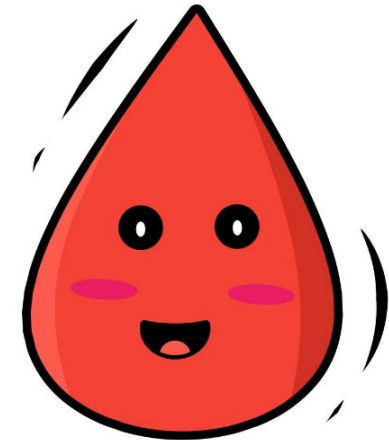


# Verhütungsmittel und ihre Nebenwirkungen



**Dr. med. A. Niggli, Oberärztin Reproduktionsendokrinologie**

Keine Interessenskonflikte zu deklarieren.

# Agenda

1. Stimmungsveränderungen
2. Blutungsstörungen
3. Gewicht
4. Migräne
5. Thromboembolierisiko

# Verhütung in der Schweiz

- Kondome und die Pillen bleiben die am häufigsten angewendeten Verhütungsmittel in der Schweiz, aktuell werden Spiralen aber populärer, während Pillen seltener verwendet werden als früher

Quelle: Schweizerischer Verhütungsbericht 2017

Abb. 3.3 Angaben der Frauen zur Häufigkeit der Anwendung irgendeiner Verhütungsmethode in den SGB-Befragungen 1992-2012, nach Alter (gewichtet)

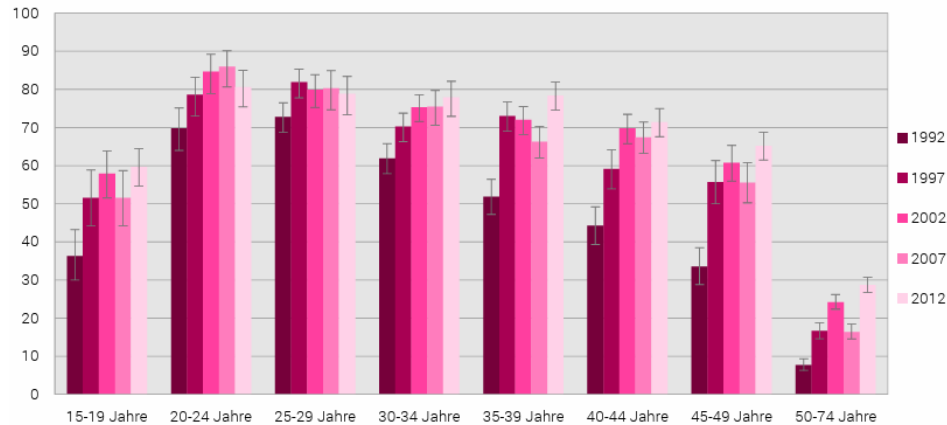
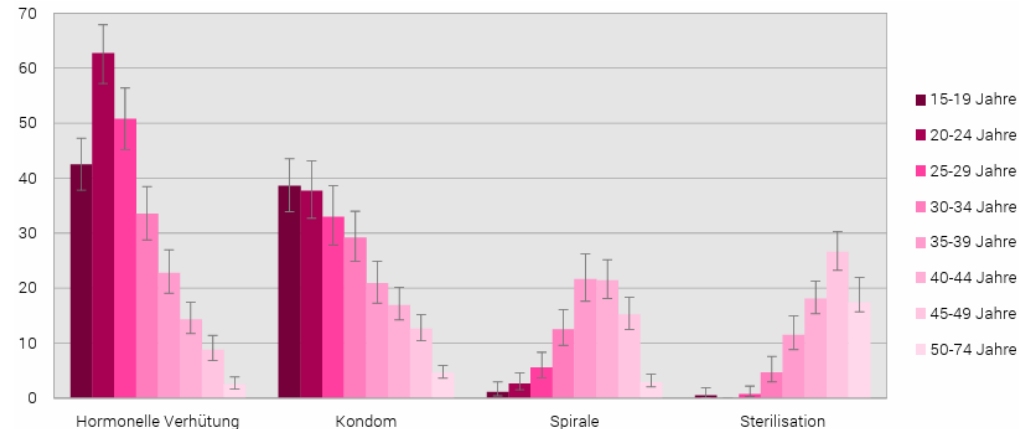
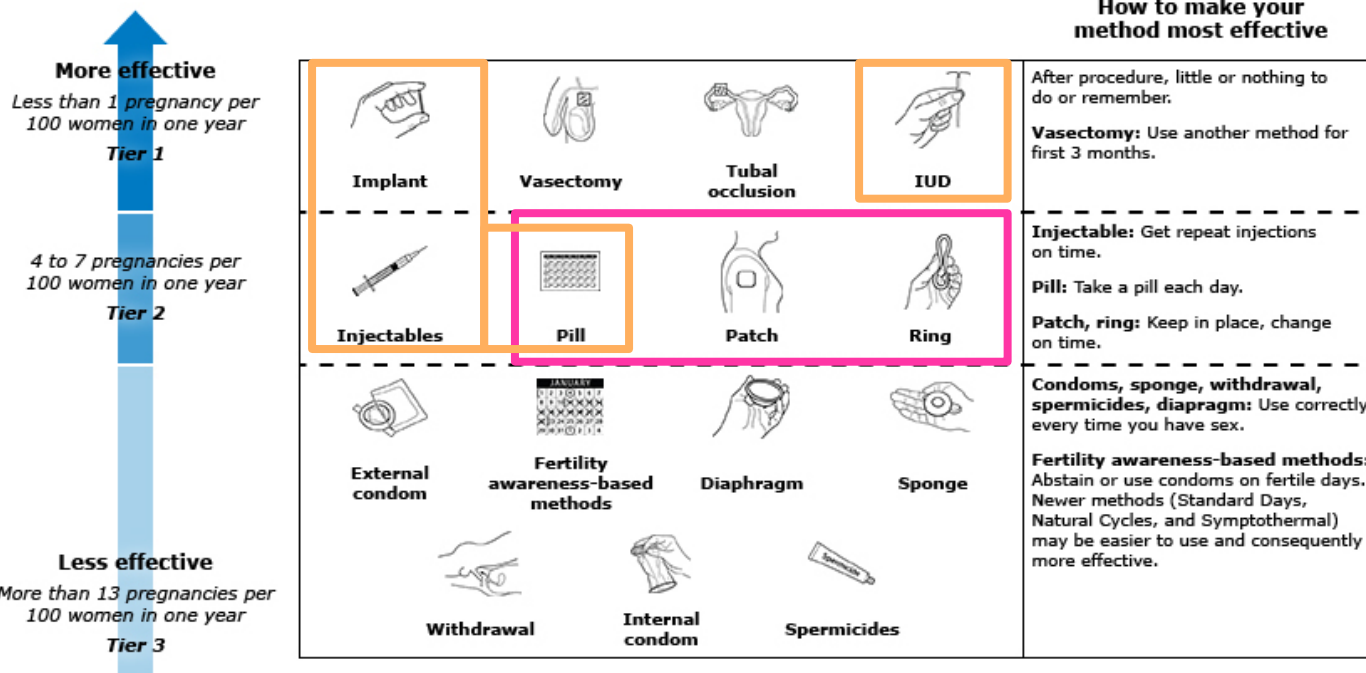


Abb. 3.6 Angaben der Frauen zur Häufigkeit der Anwendung einzelner Verhütungsmethoden in der SGB-Befragung 2012, 15- bis 74-Jährige, nach Altersgruppe (gewichtet)



# Übersicht / Kontrazeptive Sicherheit

- Pearl Index = Anzahl eingetretene Schwangerschaften pro 100 Frauen, die ein Jahr lang dieses Verhütungsmittel anwenden
- «optimale» Anwendung (Methodensicherheit) ≠ «praxisnahe» Anwendung (Anwendungssicherheit)



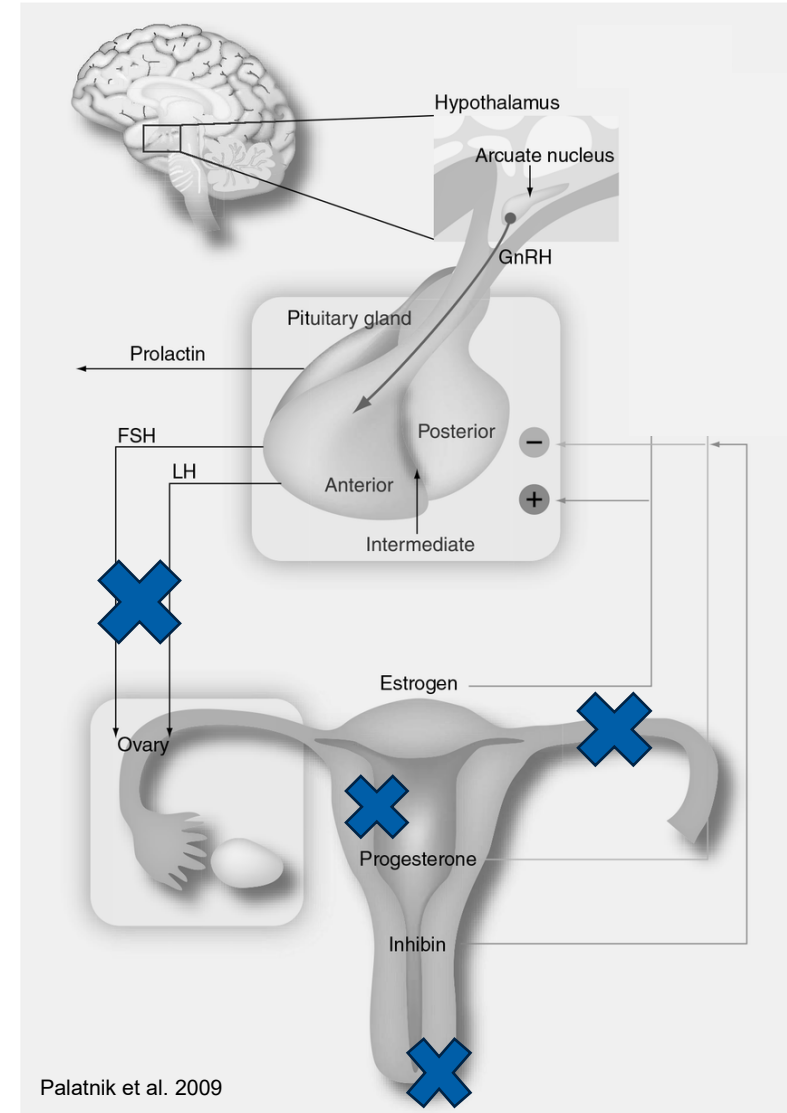
IUD: intrauterine device.

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK): Oestrogen + Gestagen  
Gestagen-only Kontrazeptiva

Reproduced with permission from: Trussell J, Aiken ARA. Contraceptive efficacy. In: Contraceptive Technology, 21st ed, Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al (Eds), Ayer Company Publishers, Inc., New York 2018. p. 102. Copyright © 2018 Contraceptive Technology Communications, Inc.

# Wirkung der hormonellen Verhütungsmittel

- Grundsätzlich sind in Verhütungsmitteln Gestagene für den Kontrazeptiven Effekt zuständig
  - Suppression von FSH/LH, Störung der Follikelreifung
  - Ovulationshemmung
  - Reduzierte Kontraktilität der Tuben
  - Reduzierter Endomeriumaufbau
  - Viskosität des Zervixmukus
- Die Zugabe von Oestrogenen sorgt für Blutungsstabilität
- Bis auf die Spiralen sind alle hormonellen Kontrazeptiva ovulationshemmend («Minipille» in der CH nicht verfügbar)
- Bei Spiralen führt die lokale Wirkung zur Kontrazeption
  - Kupfer: Fremdkörperreaktion am Endometrium hindert Embryo an Einnistung (Prostaglandine, zytotoxische Peptide), Kupfer hemmt Vitalität der Spermien
  - Gestagen-haltig: Reduzierter Endomeriumaufbau, Reduzierte Kontraktilität der Tuben, Viskosität des Zervixmukus



# Nebenwirkungen von Verhütungsmitteln

- Wallis B et al 2026 (USA): prospektive Studie von 4425 Frauen mit Neubeginn einer Kontrazeptiven Methode → ca 20% setzten innert den ersten 6 Monaten die Methode ab; 28% bei Gestagen-only Methoden, 21% bei kombinierten Methoden und 10% bei hormonfreien Methoden

Among discontinuers at each survey wave in the first 6 months, the proportion of participants self-reported various side effects as a contributing factor to their discontinuation of their method looking at each method individually

Discontinue reason	COC <sup>a</sup> , N=332 <sup>b</sup>	CuIUD <sup>c</sup> , N=69 <sup>b</sup>	Injection, N=147 <sup>b</sup>	Implant, N=86 <sup>b</sup>	LNG IUD <sup>d</sup> , N=88 <sup>b</sup>	NHBM <sup>e</sup> , N=36 <sup>b</sup>	POP <sup>f</sup> , N=68 <sup>b</sup>	Ring, N=54 <sup>b</sup>	P value <sup>a</sup>
Moodiness/depression	65 (20%)	10 (14%)	49 (33%)	34 (40%)	22 (25%)	1 (2.8%)	5 (7.4%)	15 (28%)	<.001
Bleeding issues	43 (13%)	22 (32%)	47 (32%)	36 (42%)	31 (35%)	2 (5.6%)	6 (8.8%)	10 (19%)	<.001
Excessive bleeding	21 (6.3%)	21 (30%)	24 (16%)	23 (27%)	16 (18%)	1 (2.8%)	4 (5.9%)	5 (9.3%)	<.001
Cramping	34 (10%)	28 (41%)	28 (19%)	17 (20%)	35 (40%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)	10 (19%)	<.001
Pain	30 (9.0%)	30 (43%)	12 (8.2%)	18 (21%)	34 (39%)	2 (5.6%)	2 (2.9%)	9 (17%)	<.001
Breast issues	9 (2.7%)	0 (0%)	8 (5.4%)	8 (9.3%)	8 (9.1%)	0 (0%)	3 (4.4%)	1 (1.9%)	.010
Weight gain	34 (10%)	1 (1.4%)	40 (27%)	18 (21%)	16 (18%)	2 (5.6%)	4 (5.9%)	7 (13%)	<.001
Weight loss	3 (0.9%)	0 (0%)	3 (2.0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.7%)	.4
Bloating	25 (7.5%)	6 (8.7%)	18 (12%)	10 (12%)	21 (24%)	0 (0%)	1 (1.5%)	6 (11%)	<.001
Skin issues	21 (6.3%)	6 (8.7%)	24 (16%)	18 (21%)	14 (16%)	2 (5.6%)	6 (8.8%)	6 (11%)	<.001
Painful sex	10 (3.0%)	12 (17%)	9 (6.1%)	3 (3.5%)	15 (17%)	0 (0%)	1 (1.5%)	4 (7.4%)	<.001
Partner issues	3 (0.9%)	8 (12%)	7 (4.8%)	3 (3.5%)	5 (5.7%)	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.9%)	<.001
IUD fell out	1 <sup>g</sup> (0.3%)	17 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<.001
Wanted to get pregnant	7 (2.1%)	1 (1.4%)	9 (6.1%)	3 (3.5%)	3 (3.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.9%)	.2
Experienced a positive pregnancy	18 (5.4%)	2 (2.9%)	4 (2.7%)	0 (0%)	4 (4.5%)	0 (0%)	1 (1.5%)	3 (5.6%)	.2

IUD, intrauterine device.

<sup>a</sup> COC=combined oral contraceptives; <sup>b</sup> n (%); <sup>c</sup> CuIUD=copper intrauterine device; <sup>d</sup> LNG IUD=levonorgestrel intrauterine device; <sup>e</sup> NHBM=nonhormonal behavioral method; <sup>f</sup> POP=progestin-only pill; <sup>g</sup> One participant categorized under COC discontinuers reported 'IUD fell out' as a reason for discontinuation. Because participants could select multiple or free-text reasons, this response likely reflects reporting or classification error rather than a true intrauterine device expulsion.

# In der Literatur kaum beschrieben...

... aber in der Klinik manchmal vermutet:

- Ovulationssupprimierende Gestagen-only Kontrazeptiva halten das Ovar meist im frühzyklischen Zustand «gebremst», d.h. die Anwenderin erreicht nie den mittzyklischen Oestrogen-Peak
- Daraus sollte nicht ein absoluter Oestrogenmangel entstehen, aber in der Klinik kommt dennoch in einzelnen Fällen der Verdacht auf, dass genitale Atrophie-Beschwerden dadurch mitbedingt sein könnten
- Zudem kann eine hormonelle Kontrazeption eine mit Oestrogenmangel einhergehende Zyklusstörung (prämatüre Menopause, Relatives Energiedefizit Syndrom RED-S bei Sportlerinnen) maskieren

→ bei Reizblase, wiederholten HWI, chronischen vulvovaginalen Beschwerden unter Gestagen-only Kontrazeptiva Reevaluation der Verhütungsmethode ansprechen

# Fall 1: Stimmungsveränderungen

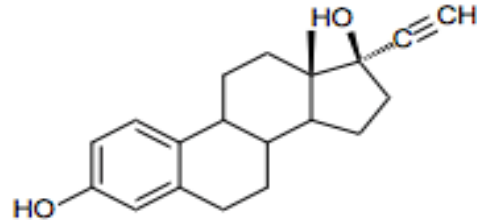
- Laura (22), gesund, hat vor 2 Monaten aufgrund ihrer Akne die Pille «Diane 35» begonnen. Nun beklagt sie Müdigkeit, depressive Verstimmung und Libidomangel.



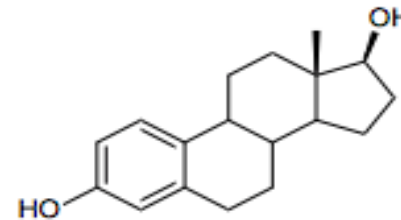
# «Diane»? = Ethinylestradiol + Cyproteronacetat



# Ethinylestradiol vs natürliche Oestrogene (Estradiol / Estetrol)

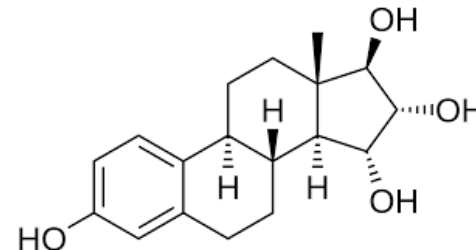


- Ethinylestradiol (EE): Die Ethinylgruppe bewirkt eine sehr langsame Metabolisierung, daher durchläuft EE mehrfach die Leber  
→ Regt die Bildung vom SHBG (Sexual Hormone Binding Globulin) an, welches Testosteron bindet



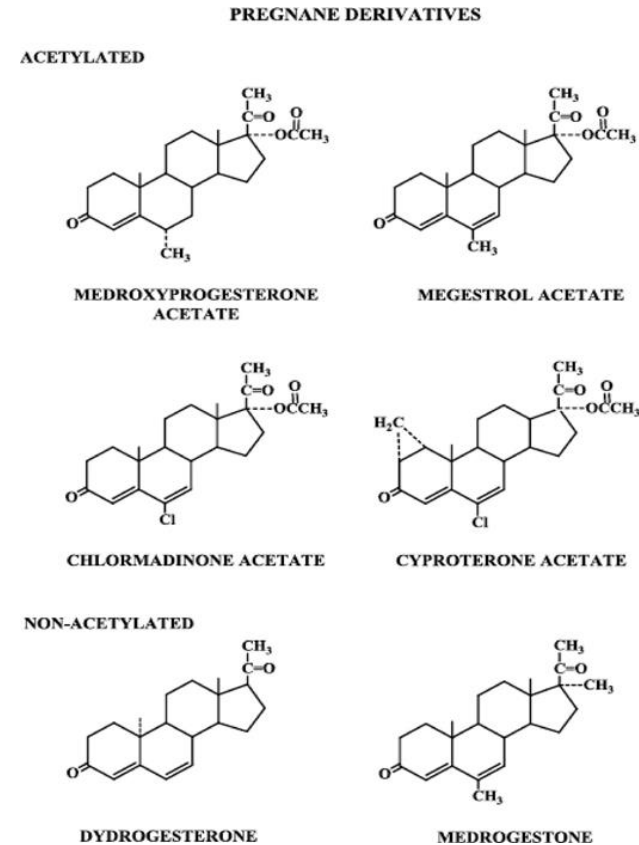
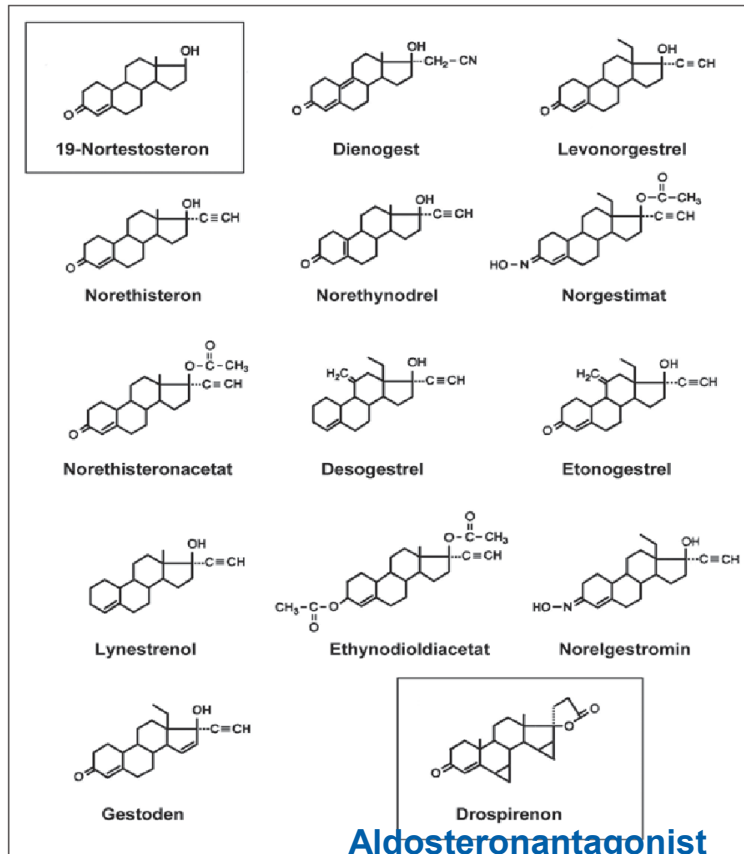
- Estradiol (E2): rasche Metabolisierung in das biologisch weniger aktive Estron/Estronsulfat

- Estetrol (E4): wird in der Natur von der fetalen Leber produziert, längere Halbwertszeit als E2, keine Metabolisierung in andere Formen



# Progesteron vs synthetische Gestagene

- Natürliches bioidentisches Progesteron → keine Verwendung im Rahmen der Kontrazeption
- Synthetische Gestagene: Nortestosteron vs Progesteronderivate



# Gestagene haben keinen Klasseneffekt

- Unterschiedliche Gestagene haben unterschiedliche Partialwirkungen

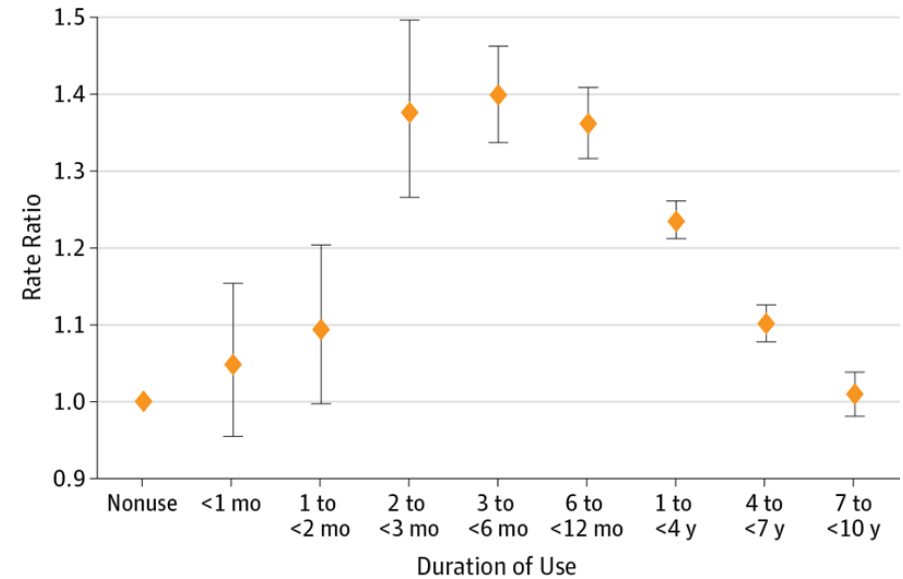
Progestogen	antiöstrogen	östrogen	androgen	antiandrogen	glukokortikoid	antimineralokortikoid
Progesteron	+	-	-	(+)	+	+
Chlormadinonacetat	+	-	-	+	+	-
Cyproteronacetat	+	-	-	+	+	-
Medroxyprogesteronacetat	+	-	(+)	-	+	-
Medrogeston	+	-	-	-	?	-
Dydrogesteron	+	-	-	-	?	(+)
Norethisteron	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	-	+	-	(+)	+
Etonogestrel	+	-	+	-	(+)	-
Norgestimat	+	-	+	-	?	?
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Tibolonmetaboliten	+	+	++	-	-	-
Drospirenon	+	-	-	+	-	+
Trimegeston	+	-	-	(+)	-	(+)
Promegeston	+	-	-	-	+	-
Nomegestrolacetat	+	-	-	+	-	-
Nestoron	+	-	-	-	-	-

*Nach: Kuhl H: Pharmacology of progestogens. J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (Special Issue 1): 157-76*

# Hormonelle Kontrazeption + Depression?

- Dänische prospektive Registerstudien von Skovlund et al (Verschreibungsregister und Forschungsregister)
- 2016: statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Diagnosestellung einer Depression und Erstverschreibung von Antidepressiva bei Anwenderinnen fast aller hormonellen Kontrazeptiva (inkl. Spiralen) (unter Einbezug von Ausbildung, Endometriose, Polycystisches Ovarsyndrom als Confounders)
  - Stärkerer Effekt bei Adolescentinnen als bei Erwachsenen
  - Peak 3 Monate nach Erstverschreibung Kontrazeption
- 2018: statistisch erhöhtes Risiko für Suizide und Suizidversuche bei Anwenderinnen hormoneller Kontrazeptiva (inkl. Spiralen), ebenfalls mit peak 2 Monate nach Erstverschreibung

**A** First use of antidepressants



**B** First diagnosis of depression

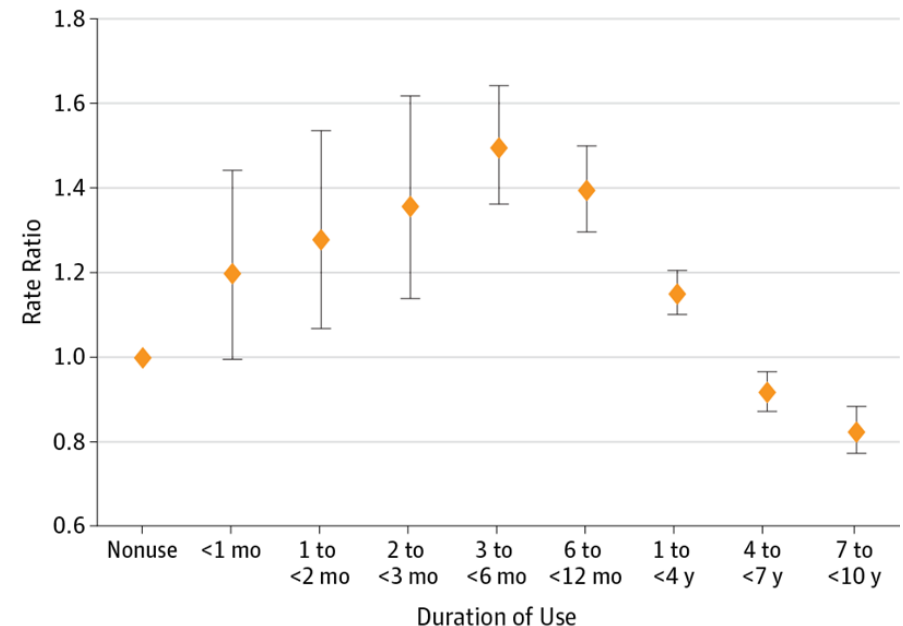


Table 2. Rate Ratio of First Use of Antidepressants and First Diagnosis of Depression in All Women<sup>a</sup>

Type of Hormonal Contraception	Person-years	First Use of Antidepressants			First Diagnosis of Depression		
		No. of Events	RR <sup>b</sup>	RR (95% CI) <sup>c</sup>	No. of Events	RR <sup>b</sup>	RR (95% CI) <sup>c</sup>
Nonuse	3 041 595	50 346	1	1 [Reference]	9310	1	1 [Reference]
All oral combined	3 518 381	74 126	1.2 <sup>d</sup>	1.2 (1.22-1.25) <sup>d</sup>	12 211	1.0 <sup>d</sup>	1.1 (1.08-1.14) <sup>d</sup>
All progestin-only	74 540	1884	1.3 <sup>d</sup>	1.3 (1.27-1.40) <sup>d</sup>	296	1.1	1.2 (1.04-1.31) <sup>d</sup>
Combined products							
Oral							
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethisterone	8060	176	1.5 <sup>d</sup>	1.5 (1.26-1.69) <sup>d</sup>	22	1.3	1.2 (0.77-1.79)
Levonorgestrel	14 197	424	1.7 <sup>d</sup>	1.6 (1.47-1.78) <sup>d</sup>	63	1.5 <sup>d</sup>	1.4 (1.09-1.78) <sup>d</sup>
Ethinyl estradiol, 30-40 µg							
Norethisterone	38 927	583	1.0	1.1 (0.98-1.15)	77	0.9	0.9 (0.70-1.11)
Levonorgestrel	280 445	5618	1.2 <sup>d</sup>	1.3 (1.22-1.29) <sup>d</sup>	1017	1.0	1.1 (1.02-1.17) <sup>d</sup>
Norgestimate	339 501	7017	1.1 <sup>d</sup>	1.2 (1.18-1.24) <sup>d</sup>	1114	1.0	1.1 (1.00-1.14) <sup>d</sup>
Desogestrel	170 544	3918	1.3 <sup>d</sup>	1.3 (1.27-1.35) <sup>d</sup>	604	1.1 <sup>d</sup>	1.2 (1.07-1.27) <sup>d</sup>
Gestodene	757 337	15 759	1.2 <sup>d</sup>	1.2 (1.18-1.23) <sup>d</sup>	2430	1.0	1.1 (1.03-1.13) <sup>d</sup>
Drospirenone	327 930	7843	1.3 <sup>d</sup>	1.4 (1.34-1.41) <sup>d</sup>	1395	1.2 <sup>d</sup>	1.3 (1.23-1.38) <sup>d</sup>
Cyproterone acetate	159 931	3914	1.3 <sup>d</sup>	1.5 (1.43-1.52) <sup>d</sup>	638	1.2 <sup>d</sup>	1.3 (1.17-1.38) <sup>d</sup>
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	659 847	13 276	1.1 <sup>d</sup>	1.2 (1.14-1.19) <sup>d</sup>	2199	1.0	1.1 (1.00-1.10) <sup>d</sup>
Gestodene	693 013	13 854	1.1 <sup>d</sup>	1.2 (1.15-1.19) <sup>d</sup>	2314	1.0	1.1 (1.00-1.10)
Drospirenone	64 894	1623	1.2 <sup>d</sup>	1.4 (1.31-1.44) <sup>d</sup>	309	1.2 <sup>d</sup>	1.3 (1.15-1.44) <sup>d</sup>
Natural estrogen							
Dienogest	3711	119	1.7 <sup>d</sup>	1.8 (1.49-2.14) <sup>d</sup>	29	1.8 <sup>d</sup>	1.9 (1.31-2.72) <sup>d</sup>
Nonoral							
Patch (norgestrolmin)	8081	333	2.1 <sup>d</sup>	2.0 (1.76-2.18) <sup>d</sup>	60	1.9 <sup>d</sup>	1.7 (1.34-2.23) <sup>d</sup>
Vaginal ring (etonogestrel)	69 605	2195	1.5 <sup>d</sup>	1.6 (1.55-1.69) <sup>d</sup>	421	1.5 <sup>d</sup>	1.6 (1.45-1.77) <sup>d</sup>
Progestin-only products							
Oral							
Norethisterone	33 182	771	1.2 <sup>d</sup>	1.3 (1.18-1.37) <sup>d</sup>	110	1.0	1.1 (0.88-1.29)
Levonorgestrel	1289	31	1.5 <sup>d</sup>	1.7 (1.18-2.38) <sup>d</sup>	4	1.3	1.5 (0.54-3.86)
Desogestrel	40 069	1082	1.3 <sup>d</sup>	1.4 (1.30-1.46) <sup>d</sup>	182	1.2 <sup>d</sup>	1.2 (1.06-1.42) <sup>d</sup>
Nonoral							
Levonorgestrel IUS	81 281	2373	1.4 <sup>d</sup>	1.4 (1.31-1.42) <sup>d</sup>	397	1.4 <sup>d</sup>	1.4 (1.22-1.50) <sup>d</sup>

Abbreviations: IUS, intrauterine system; RR, incidence rate ratio.

<sup>a</sup> Includes 1 061 997 women aged 15 to 34 years.

<sup>b</sup> Adjusted for age and calendar year.

<sup>c</sup> Adjusted for age, calendar year, educational level, polycystic ovary syndrome, and endometrioses.

<sup>d</sup> Indicates statistical significance.

# Hormonelle Kontrazeption + Depression?

- Aber: Registerstudien lassen nur wenig Informationen über Confounder zu (psychosoziale Belastungssituationen, allgemein medizinische/persönliche Gründe warum welche Kontrazeption gewählt wird, Familienanamnese)
- Registerstudien zeigen Zusammenhang mit klinischer oder medikations-bedürftiger Depression
- Eine Schwedische Registerstudie mit Einbezug der elterlichen Anamnese für psychiatrische Erkrankungen (Model 2) zeigt nur noch bei nicht-oralen Präparaten einen signifikanten Unterschied (Lundin 2021)

Type of HC	Person-years	Events <i>n</i> (%)	Crude RR (95% CI)	Model 1* RR (95% CI)	Model 2** RR (95% CI)
<b>(A) Risk of depression in relation to type of HC with non-users as reference group</b>					
No use	1 947 129	48 438 (1.4)	ref	ref	ref
Any use	1 097 243	29 175 (1.2)	1.06 (1.04–1.08)	1.01 (0.99–1.03)	1.01 (1.00–1.03)
COC	707 468	16 281 (1.2)	0.87 (0.86–0.89)	0.88 (0.87–0.89)	0.89 (0.87–0.91)
Oral POPs	159 583	4468 (1.0)	1.08 (1.05–1.11)	1.04 (1.00–1.08)	1.03 (0.99–1.06)
Patch/Ring	52 847	1799 (1.2)	1.32 (1.26–1.38)	1.29 (1.23–1.35)	1.27 (1.21–1.33)
Implant	110 517	3834 (1.9)	1.39 (1.34–1.43)	1.28 (1.23–1.32)	1.23 (1.19–1.27)
DMPA	3400	136 (1.7)	1.56 (1.32–1.84)	0.88 (0.74–1.04)	0.82 (0.70–0.98)
LNG-IUD	65 596	2747 (2.1)	1.67 (1.60–1.73)	1.36 (1.31–1.41)	1.34 (1.29–1.39)

# Hormonelle Kontrazeption + Stimmung?

- Kleine RCT, welche KHK mit Placebo vergleichen, zeigen geringe Effekte
  - Zethraeus 2017: 162 Frauen mit Neustart KHK vs 167 Frauen mit Neustart Placebo → signifikant aber leicht niedrigere «Well-Being» und «Self-Control» scores unter KHK, aber kein signifikanter Einfluss auf «Anxiety» oder «Depressed Mood»
  - Lundin 2017: 84 Frauen mit Neustart KHK vs 94 Frauen mit Neustart Placebo → leichte, aber teils signifikante, negative Effekte von KHK auf verschiedene Stimmungsparameter, aber z.B. auch positive Effekte möglich (weniger depressive Verstimmung prämenstruell unter KHK)
- Gerade in Frauen mit zyklischen Stimmungsproblemen (bis PMDD) kann eine ovulationssupprimierende hormonelle Kontrazeption helfen
- Placeboeffekt auf Stimmung ist möglich

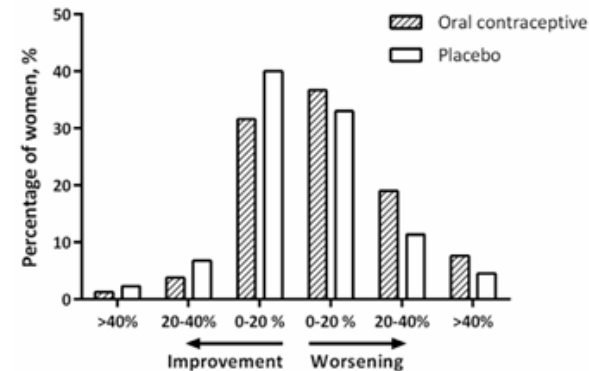


Fig. 4. Proportion of women with improved or worsened summed mood score (anxiety, mood swings, irritability, and decreased interest in usual activities) during the final treatment cycle. A significant linear-by-linear association was noted,  $p = 0.045$ .

# Hormonelle Kontrazeption + Libido?

- Libido ist multifaktoriell beeinflusst und subjektiv bewertet
- Libido korreliert nicht klar mit Testosteronwerten (Both 2019)
- Verschiedene Studien konnten keinen Effekt, eine Verbesserung, oder eine Verschlechterung der Libido unter KHK zeigen, insgesamt in einer Metaanalyse aber eine geringe Verschlechterung (Huang 2020)
- Zu nicht-oralen Kontrazeptiva ist die Datenlage noch geringer
- Hormon-IUDs gehen in den meisten Studien mit keinem und in einigen mit einem positiven Effekt auf die Libido einher (Enzlin 2012, Bürger 2021)

# Fall 1: Was tun?

- Die Datenlage ist sehr limitiert
- Wechsel auf ein anderes hormonelles Präparat ist möglich
- Oral wahrscheinlich besser als nicht oral
- Androgene Partialwirkung möglicherweise besser als antiandrogene Partialwirkung
- Bei Wechsel auf Oestrogen-freie Verhütung fällt der positive Effekt auf die Haut weg
- Wechsel auf nicht-hormonelle Kontrazeption ist grundsätzlich immer eine Option, sofern keine Kontraindikation für ein Cu-IUD besteht, bzw. bei Natürlicher Familienplanung muss die geringere kontrazeptive Sicherheit / die Notwendigkeit einer hohen Compliance diskutiert werden
- S3 Leitlinie hormonelle Kontrazeption: Die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva führt nicht zu einer Verschlechterung präexistenter Depressionen. Einige Studien weisen auf eine Besserung depressiver Symptome unter KOK hin.



## Fall 2: Blutungsstörungen

- Laura (25) stellt sich mit Müdigkeit und Haarausfall vor. Sie ist sonst gesund. Es besteht eine Eisenmangelanämie. Sie berichtet von wiederholt Dauerblutungen seit der Einlage des Implantats «Implanon» zur Verhütung vor 7 Monaten.

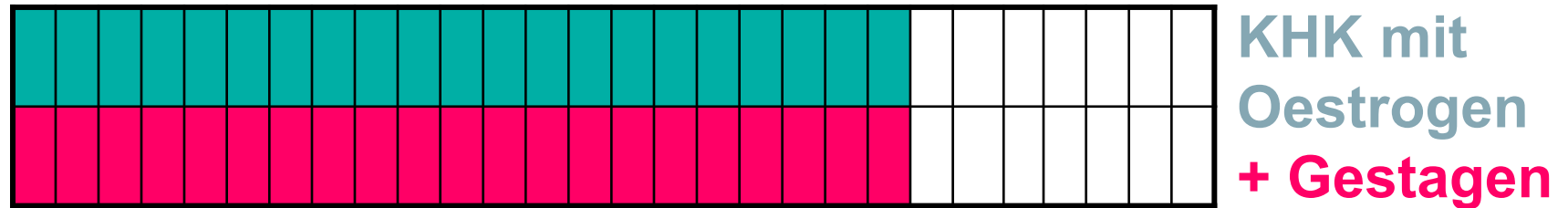


# Differenzialdiagnosen von Blutungsstörungen

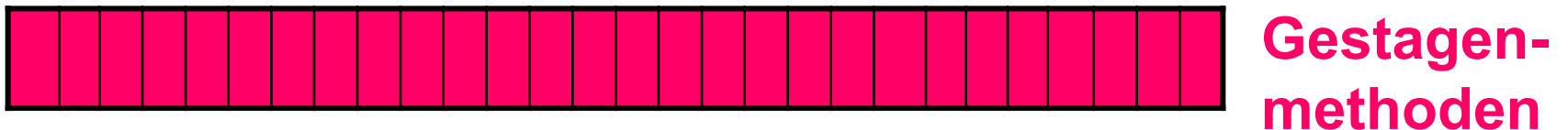
- **Anwendungsfehler**
- **Neustart der Methode**
- Organisch (Portioektomie, Dysplasie, Polyp, Karzinom, Schwangerschaft, Chlamydien oder andere Infekte)
- **Arzneimittelinteraktionen**
  - Cytochrom P450 (v.a. CYP3A4) Induktion erhöht Clearance von hormonellen Kontrazeptiva z.B. bei
    - Johanniskraut
    - Tuberkulostatika (Rifampicin, Rifabutin)
    - Antikonvulsiva (Carbamazepin, Topiramamat, Phenytoin etc)
    - Modafinil
  - Notfallkontrazeption (nach UPA sollte die Pille 5 Tage pausiert werden)
  - Fraglich: Interaktion mit Gastrointestinaltrakt, z.B. Antibiotika

→ Blutungsstörungen bedeuten nicht unbedingt reduzierte kontrazeptive Sicherheit, ausser bei Anwendungsfehlern und bei Arzneimittelinteraktionen

## ... meist jedoch hormonell verursacht



→ Die meisten KHK werden im 21/7 oder 24/4 Tage Schema verwendet. Die geplante Hormonpause induziert eine regelmässige Abbruchblutung, ähnlich zur Periode im endogenen Zyklus. Zusätzlich wirkt das Oestrogen stabilisierend aufs Endometrium – Blutungsstörungen sind bis auf den Neustart selten.



→ Die meisten Gestagenmethoden werden kontinuierlich verwendet, es besteht keine geplante Abbruchblutung. Jedes Blutungsmuster kann grundsätzlich auftreten: von Amenorrhoe bis starken Menometrorrhagien. Meist stecken dahinter sogenannte «Atrophieblutungen».

# Blutungsmuster unter Gestagen-Methoden

- Grundsätzlich ist unter jeder Gestagen-Methode jedes Blutungsmuster auch langfristig möglich, jedoch unterscheiden sich die Wahrscheinlichkeiten
- **Pillen:** Amenorrhoeerate nach 1 Jahr Anwendung ca. 20%, häufige/lange Blutungen treten bei 10-15% auf (Mansour D, 2008)
- **Implantat:** Amenorrhoeerate nach 1 Jahr 15-22%, aber ca 1/3 der Nutzerinnen geben auch noch nach 1 Jahr noch ein unangenehmes Blutungsmuster an, das Blutungsmuster ändert sich schon nach 3 Monaten Anwendung im Vergleich zu den anderen Gestagenmethoden kaum mehr (Lazorwitz A, 2019, Mansour D 2019)
- **Injektionen:** Amenorrhoeerate nach 1 Jahr von 50-60% sind beschrieben (Arias RD 2006)

# Blutungsmuster unter 52mg Levonorgestrel IUD

- Die «Mirena» ist zugelassen für die Therapie von idiopathischer Hypermenorrhoe aufgrund ihres vorteilhaften Blutungsprofils (Schreiber A 2018)

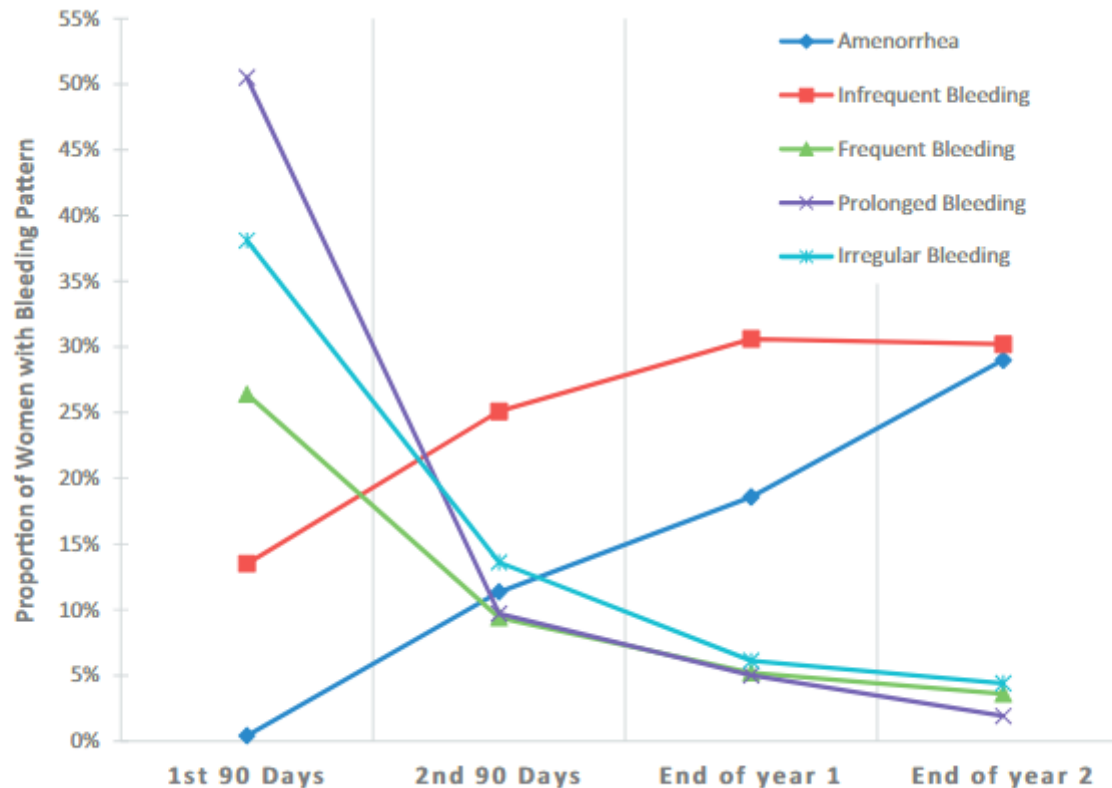
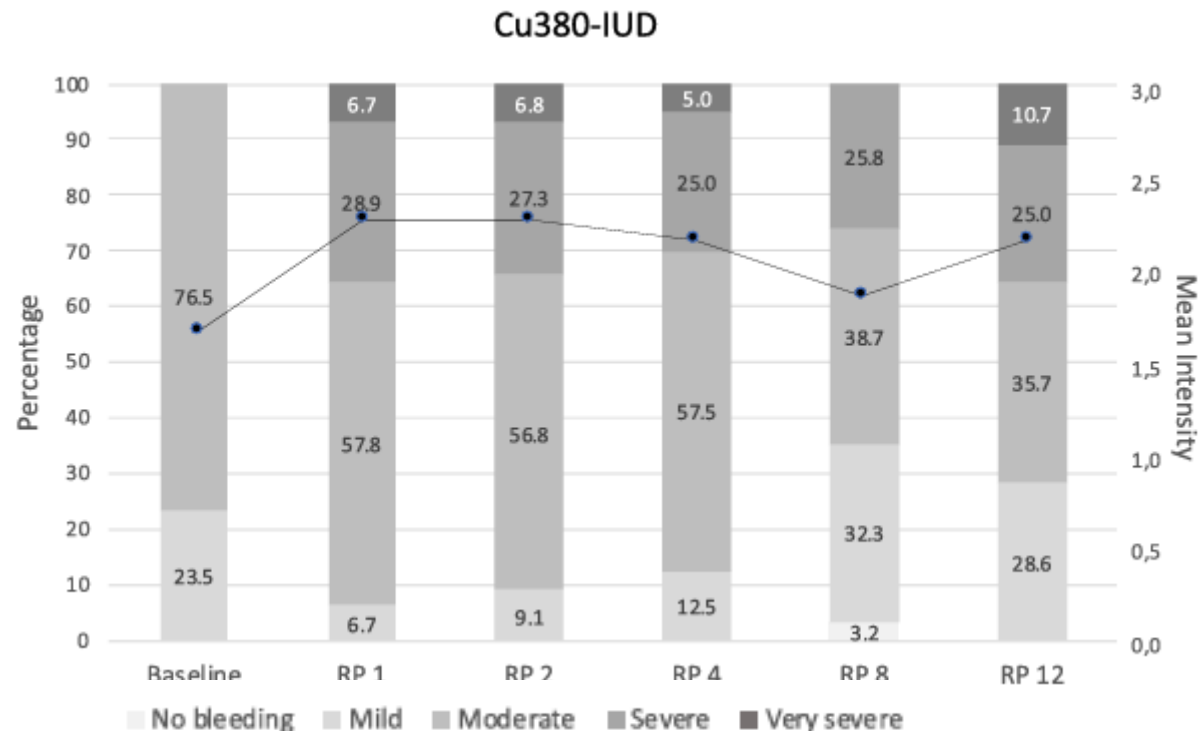


Figure 1. Amenorrhea, infrequent bleeding, frequent bleeding, prolonged bleeding and irregular bleeding rates over 2 years of levonorgestrel 52 mg use.

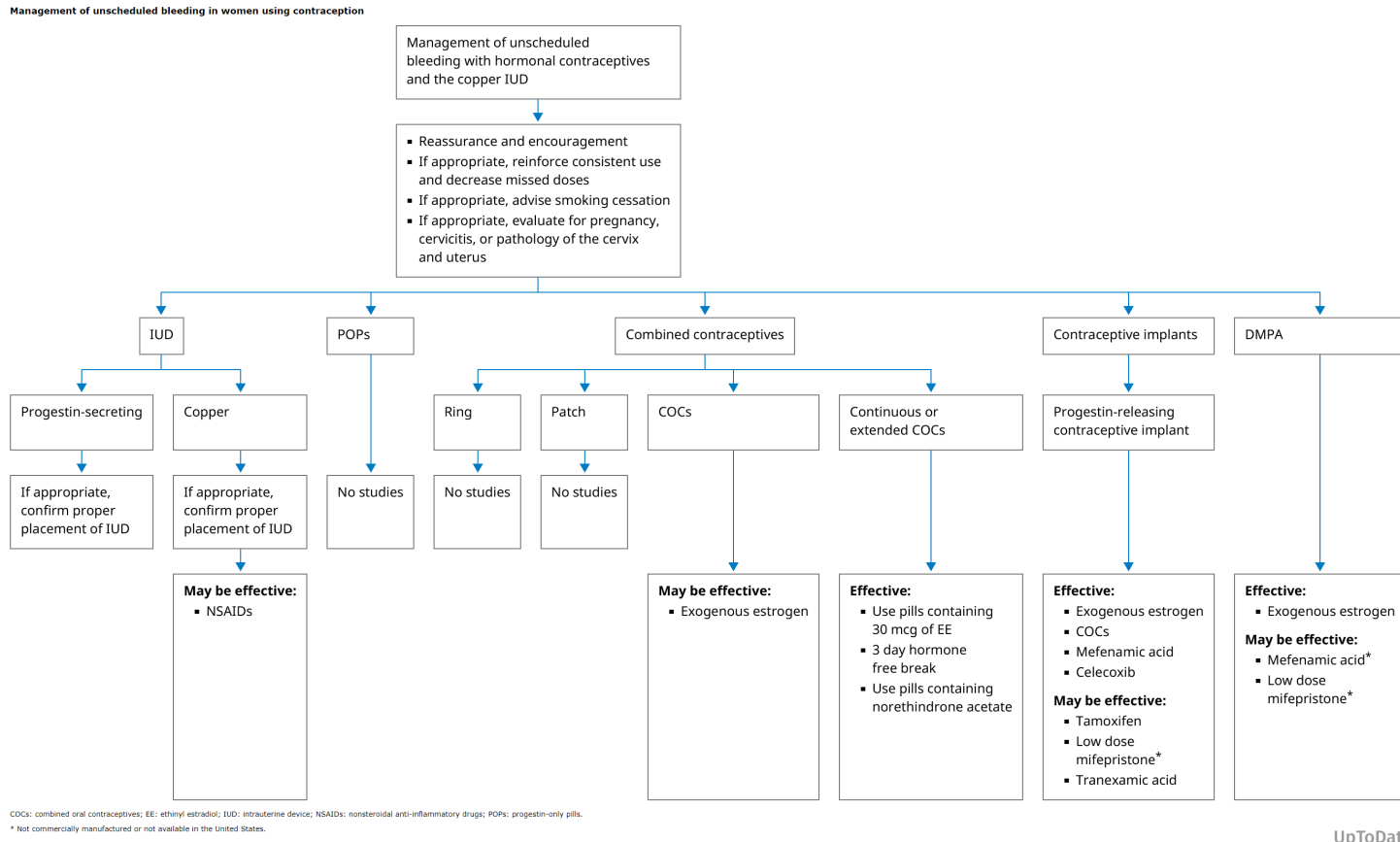
# Kupfer-IUD als Ursache für Blutungsstörungen

- Das Kupfer-IUD führt zu längeren, stärkeren und schmerzhafteren Periodenblutungen
- In prospektiver Studie von 50 Frauen unter Cu-IUD kam es zu einem signifikanten Abfall des Ferritins von Median 30ug/l auf Median 21ug/l (Perelló-Capó J 2023)



# Fall 2: Was tun?

- Die meisten Therapieoptionen sind wenig Evidenz-basiert, und helfen nur kurzfristig



- Wenn keine Besserung mit der längeren Anwendungsdauer eintritt, so bleibt nur der Wechsel der kontrazeptiven Methode

# Fall 3: Gewicht

- Ana (19) wünscht sich eine Abklärung, da sie in einem Jahr 4kg an Gewicht zugenommen hat. Letztes Jahr habe sie ihren ersten Freund kennen gelernt und zur Verhütung mit der kombinierten Pille gestartet.



# Cochrane Analyse: Gewicht und KHK

- Insgesamt ist nicht von einem klinisch relevanten Einfluss von KHK auf das Gewicht auszugehen
- Die meisten (auch einzelne Placebo-kontrollierte) Studien zeigten eine Gewichtszunahme oder auch eine Gewichtsabnahme von 1-2kg innert 12 Monaten
- Wenn verschiedene Gestagene verglichen wurden, waren die Outcomes in den verschiedenen Studien heterogen
- Die Qualität der Studien ist jedoch limitiert

# Cochrane Analyse: Gewicht und Gestagen-only

- Insgesamt geringere Datenlage als für KHK
- Kleine, heterogene Studien zu Gestagenpillen, Implantaten oder Hormon-IUDs zeigten manchmal leichte Unterschiede im Körperfettanteil aber meist keine Unterschiede im Körpergewicht.
- Wenn eine stärkere Gewichtszunahme unter Gestagenen detektiert wurde (mehrheitlich beim Implantat), dann <2kg in 2-3 Jahren

# Gewicht und DMPA Injektionen

- Eine einigermaßen konsistente Assoziation mit Gewichtszunahme konnte nur für die Injektionen mit Depot-Medroxyprogesteronacetat gezeigt werden

Intervention: DMPA 150 mg/mL  
Comparison: no hormonal contraceptive

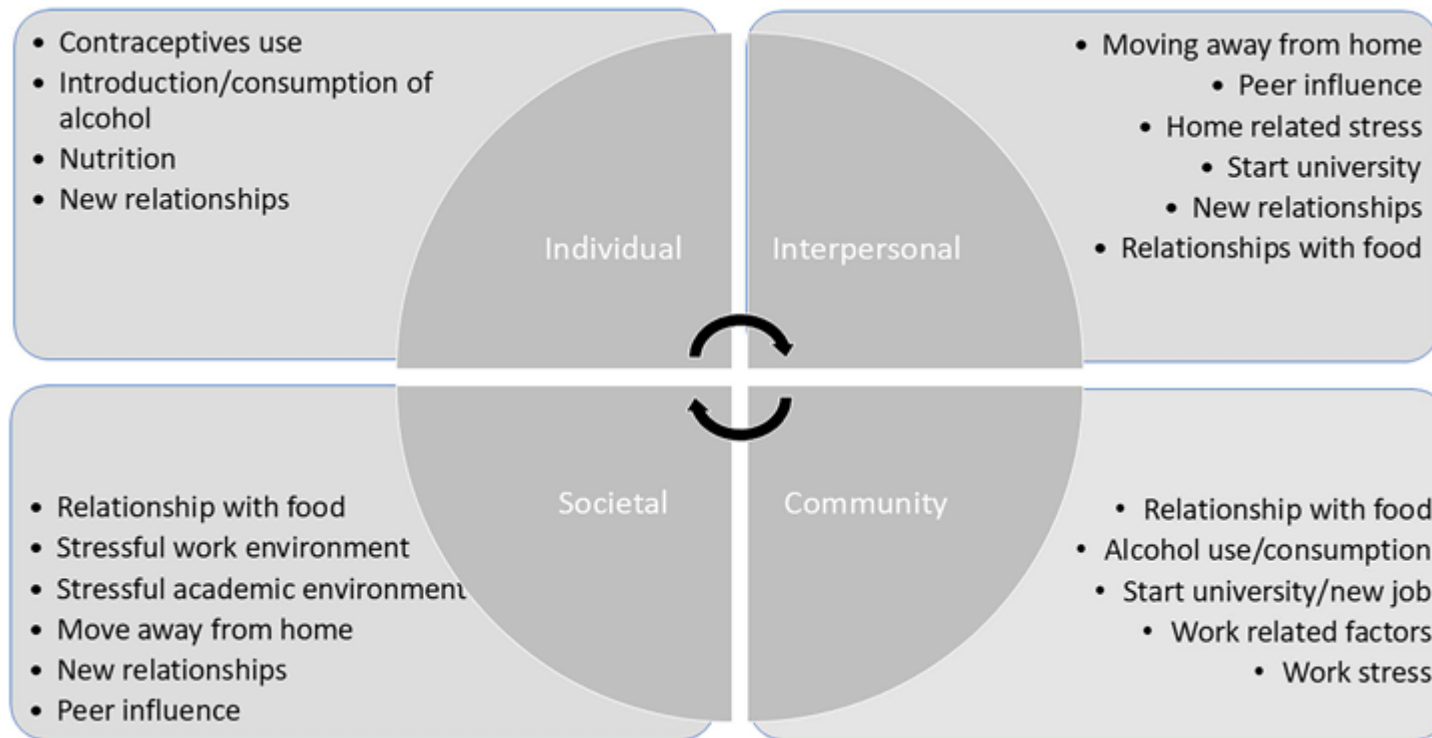
Outcomes	Relative effect (95% CI)	Participants (study)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Change in body fat (%) by 6 months; change in lean body mass (%) by 6 months	MD 11.00 (2.64 to 19.36); MD -4.00 (-6.93 to -1.07)	26 (Bonny 2009)	Low	DMPA + placebo vs no hormonal; adolescents 15 to 18 years old
Change in weight (kg): 1 year; 2 years; 3 years	MD 2.28 (1.79 to 2.77); MD 2.71 (2.12 to 3.30); MD 3.17 (2.51 to 3.83);	758 (Pantoja 2010)	Low	DMPA vs Cu IUC; women of child-bearing age
Change in weight (kg): 1 year; 4 years; 10 years	Reported adjusted mean ± SE (reported P): 1.3 ± 0.15 vs 0.2 ± 0.17 (P < 0.0001); 3.5 ± 0.23 vs 1.9 ± 0.23 (P < 0.0001); 6.6 ± 0.61 vs 4.9 ± 0.60 (P < 0.0350)	1277; 1165; 279 (Modesto 2015)	Low	DMPA vs Cu IUC; women 18 to 40 years old

CI: Confidence interval; MD = mean difference; SD = standard deviation; SE = standard error

- Warum dies sein könnte, ist unklar: Einfluss auf Metabolismus? Einfluss auf Appetit?
- Im Vergleich zu anderen Gestagenen wird vermutet, dass DMPA mit einem gewissen hypoöstrogenen Zustand einhergehen kann, was ebenfalls den Metabolismus beeinflussen könnte

# «Placebo»-Effekt?

- Die subjektive Wahrnehmung bzgl Gewichtszunahme korreliert in der Regel mit einer objektivierbaren realen Gewichtszunahme (Sensitivität 74.6% und Spezifität 84.4%) (Nault AM 2013)
- Aber: Das Gewicht ist multifaktoriell beeinflusst (Bass L 2025)



## Fall 3: Was tun?

- Wahrscheinlich hat die Gewichtszunahme keinen kausalen Zusammenhang mit dem Beginn der hormonellen Kontrazeption
- Adoleszenz oder auch Perimenopause sind anfällig für Gewichtszunahme



# Fall 4: Migräne

- Mia (27) berichtet von zunehmend häufigen Migräneattacken ohne Aura, wobei die schlimmste Episode jeweils in der Pillenpause eintritt. Die Migräne besteht seit der Jugend, die Häufung korreliert zeitlich mit dem Beginn der kombinierten Pille vor 10 Monaten.



# Hormone und Migräne

- Prävalenz der Migräne ca 15% weltweit, steigt in der Jugend stark an → bei Erwachsenen 3x mehr Frauen betroffen als Männer
- Von zyklusassoziierter Migräne berichten 0.8% bis 5.3% aller Frauen, mehrheitlich ohne Aura (Raffaelli B J Headache Pain 2023)
- Daher ist dieses Krankheitsbild nun im ICHD zu finden
  - rein menstruelle Migräne: Tage  $1 \pm 2$  (d. h. Tag  $-2$  bis  $+3$ ) der Menstruation
  - Menstruationsassoziierte Migräne: zusätzlich aber auch zu anderen Zeiten des Zyklus

## Estrogen-withdrawal migraine

### II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration

BRIAN W. SOMERVILLE, M.D., F.R.A.C.P., M.R.C.P.

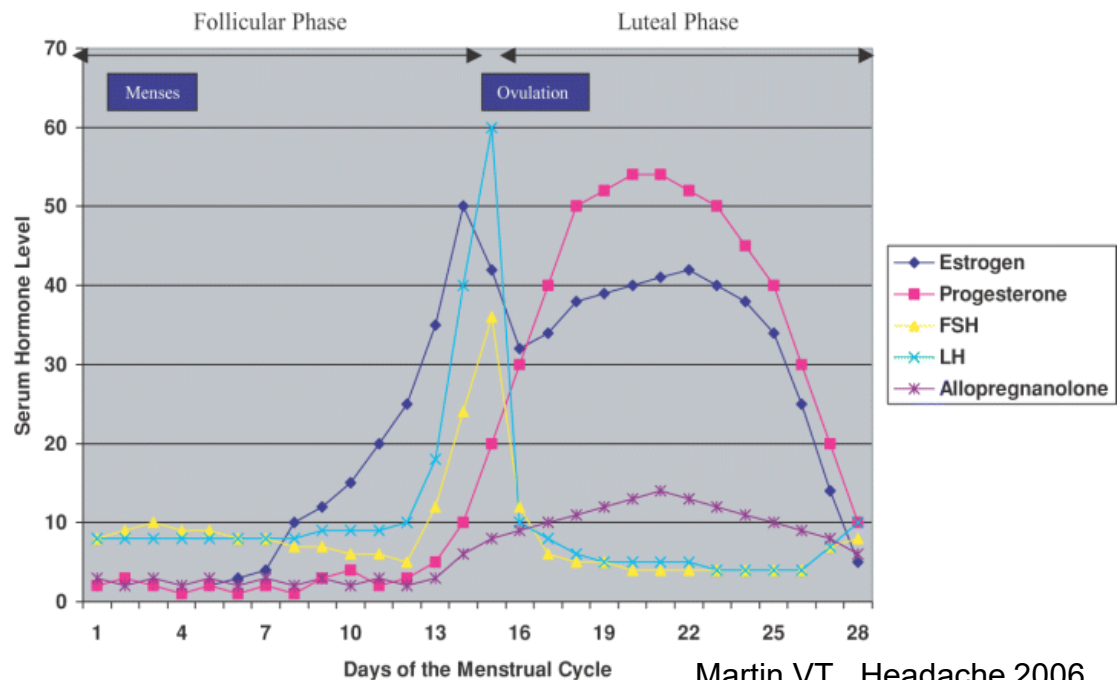
The previous paper describes an attempt to prevent estrogen-withdrawal (menstrual) migraine by giving oral estrogen supplements during the premenstrual phase. As this method proved unsuccessful, a further attempt was made to prevent recurrent menstrual migraine by the insertion of an estradiol implant. It was hoped that the implant would suppress the menstrual cycle, with its regular fluctuations in estrogen secretion, and replace it with a more constant plasma level of estradiol. In this way it was hoped to eliminate attacks of migraine associated with menstruation. Since constant exposure to relatively high levels of estrogen would be expected to cause irregular uterine bleeding, it was further intended to see whether this form of menstrual disturbance could be regulated without causing headache by the periodic administration of progesterone.

**Methods.** Four women, each subject to one predictable attack of migraine around the time of menstruation, took part in this study. The migrainous episodes conformed to the description given above. One further woman was

included who had previously suffered from menstrual migraine, but whose headaches had become irregular following a total hysterectomy and bilateral ovariectomy 2 years previously. During the early follicular phase, one fused implant of estradiol, 100 mg (*Organon*), was inserted deep in the gluteal region. During subsequent weeks the occurrence of uterine bleeding and/or attacks of migraine was recorded. Blood samples were taken as frequently as practicable, and plasma levels of progesterone and estradiol were determined as described above. This was done to establish that ovulation had been suppressed effectively, and to monitor the level of estradiol in plasma induced by the implant.

To examine the feasibility of administering progesterone to regularize bleeding in these women, progesterone in oil (*Proluton*®, Schering A.G. Berlin), 25 to 50 mg, was administered daily by intramuscular injection for 3 to 5 days, starting several weeks after the implant had been shown to be suppressing ovulation satisfactorily. In addition to regularizing bleeding, it was felt that it would be of interest to see whether either the administration of progesterone or its subsequent withdrawal against a high estrogen background would result in migraine. During the period of progesterone administration, daily blood sampling was carried out.

**Results.** The effect of the estradiol implant on migraine and on the menstrual cycle in those women who had been menstruating regularly before the treatment is shown in figures 1 to 4, while figure 5 shows the effect on the



Martin VT , Headache 2006

From the Division of Neurology, School of Medicine, and the School of Obstetrics and Gynaecology, University of New South Wales, Australia. This work was supported by the J.T. Tweddle Grant of the Royal Australasian College of Physicians and by the National Health and Medical Research Council of Australia. Received for publication August 22, 1974. Reprint requests should be addressed to Dr. Somerville, Honorary Associate Physician, Prince Henry Hospital, Little Bay, N.S.W. 2036, Australia.

# Hormonelle Therapieoptionen?

- Die Datenlage zu hormonellen Kontrazeptiva ist gering. Grundsätzlich konnte in kleinen Studien für kombinierte und für orale Gestagen-only Präparate eine Reduktion der Migräne-Attacken gezeigt werden:

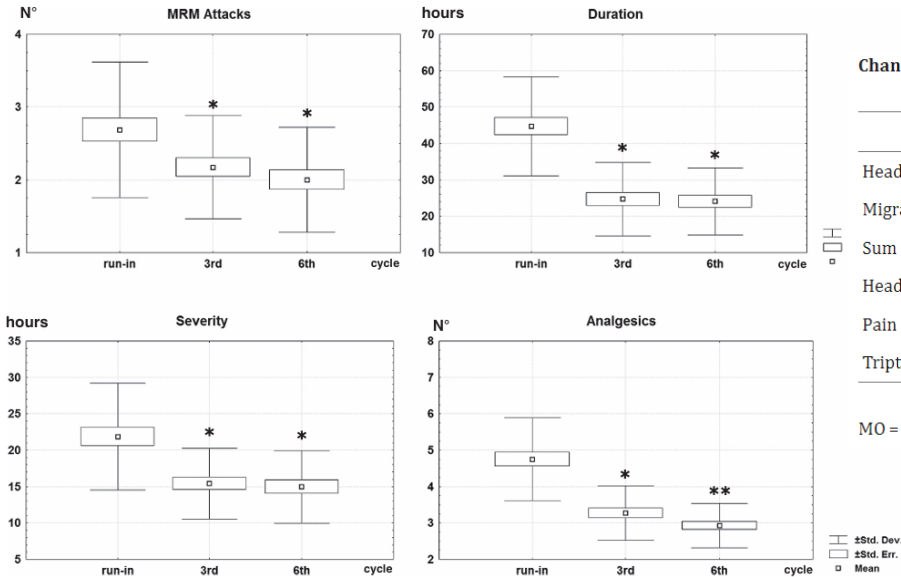


Fig. 1. Course of MRM throughout the study period in women assuming a contraceptive pill containing E2V/DNG (please note: 32 women at baseline; 29 women at the third cycle; 28 women at the sixth cycle). \*p<.001 vs baseline; \*\*p<.001 vs the third cycle.

Changes in migraine and headache frequency during use of the progestin-only pill desogestrel 75 µg, comparison between MO (n=32)

	MO Mean (SD) baseline	MA Mean (SD) baseline	MO Mean (SD) TP 2	MA Mean (SD) TP 2	p-value MO
Headache days/month	4.1 (4.3)	3.8 (5.2)	3.4 (4.6)	1.9 (2.0)	0.06
Migraine days/month	5.4 (4.1)	6.8 (4.8)	3.2 (3.8)	4.6 (4.3)	0.007
Sum headache and migraine/month	9.5 (5.6)	8.8 (3.6)	6.6 (4.4)	6.6 (4.4)	<0.001
Headache intensity/month	16.0 (8.3)	14.4 (5.4)	11.4(8.4)	8.5 (6.4)	<0.001
Pain medication	6.2 (3.6)	9.8 (9.5)	4.7 (3.6)	5.8 (4.8)	0.03
Triptan use in 3 months	11.9 (11.8)	13.1 (22.2)	8.4 (10.7)	6.2 (8.6)	0.005

MO = migraine without aura, MA = Migraine with aura, baseline : days 1-90 before treatment; TP 2: days 91-180 of treatment.

Merki GS, J Headache Pain 2015: Einfluss von POP bei knapp 30 Migränikerinnen

Nappi RE, Contraception 2013: Einfluss von COC bei knapp 30 Migränikerinnen

- Expert opinion: Ziel ist die Reduktion von hormonellen Fluktuationen mit Oestrogen-freien oder niedrigdosiert Oestrogen-haltigen, ovulationssupprimierenden Präparaten, möglichst kontinuierlich (z.B. Langzyklus) (consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH) 2018)

# Kontraindikationen für hormonelle Kontrazeption

- Bei Migräne mit Aura gelten KHK als absolut kontraindiziert bei 15fach erhöhtem Risiko für ischämischen Stroke
  - CAVE: alte Daten mit häufig noch Verwendung von 50mcg Ethinylestradiol, meist retrospektiv
- Die Migräne ohne Aura gilt nur als relative Kontraindikation für KHK

Absolute risk of ischemic stroke in women aged 20 to 44 years in relation to the use of hormonal contraception and migraine status

	No migraine	Migraine with aura	Migraine without aura
Without hormonal contraception	2.5/100,000	5.9/100,000	4.0/100,000
With hormonal contraception	6.3/100,000	36.9/100,000	25.4/100,000

Consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC), J Headache Pain 2017

## Fall 4: Was tun?

- KHK ist signifikant assoziiert mit einer Migräne (OR 1.4) aber auch nicht migrainösen Kopfschmerzen (OR 1.2) (Vetvik KG, Lancet 2017)
- Wenn unter der KHK eine Migräne oder Aura neu auftritt oder sich signifikant verschlechtert → Im Zweifelsfall KHK absetzen! Und auf Oestrogen-freie, idealerweise ovulationssupprimierende Methode wechseln.



# Fall 5: Thromboembolierisiko

- Anita (45) erlitt kürzlich eine unprovoked Beinvenenthrombose. Ihre Gerinnungsabklärung fiel unauffällig aus. Sie berichtet, ihre 20-jährige Tochter nehme zur Verhütung eine kombinierte Pille ein. Ist dies ein Problem?



# Oestrogenabhängiges Thromboembolierisiko

- Die Korrelation von venösen Thromboembolien (VTE) mit Sexualhormonen, insbesondere Oestrogenen, ist klar erwiesen
- Oestrogene induzieren die Produktion von Gerinnungsfaktoren in der Leber
- Da das synthetische Ethinylestradiol nur langsam metabolisiert wird, durchläuft dieses vielfach die Leber und so potenziert sich auch der Effekt auf das Gerinnungssystem (Skeith L 2026)
- Insbesondere die KHK sind daher mit einem signifikant höheren VTE-Risiko assoziiert
- Da das natürliche Estradiol und Estetrol deutlich schneller abgebaut werden, ist der Effekt auf die Leber dort geringer. Klinische Daten zum VTE-Risiko der neueren Pillen sind aber noch knapp. (Douxflis J 2024)
- Bei reinen Gestagen-Methoden ist dagegen nicht von einem relevant erhöhten Risiko auszugehen
- Einzig bei den Injektionen mit DMPA ist die Datenlage umstritten, einige Studien zeigen ein bis zu 4-fach erhöhtes VTE-Risiko von 4-5-fach, andere Studien zeigten keine Risiko-Erhöhung (Tepper NK 2025)
- Das absolute Risiko für eine VTE ist mit oder ohne hormonelle Kontrazeption gering!

# VTE-Risiko in Zahlen

Variable	Absolutes Risiko
Ohne Hormone (15-34 J)	1-2 / 10'000 Frauenjahre
Ohne Hormone (35-44 J)	3-5 / 10'000 Frauenjahre
Schwangerschaft	8-20 / 10'000 Frauenjahre
Wochenbett	20-30 / 10'000 Frauenjahre
Risikoerhöhung durch	
Adipositas	2-5 -fach
Prothrombin-Mutation/Faktor V Leiden	2-5 -fach
Protein C/S Mangel	5-7 -fach
Antithrombin Mangel	16 -fach
Nikotin	1.4 -fach

Q: Expertenbrief No. 79 SGGG / uptodate

# VTE-Risiko aufgrund KHK

- Das VTE Risiko steigt stark mit jeder Neuanwendung und auch mit jedem Wechsel einer KHK zunächst am stärksten an und sinkt dann innert einem Jahr (Khialani D 2024)
- Das Risiko ist abhängig von der Ethinylestradiol-Dosierung, wobei aktuell praktisch nur noch mikrodosierte Pillen (20-30 Mikrogramm EE) auf dem Markt sind
- Das Risiko ist abhängig von der Gestagenkomponente:
  - Als Pille mit dem niedrigsten Risiko gilt EE / Levonorgestrel
  - Antiandrogene Gestagenkomponenten wie Cyproteronacetat sind mit einem höheren Risiko assoziiert
- Der kombinierte Patch und Vaginalring fallen ebenso in den höheren Risikobereich, wohl wegen den stabileren und so letztlich höheren Hormonspiegeln
- Grundsätzlich gilt aber für alle KHKs die gleichen Kontraindikationen; Optionen mit niedrigerem Risiko sollten aber bevorzugt werden

**Table 2| Exposure time, number of events of venous thromboembolism, crude incidence per 10 000 user years, and adjusted relative risk of venous thromboembolism in current users of different oral contraceptives and hormone releasing intrauterine device with non-users as reference group**

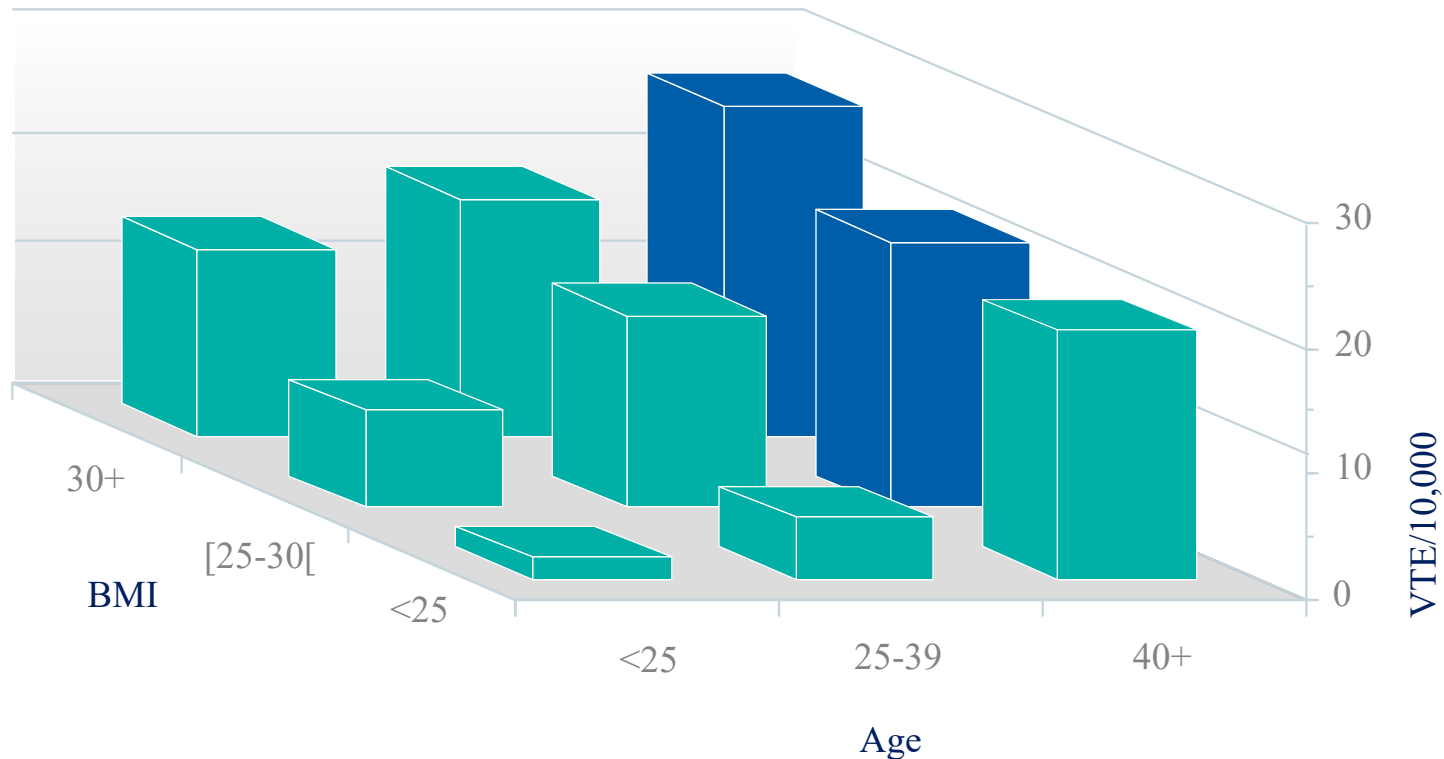
Group	Women years	No of events*	Crude incidence per 10 000 user years*	Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1812	3.7	1 (reference)
Progestogen with 50 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	6848	11	16.1	5.66 (3.12 to 10.3)
Levonorgestrel	23 691	31	13.1	3.54 (2.48 to 5.05)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	27 355	10	3.7	1.57 (0.84 to 2.92)
Phasic levonorgestrel	105 970	89	8.4	2.28 (1.85 to 2.83)
Levonorgestrel combined	104 251	78	7.5	2.19 (1.74 to 2.75)
Norgestimate	267 664	165	6.2	2.56 (2.18 to 3.01)
Desogestrel	170 249	201	11.8	4.21 (3.63 to 4.87)
Gestodene	668 355	738	11.0	4.23 (3.87 to 4.63)
Drospirenone	286 859	266	9.3	4.47 (3.91 to 5.11)
Cyproterone	120 934	109	9.0	4.10 (3.37 to 4.99)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:				
Desogestrel	470 982	322	6.8	3.26 (2.88 to 3.69)
Gestodene	472 118	321	6.8	3.50 (3.09 to 3.97)
Drospirenone	23 055	23	10.0	4.84 (3.19 to 7.33)
Progestogen only:				
Norethisterone	44 168	9	2.0	0.56 (0.29 to 1.07)
Desogestrel	29 187	6	2.1	0.64 (0.29 to 1.42)
Levonorgestrel releasing intrauterine device	155 149	55	3.5	0.83 (0.63 to 1.08)

\*Events are venous thromboembolisms.

†Adjusted for age, year, and level of education.

# Kumulation von Risikofaktoren

- Mehrere Risikofaktoren führen meist zu einem exponentiell höheren Risiko
- Daher gilt allgemein: 2 relative Kontraindikationen = absolute Kontraindikation



Dinger, EURAS Study , Risk estimates based on 115 VTEs in 116,708 WY of exposure

# Kontraindikationen

## Absolute

- Gerinnungsstörung mit erhöhter Thromboseneigung (Hinweis FA)
- Status nach Thrombose, Herzinfarkt, zerebralem Insult
- Migräne mit Aura
- Rauchen > 35 Jahre
- Diabetes mit Komplikationen
- Lupus erythematodes
- Ausgeprägte Fettstoffwechselstörungen
- Akute Hepato – und Cholezystopathien
- Hormonabhängige maligne Tumoren
- Mehrere relative Kontraindikationen

## Relative

- Hypertonie
- Positive Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse, über 2 Generationen (eher sogar absolute Kontraindikation...)
- Adipositas
- Rauchen
- Migräne ohne Aura
- Alter > 35 Jahre
- Diabetes
- Stillzeit (Reduktion der Milchmenge)
- Hyperlipidämie
- Porphyrrie

# Für die Beratung hilfreich: Medical Eligibility Criteria

- WHO, UK und US Version mehrheitlich identisch

## MEC Kategorien:

- 1: keine Einschränkungen
- 2: Vorteile überwiegen Risiken
- 3: Risiken überwiegen Vorteile
- 4: absolute Kontraindikation

(additiver Effekt: z.B. 2+2 = 3, 2+3 = 4)

- Dies sind nur grobe (für die weltweite Anwendung konzipierte) Leitlinien, eine individualisierte Beurteilung ist immer notwendig und Abweichungen von den MECs sind möglich

Condition <sup>a</sup> recommendations reviewed for the MEC sixth edition, <sup>b</sup> additional comments after this table	MEC Category I = initiation, C = continuation			
	COC	P	CVR	CIC
COC = combined oral contraceptive, P = combined hormonal contraceptive, CVR = combined contraceptive vaginal ring, CIC = combined injectable contraceptive				

### Deep vein thrombosis

#### (DVT)/pulmonary embolism (PE)<sup>b</sup>

a) History of DVT/PE	4	4	4	4
b) Acute DVT/PE	4	4	4	4
c) DVT/PE and established on anticoagulant therapy	4	4	4	4
d) Family history (first-degree relatives)	2	2	2	2

# Fall 5: Thromboembolierisiko

- Eine individualisierte Beratung / Abwägung ist bei der Tochter empfohlen
- Weitere (relative und absolute) Kontraindikation müssen eruiert werden
- Eine Gerinnungsabklärung ist nicht empfohlen (grundsätzlich nicht vor Beginn mit einer KHK gemäss diversen Guidelines) (Connors JM 2017, ACOG Practice Bulletin 2019, Skeith L 2026)
- Im Zweifels fall sollte grosszügig ein Wechsel auf eine Oestrogen-freie Alternative diskutiert werden



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

