,9%	< 0,001
Kopfschmerzen	0,2%	1,9%	< 0,01



# Antiandrogen wirksame Gestagene und Libidoprobleme

- § 1.086 Medizinstudentinnen
- § 752 mit hormoneller Kontrazeption
- § Kein Unterschied der Libido abhängig von
  - § dem enthaltenen Gestagen oder
  - § der Ethinylöstradioldosis.

- § Ein Östrogeneffekt auf die Psyche ist unbestritten.
- § Bei frühzeitigem Östrogenentzug (Ovarektomie) sollte auch für die psychische Gesundheit unbedingt eine Östrogenisierung empfohlen werden.
- § Die Bedeutung von Östrogenen in der Hormontherapie oder kombinierten Kontrazeptiva auf psychische Komponenten ist unklar und wird wahrscheinlich meist überschätzt.



[www.hormonelle-kontrazeption.de](http://www.hormonelle-kontrazeption.de)

Bei Fragen – bitte Kontakt aufnehmen!  
Telefon: 0800 589 1669

Prof. Dr. med. Michael Ludwig  
Zentrum für Endokrinologie – Kinderwunsch – Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
[www.amedes-barkhof.de](http://www.amedes-barkhof.de)  
[Michael.Ludwig@amedes-group.com](mailto:Michael.Ludwig@amedes-group.com)