



Leser von APOTHEKE + MARKETING können hier **Fortbildungspunkte** sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten.

Die Fortbildung für Apotheker wurde am 01.10.2018 unter der Veranstaltungsnummer BAK/FB/2018/302-4 durch die Bundesapothekerkammer akkreditiert. Die Akkreditierung ist gültig vom 28.05.2019 bis 27.05.2020.

Hormonelle Kontrazeption in Risiko- und Spezialsituationen

Zertifizierte Fortbildung

von PD Dr. S. Segerer

Hintergrund

Hormonelle Kontrazeptiva werden täglich von Millionen Frauen eingenommen oder appliziert. Die ersten Präparate wurden Anfang der 1960er-Jahre eingeführt – in den USA 1960 Enovid®, in Deutschland 1961 Anovlar®. In den vergangenen Jahren gab es eine Vielzahl von Entwicklungen in Bezug auf Zusammensetzung, Applikationsform und Einnahmeschemata. Ziel war dabei neben einer hohen kontrazeptiven Sicherheit, das Nebenwirkungsprofil der hormonellen Kontrazeptiva so weit wie möglich zu minimieren. Dennoch gibt es bislang nicht „die Pille für alle“, da mögliche Vorerkrankungen der Patientinnen den Einsatz bestimmter Präparate aufgrund zu hoher Begleitrisiken verbieten.

Im Folgenden soll daher auf Risiko- und Spezialsituationen eingegangen werden, die einen differenzierten Einsatz von Kontrazeptiva und eine individuelle Auswahl des geeignetsten Präparats bzw. der geeignetsten Methode notwendig machen.

Venöse Thrombembolien

Eine Phlebothrombose ist eine intravitale, intravasale und lokalisierte Gerinnung von Blutbestandteilen, die hauptsächlich in der V. femoralis (50 %) der V. poplitea (20 %), den Unterschenkelvenen (20 %) oder der V. iliaca (10 %) auftritt. Die Inzidenz venöser Thrombembolien (VTE) hat in den letzten Jahren zugenommen und beträgt bei Frauen im reproduktiven Alter 4–5 pro

10 000 Frauenjahre [1]. Die Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (COC) ist mit einer Verdopplung des VTE-Risikos assoziiert (9–10 pro 10 000 Frauenjahre; [2]). Das höchste Risiko besteht in den ersten Monaten nach Start der Einnahme oder auch bei einem Wechsel mit mehr als vierwöchiger Einnahmepause [3]. Untersuchungen, ob auch die Applikationsform einen Einfluss auf die Thrombosewahrscheinlichkeit hat, ergaben, dass das Risiko auch bei transdermalen und vaginaler Applikation erhöht ist [4]. Zunächst wurde die Östrogenkomponente (Ethinylöstradiol) als entscheidender Risikofaktor identifiziert [5]. Erste Untersuchungen zu den neuen Östrogenkomponenten mit Östradiol- und Östradiolvalerat (EV) wiesen eine geringere Aktivierung von Gerinnungsfaktoren nach [6]. Ob auch tatsächlich ein geringeres VTE-Risiko unter diesen Präparaten besteht, wurde erstmalig in der International Active Surveillance Study „Safety of Contraceptives: Role of Estrogens“ untersucht [7]. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden Neuanwenderinnen von EV und Dienogest (DNG) mit Neuanwenderinnen anderer COC hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und VTE untersucht. Von den 50 203 Neuanwenderinnen (davon 20,3 % EV/DNG, 79,7 % andere COC) entwickelten 76 eine VTE: 9 Fälle in der Gruppe der EV/DNG-Anwenderinnen (entsprechend 7,2 VTE pro 10 000 Frauenjahre) und 58 Fälle in der COC-Gruppe (entsprechend 9,1 VTE pro 10 000 Frauenjahre). Die Inzidenzrate bei Frauen, die keine Hormonpräparate einnahmen, war deutlich niedriger (9 Fälle entsprechend 3,5 pro 10 000 Frauenjahre). Nach Adjustierung der Risiken für Alter, Body-Mass-Index (BMI), VTE-Familienanamnese und Einnahmedauer konnte für EV/DNG eine Hazard Ratio (HR) von 0,5 (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,4–0,98) nachgewiesen werden. Somit wurde das Signifikanzniveau nur knapp erreicht. Interessant wird die endgültige Auswertung der Daten nach Einschluss der US-Patientinnen sein.

Die Abhängigkeit des VTE-Risikos von der Gestagenkomponente wird ebenfalls seit mehreren Jahren kontrovers diskutiert [8]. Direkte gerinnungssteigernde Effekte der Gestagene konnten dabei bislang nicht

Tab.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose (Modifiziert nach [1])

Risikofaktor	Inzidenz/Effekt auf Thromboserisiko
Alter	
- Reproduktives Alter	Inzidenz: 4–5/10 000 pro Jahr
- >60 Jahre	Inzidenz: 1/100 pro Jahr
Schwangerschaft	Inzidenz: 29/10 000 pro Jahr
Wochenbett	Inzidenz: 300–400/10 000 pro Jahr
Venöse Thrombembolie in der Anamnese	Basisrisiko bis zu 30-fach gesteigert
Thrombophilie	Basisrisiko gesteigert:
- APC-Resistenz/Faktor-V-Leiden-Mutation	Homozygot bis zu 80-fach; heterozygot bis zu 8-fach
- Prothrombinmutation	Homozygot bis zu 50-fach; heterozygot bis zu 3-fach
- Protein-C-/Protein-S-Mangel	Heterozygot etwa 10-fach
- Antithrombinmangel	Heterozygot >10-fach
Adipositas	Basisrisiko 2- bis 3-fach gesteigert
Rauchen	Potenziert das Risiko für arterielle und venöse Thrombosen
Immobilisation	Bis zu 20-fach

nachgewiesen werden. Möglicherweise reduzieren jedoch bestimmte Gestagene das durch Ethinylöstradiol gesteigerte VTE-Risiko mehr als andere, was zu einem geringeren VTE-Risiko führt [9]. Eine neue Metaanalyse zur Rolle der Gestagenkomponente in Bezug auf das VTE-Risiko ergab, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (CHC; mit einem Ethinylöstradiolanteil <50 µg), die Cyproteronacetat, Desogestrel, DNG, Drospirenon oder Gestoden enthalten, im Vergleich zu Levonorgestrel(LNG)-haltigen Präparaten mit einem höheren Risiko („pooled risk ratios“ 1,5–2,0) assoziiert sind [10]. Da die absoluten Unterschiede zwischen den einzelnen Gestagentypen jedoch gering sind, sieht weder die Weltgesundheitsorganisation (WHO) noch die Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) derzeit eine Notwendigkeit, die Wahl des kombinierten hormonellen Kontrazeptivums abhängig vom Gestagentyp zu machen [11].

Mit zunehmendem Alter nimmt das VTE-Risiko zu. Weitere wichtige prädisponierende Faktoren (Tab. 1) für das Auftreten von Thrombosen sind das gleichzeitige Bestehen einer Adipositas, Immobilisation und Nikotinkonsum. Eine genetisch bedingte Thrombophilie steigert das VTE-Risiko ebenfalls (Effekt auf Thromboserisiko s. Tab. 1). Unter Einnahme von COC konnte eine zusätzliche Steigerung dieses Risikos beobachtet werden [12].

Tab. 2 Klassifikation der Risiken bei Anwendung einer kontrazeptiven Methode nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [14].

Kategorie 1	Uneingeschränkte Anwendung
Kategorie 2	Der Nutzen ist im Allgemeinen größer als die theoretischen und nachgewiesenen Risiken.
Kategorie 3	Die theoretischen und nachgewiesenen Risiken sind im Allgemeinen größer als der Nutzen (relative Kontraindikation).
Kategorie 4	Inakzeptable Gesundheitsrisiken (absolute Kontraindikation)

Bei einer Thrombose oder Embolie in der Vorgeschichte sollen nach Empfehlung der WHO keine CHC eingesetzt werden (Kategorie 4, Tab. 2; http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/mec-wheel-5th/en/), ebenso bei nachgewiesener Thrombophilie (Kategorie 4) und bei Zustand nach Thrombose oder Embolie und laufender Antikoagulation (Kategorie 4). Allerdings stellen neue Daten diese Empfehlung infrage [13]. So wurde in einer Post-hoc-Analyse zum Risiko thromboembolischer Komplikationen bei Hormongabe unter Rivaroxaban oder Warfarin kein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko nachgewiesen [13]. Vor Verordnung von CHC sollte eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese durchgeführt werden, um ein mögliches Risikokollektiv zu identifizieren. Ein generelles Thrombophiliescreening vor Start einer hormonellen Kontrazeption ist nicht indiziert. Auch schließt ein negatives Ergebnis im Rahmen eines Thrombophiliescreenings eine Gerinnungsstörung nicht vollständig aus.

Methode der Wahl bei VTE in der Eigenanamnese oder Nachweis einer Thrombophilie sind Intrauterin-pessare (IUP; Kategorie 1); der Einsatz reiner Gestagenpräparate ist grundsätzlich ebenfalls möglich (Kategorie 2). Nur für Depotmedroxyprogesteronacetat (Depot-MPA) konnte ein erhöhtes VTE-Risiko nachgewiesen werden [15].

Arterieller Gefäßverschluss

Arterielle Gefäßverschlüsse bei Frauen im reproduktiven Alter sind selten [16]. Unter Einnahme von CHC beträgt das Risiko eines Myokardinfarkts 0,1 pro 10 000 Frauenjahre, das Risiko eines ischämischen Insults 1 pro 10 000 Frauenjahre [17]. Auch hier sind potenzierende Risikofaktoren Nikotinkonsum, ein Alter >35 Jahre, Dyslipidämien und ein arterieller Hypertonus. So konnte ein vierfach gesteigertes Myokardinfarktrisiko bei starken Raucherinnen beobachtet werden [18]. Die WHO empfiehlt daher, bei starken Raucherinnen (>15 Zigaretten/Tag) in einem Alter >35 Jahre auf den Einsatz von CHC zu verzichten (Kategorie 4). Besteht ein zumindest mittelschwerer, nicht eingestellter Hypertonus (systolisch ≥ 160 mmHg, diastolisch ≥ 100 mmHg),

sollte ebenfalls auf den Einsatz von CHC verzichtet werden (Kategorie 4), da ein gesteigertes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt, Apoplex und die periphere arterielle Verschlusskrankheit besteht. Selbst bei einem eingestellten Hypertonus sollten nur in Ausnahmefällen CHC eingesetzt werden (Kategorie 3), da Frauen mit arteriellem Hypertonus unter CHC ein höheres Risiko für Myokardinfarkt, Apoplex und periphere arterielle Verschlusskrankheit haben als Frauen, die keine CHC einnehmen [14, 19, 20].

Liegen multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren vor (höheres Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Dyslipidämien), sollte auf reine Gestagenpräparate zurückgegriffen werden – mit Ausnahme der Depotform von Medroxyprogesteronacetat (MPA). Grund ist eine ungünstige Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch Depot-MPA [21].

Im Falle eines Myokardinfarkts oder eines ischämischen Insults in der Vorgeschichte ist der Einsatz von CHC absolut kontraindiziert (Kategorie 4). Der Einsatz reiner Gestagenpräparate mit Ausnahme von Depot-MPA ist möglich, allerdings sollte hier eine kritische Reevaluation im Verlauf erfolgen (Einleitung: Kategorie 2; Fortführung: Kategorie 3).

Adipositas

Eine Adipositas liegt vor, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht einer Frau 30 % übersteigt. Mithilfe des BMI kann indirekt die Fettmasse abgeschätzt werden. Bei einem BMI von ≥ 30 – $34,9$ kg/m² liegt eine Adipositas ersten Grades, bei einem BMI von 35,0 bis 39,9 kg/m² eine Adipositas zweiten Grades und bei einem BMI ≥ 40 kg/m² eine Adipositas dritten Grades vor. In den letzten Jahren konnte eine signifikante Zunahme der Adipositas bei Frauen im reproduktiven Alter nachgewiesen werden (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland [DEGS] des Robert Koch-Instituts [22]). Somit stellt die Adipositas auch ein wachsendes Problem für den Gynäkologen in der Praxis dar.

In Bezug auf die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva ist zu beachten, dass ein zwischen fünf- und achtfach erhöhtes VTE-Risiko adipöser Frauen unter CHC im

Tab.3 Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Kontrazeption bei Patientinnen mit Diabetes mellitus (Kategorien 1–4 entsprechend Tab. 2). (Nach [14])

	CHC	Orale Gestagenmonopräparate	Depotform von Medroxyprogesteronacetat	Gestagenimplantat	IUS	IUP
Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte	1	1	1	1		1
Ohne vaskuläre Komplikationen						
– Insulinunabhängig	2	2	2	2		2
– Insulinabhängig	2	2	2	2		2
Mit Nephropathie/ Retinopathie/ Neuropathie	3/4	2	3	2		2
Seit >20 Jahren	3/4	2	3	2		2

CHC Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva; IUP Intrauterinpeessar; IUS Intrauterinsystem

Vergleich zu adipösen Frauen ohne CHC besteht [23]. Im Vergleich zu normalgewichtigen Nichtanwenderinnen steigt das VTE-Risiko ca. zehnfach. Hinsichtlich eines erhöhten Myokardinfarkt- und Apoplexrisikos adipöser Patientinnen unter CHC sind die Studienergebnisse teilweise widersprüchlich. So war das Risiko in manchen Arbeiten unverändert, in anderen dagegen signifikant erhöht, wobei es mit zunehmendem BMI anstieg. Nach Angaben der WHO ist der Einsatz von CHC bei Patientinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² grundsätzlich möglich (Kategorie 2). Allerdings wird auch hier auf das erhöhte VTE-Risiko adipöser Patientinnen hingewiesen. Das absolute Risiko ansonsten gesunder Frauen im reproduktiven Alter wird jedoch als gering eingeschätzt. Da allerdings bei adipösen Frauen nicht selten Begleitrisiken bestehen (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie), muss häufig doch auf reine Gestagenpräparate zurückgegriffen werden, deren Einsatz bei adipösen Patientinnen allerdings mit Blutungsstörungen einhergehen kann. Möglich in diesem Falle wäre daher die Einlage eines Intrauterin-systems (IUS).

Ob die Effektivität von CHC bei Frauen mit erhöhtem BMI bzw. Körpergewicht eingeschränkt ist, wurde in den einzelnen Studien kontrovers diskutiert [24, 25, 26, 27, 28, 29]. Frühere Beobachtungsstudien zeigten bei adipösen Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen eine höhere Rate an ungewollten Schwangerschaften trotz Einnahme hormoneller Kontrazeptiva [27]. Auch die Daten der Phase-III-Studie zum Evra®-Pflaster wiesen auf eine höhere Schwangerschaftsrate bei Frauen >90 kg hin [24]. Im sogenannten Choice Project, einer prospektiven Kohortenstudie mit 7486

Frauen, wurden übergewichtige (BMI 25–30 kg/m²) und adipöse Frauen (BMI >30 kg/m²) mit normalgewichtigen in Bezug auf die Effektivität von OC, Pflaster und NuvaRing® verglichen [30]. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Allerdings sind die Daten für die Adipositas zweiten oder dritten Grades widersprüchlich, sodass in diesem Fall der Hinweis auf eine eventuell höhere Versagerquote sinnvoll ist. Sichere Alternativen sind auch hier ein IUS und IUP.

Die Effektivität hormoneller Notfallkontrazeptiva bei adipösen Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen wurde 2016 in einem systematischen Review untersucht [31]. In zwei der drei eingeschlossenen Studien zur Wirksamkeit von LNG konnte eine Steigerung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei adipösen Anwenderinnen (BMI >30 kg/m²; Odds Ratio [OR] 4,41; 95 %-KI 2,05–9,44) bzw. bei einem Körpergewicht von 80 kg (Steigerung der Schwangerschaftsrate auf bis zu 6 %) nachgewiesen werden. Unter Ulipristalacetat (UPA) wurden bei adipösen Anwenderinnen (BMI ≥ 30 kg/m²) im Vergleich zu normalgewichtigen tendenziell höhere Schwangerschaftsraten festgestellt, das Signifikanzniveau wurde jedoch verfehlt (OR 2,1; 95 %-KI 1,0–4,3 und OR 2,6; 95 %-KI 0,9–7,0).

Der Canadian Contraception Consensus, die kanadische Leitlinie zur Kontrazeption, sieht derzeit aufgrund der limitierten Datenlage noch keine Indikation, Frauen LNG-Präparate aus Gewichtsgründen vorzuenthalten [32]. Sofern möglich sollten Frauen mit einem BMI ≥ 25 kg/m² UPA als Notfallkontrazeptivum erhalten. Ab einem BMI >30 kg/m² sollte die Einlage eines Kupfer-IUP empfohlen werden.

Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus wird durch eine chronische Hyperglykämie definiert, die auf eine Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder eine Kombination der beiden Faktoren zurückzuführen ist. Laut epidemiologischen Schätzungen werden 2030 bis zu 439 Mio. Menschen an Diabetes mellitus erkrankt sein [33]. Diese zunehmende Prävalenz betrifft vor allem den Diabetes mellitus Typ 2 und ist mitbedingt durch die zunehmende Prävalenz der Adipositas. Bisherige epidemiologische Studien zeigen für gesunde Frauen unter oralen Kontrazeptiva kein gesteigertes Risiko, an Diabetes zu erkranken: In der Nurses' Health Study mit 98 590 Frauen betrug die OR für Diabetes mellitus bei aktuellen OC-Anwenderinnen 1,6 (95 %-KI 0,9–3,1), bei ehemaligen OC-Anwenderinnen 1,2 (95 %-KI 0,8–11,8; [34, 35]). Frauen mit Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte haben ein bis zu siebenfach gesteigertes Risiko, in den folgenden fünf–zehn Jahren an Diabetes mellitus zu erkranken [36]. Bisherige Daten belegen auch hier keine signifikanten Effekte oraler Kontrazeptiva auf das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln [37].

Auch wenn bekannt ist, dass synthetische Östrogene und Gestagene Einflüsse auf die Plasmaglukose und Insulinsekretion bei gesunden Frauen und Frauen mit Diabetes haben [38], ist der klinische Effekt letztendlich gering [39, 40]. So konnte bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 unter Einsatz von COC keine Steigerung mikrovaskulärer Komplikationen (Nephropathie oder Retinopathie) nach einem Jahr festgestellt werden [41]. In einer weiteren Studie kam es auch nach zehnjährigem Follow-up zu keiner zusätzlichen Verschlechterung der Retinopathie unter COC [42]. Nur in einer klinischen Beobachtungsstudie konnte eine Steigerung der Proteinurie unter COC bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 nachgewiesen werden [43]. Bestehen allerdings bereits mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen (diabetische Nephropathie ab Stadium

3, diabetische Retinopathie oder autonome Neuropathie), sollte auf den Einsatz kombinierter Kontrazeptiva verzichtet werden (Kategorie 3/4; Tab. 3). Bei mikro- bzw. makrovaskulären Begleitkomplikationen oder einem bereits langjährigen Diabetes mellitus (>20 Jahre) sollten reine Gestagenpräparate (ausgenommen Depot-MPA) sowie IUS oder IUP eingesetzt werden. Eine Überwachung der Patientinnen mit Diabetes vor Beginn der Kontrazeption und im Verlauf ist zu empfehlen, um sich entwickelnde Risikokonstellationen möglichst frühzeitig diagnostizieren zu können. Auch bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen häufig multiple Risikofaktoren vor, unter anderem ein arterieller Hypertonus, eine Dyslipidämie und Adipositas. In diesen Fällen sollte aufgrund des gesteigerten kardiovaskulären Risikos auf CHC verzichtet werden (Kategorie 3/4).

Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine heterogene Autoimmunerkrankung, die die Haut und das Gefäßbindegewebe zahlreicher Organe befallen kann. Die Prävalenz des SLE beträgt etwa 40/100 000 mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 4:1. In aktiven Krankheitsphasen sollte der Eintritt einer Schwangerschaft aufgrund der maternalen und fetalen Risiken vermieden werden, unter anderem auch wegen des Einsatzes teratogener Medikamente. Gleichzeitig schränken mikro- bzw. makrovaskuläre Schädigungen im Rahmen eines SLE, aber auch das häufig gleichzeitig bestehende Antiphospholipidsyndrom den Einsatz der hormonellen Kontrazeption ein (Kategorie 4 für CHC bei positiven Antiphospholipidantikörpern).

In der Vergangenheit wurde der Einsatz von CHC zudem mit einer Steigerung der Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht [44]. In SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematoses), einer größeren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Stu-

Tab. 4 Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Kontrazeption bei Patientinnen mit systemischem Lupus erythematoses (Kategorien 1–4 entsprechend Tab. 2). (Nach [14])

	CHC	Orale Gestagenmonopräparate	Depotform von Medroxyprogesteronacetat	Gestagenimplantat	IUS	IUP
Positive Antiphospholipidantikörper 4		3	3	3	3	1
Schwere Thrombozytopenie	2	2	Einleitung: 3 Fortführung: 2	2	2	Einleitung: 3 Fortführung: 2
Unter immunsuppressiver Behandlung	2	2	2	2	2	Einleitung: 2 Fortführung: 1

CHC Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva; IUP Intrauterinpeessar; IUS Intrauterinsystem

die von 2005, wurden 183 Patientinnen mit inaktivem (76%) oder stabil-aktivem SLE (24%) eingeschlossen. Ein Anstieg der aktiven Krankheitsphasen bei Einsatz von CHC im Vergleich zu Placebo war nicht zu beobachten [45]. Auch in einer weiteren klinischen Studie mit einfacher Verblindung (n = 162) konnte keine Änderung der Krankheitsaktivität unter Einsatz von COC nachgewiesen werden [46]. Da beide Studien Patientinnen mit aktivem Krankheitsgeschehen ausschlossen, kann jedoch keine Aussage zur Sicherheit von OC bei aktivem SLE getroffen werden.

Bei stabiler/inaktiver Erkrankung und fehlendem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern dürfen CHC eingesetzt werden (Kategorie: 2, Tab. 4). Dieser Empfehlung schließt sich auch die European League against Rheumatism (EULAR) an [47]. Bei Nachweis von Antiphospholipidantikörpern sind nicht hormonelle Kontrazeptiva oder IUD die Methoden der Wahl.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen treten gehäuft bei Frauen im reproduktiven Alter auf [48]. Sie wirken sich negativ auf den Schwangerschaftsverlauf aus; Effekte sind eine erhöhte Abortrate, fetale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit. Daher sollte eine Konzeption optimalerweise im Status der stabilen Remission stattfinden. Entsprechend ist eine sichere Kontrazeption bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wichtig, gerade auch im Falle einer geplanten medikamentösen oder operativen Therapie. Dennoch bestehen Bedenken gegen den Einsatz oraler Kontrazeptiva, vor allem hinsichtlich einer Steigerung der Krankheitsaktivität, einer mangelhaften Resorption und eines bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen an sich bereits gesteigerten VTE-Risikos (zwei- bis drei-fach gesteigertes

VTE-Risiko im Vergleich zu Gesunden [49]). Im Falle eines aktiven Krankheitsgeschehens kann das VTE-Risiko weiter ansteigen (bis zu 8-fach, [50]), sodass von CHC in dieser Situation abzuraten ist (Tab. 5).

Bezüglich der Krankheitsaktivität ergab ein systematisches Review mit fünf Kohortenstudien (Evidenzlevel II-2, „fair to good“) keine Steigerung der Krankheitsaktivität unter oraler Kontrazeption [52]. Hinsichtlich einer möglichen Einschränkung der Effektivität infolge von Malabsorption konnte nachgewiesen werden, dass im Falle einer milden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung mit allenfalls geringfügiger Darmteilresektion (kein Kurzdarmsyndrom!) ähnliche Plasmakonzentrationen von höher dosierten COC nachzuweisen sind wie bei gesunden Probandinnen [52].

Aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils und ihrer Effizienz werden IUD und IUS als Methoden der Wahl bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingestuft (US-Leitlinie 2016: Kategorie 1 entsprechend den WHO-Kriterien; Tab. 5). Grundsätzlich ist auch der Einsatz reiner Gestagenpräparate möglich (Cave: nicht im Falle einer Malabsorption oder bei Kurzdarmsyndrom!). Bei Frauen mit milder Krankheitsaktivität ohne zusätzliche Risikofaktoren ist auch der Einsatz kombinierter Kontrazeptiva möglich (Kategorie 2). Bei Begleitrisiken durch hohe Krankheitsaktivität, Operation, Immobilisation oder Einsatz von Kortikosteroiden überwiegen die Risiken der CHC allerdings den Nutzen (Kategorie 3).

Neurologische Erkrankungen

Meningeome

Meningeome sind meist benigne Tumoren, die aus Zellen der Arachnoidea entstehen und durch ihr langsames, verdrängendes Wachstum charakterisiert sind. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer [53]. Me-

Tab. 6 Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Kontrazeption bei stillenden Patientinnen (Kategorien 1–4 entsprechend Tab. 2). (Nach [14, 51])

	CHC	Orale Gestagenmonopräparate	Depotform von Medroxyprogesteronacetat	Implantat
<6 Wochen postpartal	4	2	3	2
≥6 Wochen bis <6 Monate postpartal	3	1	1	1
≥6 Monate postpartal	2	1	1	1

CHC Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

ningeome exprimieren Hormonrezeptoren: In 90% der Fälle sind Progesteronrezeptoren nachweisbar, in bis zu 40% der Fälle Östrogen- und Androgenrezeptoren [54]. Daher wird angenommen, dass Hormone eine Rolle in der Ätiologie des Tumors spielen. Zudem wird ein gesteigertes Wachstum während der Schwangerschaft beobachtet [55].

Ob eine Assoziation zwischen dem Wachstum von Meningeomen und exogen zugeführten Hormonen besteht, wird seit mehreren Jahren diskutiert. Hinsichtlich der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva sind die Ergebnisse allerdings widersprüchlich. Bei Einnahme kombinierter Präparate besteht keine konsistente Assoziation mit einem erhöhten Meningeomrisiko [56]. Dagegen wurde in einer neuen retrospektiven Kohortenstudie eine Steigerung des Rezidivrisikos von Meningeomen unter Einnahme von Gestagenmonopräparaten beobachtet [56]. Während nach Ansicht der Autoren gegen kombinierte Präparate keine generellen Vorbehalte bestehen, sollten reine Gestagenpräparate daher bei Patientinnen mit Meningeomen vermieden werden. Ein Statement der WHO zu dieser Fragestellung liegt derzeit noch nicht vor.

Multiple Sklerose

Die multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmun bedingte, chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, die in unterschiedlicher Ausprägung eine Demyelinisierung und axonale Schäden induziert. Es handelt sich um eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen [57]. Frauen im reproduktiven Alter sind deutlich häufiger betroffen. Im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen kann bei MS-Patientinnen eine Reduktion der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft bei hohen Progesteronspiegeln festgestellt werden, nach Entbindung kommt es zu einem erneuten Auftreten [58]. Zudem wird eine Verschlechterung der Symptome während der Menstruation beobachtet. Eine sichere Kontrazeption ist während aktiver Krankheitsphasen bzw. unter Anwendung teratogener Therapien entscheidend.

In vier größeren prospektiven Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und MS untersucht. In der Oxford Family Planning Association Study mit 17 032 Frauen konnte keine Assoziation zwischen MS und OC nachgewiesen werden [59]. Auch in der Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study mit 46 000 Frauen konnte keine Assoziation der Erkrankung mit einer aktuellen oder früheren OC-Einnahme festgestellt werden [60]. Auch die Zusammensetzung der OC (<50 µg Ethinylöstradiol, >50 µg Ethinylöstradiol, Gestagenmonotherapie) hatte in diesen Studien keinen Einfluss. Allerdings ergaben die Nurses' Health Study I (n = 121.700) und II (n = 116.671) in einem Follow-up von sechs bis sieben Jahren ein gesteigertes Risiko der MS-Entwicklung für Frauen, die OC anwendeten [61]. Das Risiko war allerdings unabhängig von der Einnahmedauer. Eine andere Studie – die General Practice Research Database – fand bei Frauen, die OC eingenommen hatten, sogar ein reduziertes Risiko, eine MS zu entwickeln [62]. In einem systematischen Review zum Thema MS und hormonelle Kontrazeption kamen die Autoren zu dem Fazit, dass die Einnahme von COC/OC (Subspezifizierung der OC fehlt) nicht mit einer Steigerung der Krankheitsaktivität einhergeht („body of evidence grading level I, fair to level II-3, poor“; [63]). Nach Empfehlung der US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2016 können CHC – sofern keine Immobilisation vorliegt und somit kein gesteigertes VTE-Risiko besteht – eingesetzt werden, da die Evidenzlage einer Verschlechterung der Erkrankung unter hormoneller Kontrazeption bislang gering ist [51]. Der Einsatz von Depot-MPA wird wegen des zusätzlich ungünstigen Effekts auf den Knochenstoffwechsel bei bereits eingeschränkter Knochengesundheit infolge der Anwendung von Kortikosteroiden oder Immobilisation kritisch bewertet.

Stillen

Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Schwangerschaftsintervall von weniger als sechs Monaten mit

Tab. 5 Empfehlungen aus den US Medical eligibility criteria for contraceptive use 2010 zur Kontrazeption bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Kategorien 1–4 entsprechend Tab. 2). [Nach 14, 51]

CHC	Orale Gestagenmonopräparate	Depotform von Medroxyprogesteronacetat	Gestagenimplantat	IUS	IUP
2: ohne Risikofaktoren	2	2	1	1	1
3: mit Risikofaktoren (aktive Erkrankung, Operation, Immobilisation, Glukokortikoide, Vitaminmangel, Flüssigkeitsverlust)	Kommentar: Die Absorption kann im Falle einer Malabsorption (z. B. bei Kurzdarm) eingeschränkt sein	Kommentar: Frauen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen haben ein gesteigertes Osteopenie-/Osteoporoserisiko, sodass der Einsatz von Medroxyprogesteronacetat in Depotform kritisch abzuwägen ist			

CHC Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva; IUP Intrauterinpeppar; IUS Intrauterinsystem

einem negativen perinatalen Outcome und einem gesteigerten maternalen Risiko assoziiert ist [64]. Eine sichere Kontrazeption ist daher in der postpartalen Phase zu empfehlen. Allerdings ist in dieser Zeit aufgrund gerinnungsphysiologischer Veränderungen das VTE-Risiko gesteigert [65]. Daten aus den 1980er-Jahren deuten darauf hin, dass sich diese Veränderungen 21 Tage postpartal wieder normalisieren. Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass bis zu sechs Wochen postpartal ein signifikant erhöhtes VTE-Risiko besteht (21,5- bis 84-fach; [66]). Aufgrund des erhöhten VTE-Risikos sollten <21 Tage postpartal keine kombinierten Kontrazeptiva (COC, Pflaster, Ring) eingesetzt werden (Kategorie 4; Tab. 6). Vom 21. bis 42. Tag postpartal dürfen Frauen, die keine weiteren Risikofaktoren aufweisen und nicht stillen, kombinierte Kontrazeptiva verwenden (Kategorie 2). Im Falle von zusätzlichen Risikofaktoren, die das VTE-Risiko weiter steigern, sollte auf kombinierte Kontrazeptiva verzichtet werden (Kategorie 3). Zu diesen Risikofaktoren zählen Immobilität, Bluttransfusionen bei Entbindung, ein BMI >30 kg/m², eine postpartale Hämorrhagie, Sectio caesarea, Präeklampsie und Rauchen.

In der Vergangenheit wurde der Einsatz hormoneller Kontrazeptiva bei stillenden Frauen hinsichtlich der negativen Effekte auf Milchqualität und -quantität kontrovers diskutiert [67, 68]. Allerdings war die Messung der Milchmenge in den Studien nicht immer konsistent. Zudem konnten insgesamt keine negativen Effekte auf das Wachstum der Kinder nachgewiesen werden. Grund für die Annahme, dass CHC einen negativen Effekt auf die Milchproduktion haben, waren theoretische Bedenken und die Beobachtung, dass die im Falle einer erneuten Schwangerschaft produzierten Steroide zu einer Reduktion der Milchproduktion führen.

In einer Cochrane-Analyse von 2015 wurde daher der Einfluss von COC und reinen Gestagenpräparaten auf die Milchmenge und -zusammensetzung sowie die Entwicklung des Kindes untersucht [69]. Eingeschlossen waren elf Studien mit 1482 Frauen. Hinsichtlich des Milchvolumens und der -zusammensetzung konnten sechs Studien identifiziert werden, wobei zwei ältere Studien keine Quantifizierung der Milchmenge beinhalteten. In einer Studie war das Milchvolumen unter COC geringer als unter reinen Gestagenpräparaten. Das Wachstum der Kinder wurde in sieben Studien untersucht. In keiner Studie konnte hier ein negativer Effekt nachgewiesen werden. Aufgrund des Designs der einzelnen Studien können jedoch keine Langzeitnebenwirkungen analysiert werden. Ein systematisches Review von 2016 liefert Hinweise, dass ein früher Start der COC-Einnahme (<6 Wochen postpartal) die kindliche Entwicklung negativ beeinflussen könnte [70]. Nach Empfehlung der US Medical Eligibility Criteria dürfen COC auch bei stillenden Frauen 42 Tage postpartal

wieder eingesetzt werden (Kategorie 2; [49]). Zuvor sind Gestagenmonopräparate die Methode der Wahl.

Zusammenfassung

- > Bei VTE oder Thrombophilie in der Vorgeschichte sollten keine CHC eingesetzt werden. Alternativen sind reine Gestagenpräparate oder IUS bzw. IUP.
- > Arterielle Gefäßverschlüsse im reproduktiven Alter sind selten. Begünstigt werden sie durch folgende Risikofaktoren: Alter >35 Jahre, Rauchen, Diabetes, arterieller Hypertonus, Dyslipidämien. Bei multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren sollten keine CHC eingesetzt werden. Der Einsatz reiner Gestagenpräparate (mit Ausnahme von Depot-MPA) ist möglich.
- > Frauen mit Diabetes mellitus, aber ohne mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen dürfen CHC einsetzen.
- > Bei SLE dürfen CHC verordnet werden, sofern keine Antiphospholipidantikörper nachzuweisen sind.
- > IUD und IUS sind die Methode der Wahl bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.
- > Aufgrund des erhöhten VTE-Risikos sollten <21 Tage postpartal keine CHC eingesetzt werden.
- > Dass die Einnahme von OC während des Stillens negative Effekte auf das kindliche Wachstum hat, ist bislang nicht erwiesen.

INTERESSENSKONFLIKT

S. Segerer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine von dem Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Autorin

PD Dr. S. Segerer
 Facharzt Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie Hamburg GmbH, amedes experts

Erstpublikation

Der Gynäkologe, Ausgabe 5/2018
 Springer Medizin Verlag
 DOI 10.1007/s00129-018-4229-1

Korrespondenzadresse:

PD Dr. S. Segerer
 Mönckebergstr.10
 20095 Hamburg, Deutschland
 sabine.segerer@amedes-group.com

Literatur:

1. Heit JA, Spencer FA, White RH (2016) The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 41(1):3–14CrossRefPubMedPubMedCentral
2. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D (2007) The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 75(5):344–354CrossRefPubMed
3. Dinger J, Mohner S, Heinemann K (2016) Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception* 93(5):378–385CrossRefPubMed
4. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E (2012) Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 344:e2990CrossRefPubMedPubMedCentral
5. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE (1991) Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous throm-

6. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD et al (2011) Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemostasis* 105(3):560–567CrossRefPubMed
7. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K (2016) Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception* 94(4):328–339CrossRefPubMed
8. Han L, Jensen JT (2015) Does the progestogen used in combined hormonal contraception affect venous thrombosis risk? *Obstet Gynecol Clin North Am* 42(4):683–698CrossRefPubMed
9. Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I (2012) Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thromb Res* 129(5):e257–62
10. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME (2018) A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2017) Electronic address Aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril* 107(1):43–51
12. Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR (1994) Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344(8935):1453–1457CrossRefPubMed
13. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B et al (2016) Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 127(11):1417–1425CrossRefPubMedPubMedCentral
14. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2015. 5th edition. Geneva: World Health Organization
15. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR (2010) The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(11):2297–2300CrossRefPubMed
16. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N (2012) Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 366(24):2257–2266CrossRefPubMed
17. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M (2013) Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27(1):35–45CrossRefPubMed
18. Mant J, Painter R, Vessey M (1998) Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 105(8):890–896CrossRefPubMed
19. D'Avanzo B, La Vecchia C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S (1994) Oral contraceptive use and risk of myocardial infarction: an Italian case-control study. *J Epidemiol Community Health* 48(3):324–325CrossRefPubMedPubMedCentral
20. Lidegaard O (1995) Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 102(2):153–159CrossRefPubMed
21. Dilshad H, Yousuf RI, Shoaib MH, Jamil S, Khatoon H (2016) Cardiovascular disease risk associated with the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate. *Am J Med Sci* 352:487–492PubMed
22. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013) Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56(5–6):786–794CrossRefPubMed
23. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM (2016) Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception*. 94(6):590–604CrossRefPubMed
24. Brunner Huber LR, Hogue CJ, Stein AD, Drews C, Ziemann M (2006) Body mass index and risk for oral contraceptive failure: a case-cohort study in South Carolina. *Ann Epidemiol* 16(8):637–643CrossRefPubMed
25. Brunner LR, Hogue CJ (2005) The role of body weight in oral contraceptive failure: results from the 1995 national survey of family growth. *Ann Epidemiol* 15(7):492–499CrossRefPubMed
26. Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Daling JR (2005) Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol* 105(1):46–52CrossRefPubMed
27. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR (2002) Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 99(5 Pt 1):820–827PubMed

28. Vessey M (2001) Oral contraceptive failures and body weight: findings in a large cohort study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 27(2):90–91CrossRefPubMed
29. Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A et al (2013) Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(4):CD008452
30. McNicholas C, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF (2013) Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol* 121(3):585–592CrossRefPubMedPubMedCentral
31. Jatlaoui TC, Curtis KM (2016) Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception*. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.05.002>
32. Black A, Guilbert E, Co A, Costescu D, Dunn S, Fisher W, et al (2015) Canadian Contraception Consensus (Part 2 of 4). *J Obstet Gynaecol Can* 37(11):1033–1039CrossRefPubMed
33. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87(1):4–14CrossRefPubMed
34. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Hunter DJ, Colditz GA, Spiegelman D et al (1997) A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. *Diabetes Care* 20(3):330–335CrossRefPubMed
35. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B et al (1992) Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 35(10):967–972CrossRefPubMed
36. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D (2009) Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373(9677):1773–1779CrossRefPubMed
37. Beydoun HA, Beydoun MA, Tamim H (2009) How does gestational diabetes affect postpartum contraception in nondiabetic primiparous women? *Contraception* 79(4):290–296CrossRefPubMed
38. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B et al (1990) The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 323(20):1375–1381CrossRefPubMed
39. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF (2014) Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD006133
40. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI (2000) Oral contraceptive use and glucose metabolism in a national sample of women in the united states. *Am J Obstet Gynecol* 183(2):389–395CrossRefPubMed
41. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE (1994) Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 271(14):1099–1102CrossRefPubMed
42. Klein BE, Moss SE, Klein R (1990) Oral contraceptives in women with diabetes. *Diabetes Care* 13(8):895–898CrossRefPubMed
43. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, Rossing P, Price DA, Laffel LM et al (2005) Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 28(8):1988–1994CrossRefPubMed
44. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttann F, Tron F, Lesavre P et al (1982) Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25(6):618–623CrossRefPubMed
45. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR et al (2005) Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353(24):2550–2558CrossRefPubMed
46. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH et al (2005) A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 353(24):2539–2549CrossRefPubMed
47. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al (2017) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or anti-phospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 76(3):476–485CrossRefPubMedPubMedCentral
48. Johnston RD, Logan RF (2008) What is the peak age for onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis* 14(Suppl 2):S4–S5CrossRefPubMed
49. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF (2014) Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 8(6):469–479CrossRefPubMed
50. Grainge MJ, West J, Card TR (2010) Venous thromboembolism during

- active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 375(9715):657–663CrossRefPubMed
51. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, Simmons KB, Pagano HP, Jamieson DJ, Whiteman MK (2016) U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016 Jul 29;65(3):1–103. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6503a1>
 52. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, Marchbanks PA, Curtis KM (2010) Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception* 82(1):72–85CrossRefPubMed
 53. Klaeboe L, Lonn S, Scheie D, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M et al (2005) Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968–1997. *Int J Cancer* 117(6):996–1001CrossRefPubMed
 54. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H (2006) Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol* 80(1):1–7CrossRefPubMed
 55. Lulis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W et al (2012) Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery* 71(5):951–961CrossRefPubMed
 56. Harland TA, Freeman JL, Davern M, McCracken DJ, Celano EC, Lillehei K, et al (2018) Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. *J Neurooncol* 136(2):327–333CrossRefPubMed
 57. Niedziela N, Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K (2014) Epidemiology and clinical record of multiple sclerosis in selected countries: a systematic review. *Int J Neurosci* 124(5):322–330CrossRefPubMed
 58. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu EE, Cornu C et al (2009) The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 286(1–2):114–118CrossRefPubMed
 59. Vessey MP, Lawless M (1984) The Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Clin Obstet Gynaecol* 11(3):743–757PubMed
 60. Thorogood M, Hannaford PC (1998) The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 105(12):1296–1299CrossRefPubMed
 61. Hernan MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A (2000) Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 55(6):848–854CrossRefPubMed
 62. Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H, Hernan MA (2005) Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 62(9):1362–1365CrossRefPubMed
 63. Zapata LB, Oduyebo T, Whiteman MK, Houtchens MK, Marchbanks PA, Curtis KM (2016) Contraceptive use among women with multiple sclerosis: a systematic review. *Contraception*. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.013>
 64. Ball SJ, Pereira G, Jacoby P, de Klerk N, Stanley FJ (2014) Re-evaluation of link between interpregnancy interval and adverse birth outcomes: retrospective cohort study matching two intervals per mother. *BMJ* 349:g4333CrossRefPubMedPubMedCentral
 65. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd (2005) Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 143(10):697–706CrossRefPubMed
 66. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME (2011) Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol* 117(3):691–703CrossRefPubMed
 67. Kapp N, Curtis KM (2010) Combined oral contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 82(1):10–16CrossRefPubMed
 68. Kapp N, Curtis K, Nanda K (2010) Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 82(1):17–37CrossRefPubMed
 69. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF (2015) Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3):CD003988
 70. Tepper NK, Phillips SJ, Kapp N, Gaffield ME, Curtis KM (2016) Combined hormonal contraceptive use among breastfeeding women: an updated systematic review. *Contraception* 94(3):262–274CrossRefPubMed
 71. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD (1996) Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. BMJ* 312(7023):83–88CrossRefPubMedPubMedCentral
 72. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C (1995) Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 346(8990):1589–1593CrossRefPubMed
 73. de Bastos M et al (2014) Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD010813
 74. Grimes DA, Stuart GS, Levi EE (2012) Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol* 120(4):889–895CrossRefPubMed
 75. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM (2016) Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.014>
 76. Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F (2006) Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 119(5):1152–1157CrossRefPubMed
 77. Custer B, Longstreth WT Jr., Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G (2006) Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 6:152CrossRefPubMedPubMedCentral
 78. Wigertz A, Lonn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M et al (2006) Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 164(7):629–636CrossRefPubMed
 79. Korhonen K, Raitanen J, Isola J, Haapasalo H, Salminen T, Auvinen A (2010) Exogenous sex hormone use and risk of meningioma: a population-based case-control study in Finland. *Cancer Causes Control* 21(12):2149–2156CrossRefPubMed

CME-Fragebogen

Hormonelle Kontrazeption in Risiko- und Spezialsituationen

Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

Bei der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva ...

- steigt das Risiko für venöse Thromboembolien um 50 Prozent.
- steigt das Risiko für venöse Thromboembolien bei längerer Einnahme an.
- ist das Risiko auch bei transdermaler und vaginaler Applikation erhöht.

Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

Der gerinnungssteigernde Effekt oraler Kontrazeptiva ...

- ist generell auf den Gestagenanteil zurückzuführen.
- hängt deutlich von der Art des Gestagens ab.
- ist in erster Linie auf die Östrogenkomponente zurückzuführen.

Welcher der folgenden Faktoren erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolien nicht?

- gastrointestinale Infektionen
- Schwangerschaft
- Rauchen

In Bezug auf die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (CHC) bei adipösen Frauen: Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- Die WHO gibt an, dass der Einsatz von CHC bei Patientinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² grundsätzlich möglich ist.
- Die Einlage von Intrauterinsystemen wird als ungeeignet angesehen.
- Bei adipösen Frauen muss wegen Begleitrisiken häufig auf reine Gestagenpräparate zurückgegriffen werden.

Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- Arterielle Gefäßverschlüsse sind bei Frauen im reproduktiven Alter selten.
- Starke Raucherinnen haben ein 8-fach gesteigertes Myokardinfarktrisiko.
- Beträgt der Blutdruck systolisch ≥ 160 mmHg und diastolisch ≥ 100 mmHg, sollten keine CHC eingesetzt werden.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Diabetikerinnen sollen vor Beginn der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva sowie im Verlauf im Hinblick auf Mikro- und Makroangiopathien überwacht werden.
- Orale Kontrazeptiva erhöhen laut den bisherigen Daten das Risiko für einen Diabetes mellitus deutlich.
- Adipöse Frauen weisen häufig einen Diabetes mellitus, eine Hypertonie und/oder eine Dyslipidämie auf.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Intrauterinpressar oder -systeme gelten als Methoden der Wahl bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED).
- Laut einem systematischen Review steigt die Krankheitsaktivität bei CED unter hormoneller Kontrazeption nicht an.
- Patientinnen mit CED erleiden nicht häufiger eine venöse Thromboembolie als gesunde Frauen.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen.
- Während einer Schwangerschaft nimmt die Krankheitsaktivität einer MS ab.
- Unter hormoneller Kontrazeption konnte laut einem systematischen Review eine deutlich gesteigerte Krankheitsaktivität einer MS beobachtet werden.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Ein Intervall zwischen zwei Schwangerschaften von weniger als sechs Monaten ist mit einem erhöhten Risiko für die Mutter assoziiert.
- Bereits wenige Tage nach der Geburt kann mit der Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva begonnen werden.
- Bis zu sechs Wochen nach der Geburt ist das Risiko für venöse Thromboembolie signifikant erhöht.

Welche Aussage zu Stillen und CHC ist richtig?

- Bislang konnten keine negativen Effekte auf das Wachstum der Kinder unter hormoneller Kontrazeption nachgewiesen werden.
- Negativen Einfluss auf das Wachstum der Kinder haben drospirenonhaltige Präparate.
- Negativen Einfluss auf das Wachstum der Kinder haben desogestrelhaltige Präparate.