

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Hormonelle Empfängnisverhütung

AWMF-Registernummer

015/015

Leitlinienklasse

S3

Stand

September 2020

Version

1.2

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I. VORWORT.....	7
II. LEITLINIENINFORMATIONEN	8
TEMPLATE-VERSION	8
HERAUSGEBER	8
LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN	10
LEITLINIENGRUPPE.....	11
LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG.....	16
FINANZIERUNG	18
PUBLIKATION	18
ZITIERWEISE	18
LEITLINIENDOKUMENTE	18
URHEBERRECHT	19
GENDERHINWEIS.....	20
BESONDERER HINWEIS.....	20
ABKÜRZUNGEN	21
III. LEITLINIENVERWENDUNG	23
ÄNDERUNGEN	23
FRAGESTELLUNG UND ZIELE.....	23
VERSORGUNGSBEREICH	23
PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE.....	23
ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	24
EXTERNE BEGUTACHTUNG	24
VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	25
ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	25
LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	27
IV. METHODIK	28
GRUNDLAGEN	28
LITERATURRECHERCHE	28
EVIDENZGRADUIERUNG	29
Evidenzbeurteilung nach SIGN	29
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG.....	30
STATEMENTS	31
KONSENSUSFINDUNG –UND KONSENSUSSTÄRKE.....	32
EXPERTENKONSENS.....	32
INTERESSENKONFLIKTE.....	33
V. QUALITÄTSINDIKATOREN	34

1	VENÖSE THROMBOEMBOLISCHE EREIGNISSE	35
1.1	EINFLUSS HORMONELLER KONTRAZEPTIVA AUF DAS RISIKO EINER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE.....	35
1.2	EINFLUSS HORMONELLER KONTRAZEPTIVA AUF VTE-RISIKO	40
1.3	BEDEUTUNG DES GESTAGENANTEILS IN KOMBINIERTEN HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DAS VTE.....	41
1.4	ZUSAMMENHANG VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA UND REZIDIV-VTE	44
1.4.1	VTE-Rezidivrisiko unter KOK, ohne Antikoagulation	45
1.4.2	VTE-Rezidivrisiko unter reinen Gestagenpräparaten, ohne Antikoagulation	45
1.5	ZUSAMMENHANG VON HORMONELLER KONTRAZEPTIVA UND REZIDIV-VTE TROTZ ANTIKOAGULATION	47
1.6	BEDEUTUNG PRÄDISPONIERENDER FAKTOREN FÜR DAS VTE-RISIKO.....	52
1.6.1	Hypertonie.....	53
1.6.2	Hyperlipidämie.....	53
1.6.3	Adipositas	54
1.6.4	Nikotin	54
2	ARTERIELLE THROMBOEMBOLISCHE EREIGNISSE (ATE)	62
2.1	BEDEUTUNG PRÄDISPONIERENDER FAKTOREN AUF DAS ATE- RISIKO.....	62
	ATE-Risiko unter kombinierten hormonellen Kontrazeptiva	64
	ATE-Risiko unter Gestagen-Mono-Kontrazeptiva	67
2.2	EINFLUSS VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DAS SCHLAGANFALLRISIKO BEI FRAUEN MIT EINER MIGRÄNE MIT AURA.....	68
I.	71	
2.3	EINFLUSS HORMONELLER KONTRAZEPTIVA AUF DIE THERAPIE VON OVARIALZYSTEN	79
2.4	WIRKUNG DER EINNAHME VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA WÄHREND DER STILLPERIODE.....	82
2.5	NUTZEN UND RISIKEN BEI BEGINN DER ANWENDUNG VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUßERHALB DER REGELBLUTUNG	86
3	ZUSATZEFFEKTE	90
3.1	EINFLUSS VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DEN HIRSUTISMUS.....	90
3.2	EINFLUSS VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DAS KÖRPERGEWICHT.....	95
3.3	EINFLUSS VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DAS KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGSRISIKO BEI FRAUEN MIT DIABETES MELLITUS TYP I UND II.....	98
3.4	AUSWIRKUNG VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DAS LEBERADENOM-RISIKO	102
3.4.1	Leberhämangiom	102
3.4.2	Fokal noduläre Hyperplasie	102
3.4.3	Hepatozelluläres Adenom	103
3.4.4	Hepatozelluläres Karzinom	103
3.5	UNTERSCHIEDE IM NUTZEN-RISIKO-PROFIL HORMONELLER KONTRAZEPTIVA IM LANGZEITZYKLUS.....	107
4	WIRKSAMKEIT	109

4.1	AUSWIRKUNGEN VON ADIPOSITAS AUF DEN PEARL-INDEX	109
4.2	AUSWIRKUNG VON ADIPOSITAS AUF DIE WIRKSAMKEIT VON HORMONELLER NOTFALLKONTRAZEPTION	114
4.3	UNTERSCHIED DER WIRKSAMKEIT VON UPA UND LNG	117
4.4	EINFLUSS DER FORTFÜHRUNG DER HORMONELLEN KONTRAZEPTION AUF DIE WIRKSAMKEIT DER NOTFALLKONTRAZEPTION	121
4.5	WIRKUNG VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DIE DYSMENORRHOE.....	123
4.5.1	Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva	124
4.5.2	Gestagen-Mono-Kontrazeptiva	124
4.6	NUTZEN VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA BEI DER THERAPIE DER HYPERMENORRHOE.....	128
4.6.1	Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva	128
4.6.2	Gestagen-Mono-Kontrazeptiva	128
5	KNOCHEN / PSYCHE.....	131
5.1	WIRKSAMKEIT VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DAS PRÄMENSTRUELLE SYNDROM.....	131
5.2	EINFLUSS VON KOK AUF DIE FRAKTURRATE.....	135
5.3	EINFLUSS VON DMPA AUF DIE FRAKTURRATE	138
5.3.1	Einfluss von DMPA auf das Frakturrisiko.....	138
5.4	EINFLUSS HORMONELLER KONTRAZEPTIVA AUF KNOCHENDICHTE, KNOCHENFRAKTUR UND KNOCHENMARKER BEI FRAUEN MIT ANOREXIA NERVOSA	141
5.5	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA UND DEPRESSIONSRISIKO	146
5.6	AUSWIRKUNG VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF EINE PRÄVALENTE DEPRESSION.....	149
5.7	EINFLUSS VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA AUF DIE LIBIDO	151
5.8	EINFLUSS VON ANTIEPILEPTIKA, ANTIBIOTIKA UND ANTIDEPRESSIVA AUF DIE WIRKSAMKEIT VON HORMONELLEN KONTRAZEPTIVA	154
5.8.1	Pharmakokinetik.....	154
5.8.2	Störungen der Pharmakokinetik	155
5.8.3	Medikamentenwechselwirkungen	155
5.8.4	Tabellarische Zusammenfassung / Übersicht der jeweiligen Empfehlungen.....	162
6	ONKOLOGIE	172
6.1	EINFLUSS EINER HORMONELLEN KONTRAZEPTION AUF DIE INZIDENZ DES MAMMAKARZINOMS.....	172
6.2	EINFLUSS EINER HORMONELLEN KONTRAZEPTION AUF DIE INZIDENZ DES OVARIAKARZINOMS	177
6.3	EINFLUSS EINER HORMONELLEN KONTRAZEPTION AUF DAS MAMMAKARZINOM REZIDIVRISIKO	179
6.4	EINFLUSS EINER HORMONELLEN KONTRAZEPTION AUF DIE INZIDENZ DES ZERVIXKARZINOMS.....	180
6.5	EINFLUSS EINER HORMONELLEN KONTRAZEPTION AUF DIE INZIDENZ DES ENDOMETRIUMSKARZINOMS	183

6.6	EINFLUSS EINER HORMONELLEN KONTRAZEPTION AUF DIE INZIDENZ DES KOLONKARZINOMS.....	185
II.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	188
III.	TABELLENVERZEICHNIS	189

I. Vorwort

Die Einführung der ersten kombinierten hormonalen Kontrazeption in den 1950er Jahren hat weltweit zu tiefgreifenden medizinischen sowie soziokulturellen Veränderungen geführt. Zunächst durften nur verheiratete Frauen mit Einverständnis des Ehemannes diese anwenden. Erst seit 1972 kann jede Frau in Deutschland die Anwendung einer hormonellen Empfängnisverhütung frei wählen. In den letzten 60 Jahren sind zahlreiche hormonale Kontrazeptiva neu entwickelt worden, die zum Teil bis heute kontrovers diskutiert werden. Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es daher, der Anwenderin sowie dem verschreibenden Arzt/der verschreibenden Ärztin Hilfestellung in der Beratung zur individuell am besten geeigneten kontrazeptiven Methode unter Berücksichtigung ihrer Vor- und Nachteile zu leisten. Dabei fokussiert dieser erste Teil der Leitlinie auf die hormonellen Verhütungsmethoden. Die nicht-hormonellen Kontrazeptiva sollen Gegenstand des zweiten Teils der Leitlinie werden.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2019-11-1

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

1090 Wien, Frankgasse 8 – Billrothhaus

Telefon: +43 (0)664 3535 140

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl
Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7
92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstr. 16
92637 Weiden

In Repräsentanz durch den Präsidenten der SGGG

Dr. Irène Dingeldein
Praxis / Belegärztin Lindenhofgruppe
Längmatt 32
CH-3280 Murten

In Repräsentanz durch die Präsidentin der OEGGG

Univ. Prof. Dr. Petra Kohlberger
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien

Leitlinienkoordinator/in / Ansprechpartner/in

Die nachfolgend genannten Koordinatoren haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Prof. Dr. med. Petra Stute

Inselspital Bern Frauenklinik

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

Telefon: +41 (0) 31 / 632 13 03

Fax: +41 (0) 31 / 632 13 05

petra.stute@insel.ch

www.frauenheilkunde.insel.ch/

Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Telefon: +49 (0) 251 / 834 8201

Fax: +49 (0) 251 / 834 8267

ludwig.kiesel@ukmuenster.de

www.ukm.de/index.php?id=frauenklinik

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Koordinatoren

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Petra Stute	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) Kommission Qualitätssicherung (QSK) Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (DMG)
Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisationen / Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenzen benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Die Moderation der Leitlinie wurde von Dr. med. Monika Nothacker (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement) übernommen.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung weiterer Organisationen

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DKG, AGO
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion e.V. (AGUB) der DGGG
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) e.V. der DGGG
Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.
Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V
Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen (BDDH)
Berufsverband für Frauenärzte (BVF)
Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)
Dachverband Osteologie (DVO)
Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit e.V. (DGF)
Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V.
Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (DMG)
Kommission Qualitätssicherung (QSK)
Nationales Netzwerk Frauen und Gesundheit
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (OEGGG)
pro familia Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung e.V.
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs	Experte, Mitglied der Steuergruppe
PD Dr. med. Jan Beyer-Westendorf	Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)
PD Dr. med. Tina Buchholz	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
Prof. Dr. med. Kai Bühling	Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit e.V. (DGF), Mitglied der Steuergruppe
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Anke Erath	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)
Dr. med. Ronald Fischer	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
PD Dr. med. Stefanie Förderreuther	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)
PD Dr. med. Heiko B. G. Franz	Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht der DGGG* / HALSTRICK Claudia Rechtsanwältin bvf
Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP)
Prof. Dr. med. Peymann Hadji	Dachverband Osteologie (DVO)
Sanitätsrat Dr. med. Werner Harlfinger	Berufsverband für Frauenärzte (BVF)
Dr. med. Cornelia Jaursch-Hancke	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Mitglied der Steuergruppe
Dr. med. Klaus König	Berufsverband für Frauenärzte (BVF), Mitglied der Steuergruppe
Dr. med. Günter Krämer	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.
PD Dr. med. Gert Naumann	Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion e.V. (AGUB) der DGGG
PD Dr. med. Patricia G. Oppelt	Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V., Mitglied der Steuergruppe

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. med. Jutta Pliefke	pro familia Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung e.V.
PD Dr. med. Stefan Rim- bach	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) e.V. der DGGG
Dr. med. Hannelore Rott	Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen (BDDH)
Eckhard Schroll	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)
Dr. med. Claudia Schu- mann	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauen- heilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)
Helga Seyler	Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychothe- rapie und Gesellschaft e.V
Prof. Dr. med. Petra Stute	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Ge- burtshilfe (SGGG) Kommission Qualitätssicherung (QSK) Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (DMG)
Prof. Dr. med. Clemens Tempfer	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DKG, AGO
Dr. med. Ines Thonke M. Sc.	Nationales Netzwerk Frauen und Gesundheit
Prof. Dr. med. Bettina Toth	Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrino- logie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF), Mit- glied der Steuergruppe
Prof. Dr. med. Ludwig Wildt	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Ge- burtshilfe e. V. (OEGGG)
PD Dr. med. Rainer Zotz	Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA); Hinzuzog als Experte zu Ka- pitel 1.6 (bei Abstimmungen war nur ein DGA-Vertreter stimmberechtigt)
PD Dr. med. Sabine Se- gerer	Expertin, Mitglied der Steuergruppe
Prof. Dr. med. Joseph Neulen	Experte, Mitglied der Steuergruppe
Sebastian Franik	Experte, Mitglied der Steuergruppe

* bis 31.01.2017 dabei

Die nachfolgend genannten AGs/Fachgesellschaften/Organisationen/Vereine wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung zur Mitarbeit eingeladen, haben aber entweder aktiv (Absage) oder passiv (keine Antwort trotz 3-maliger Anfrage) eine Teilnahme abgelehnt.

Tabelle 5: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften usw.

Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft
Deutsche Gesellschaft Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogramm



Präsident und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Anton Scharl		
Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitiniensekretariat Dr. Paul Gall, Dr. Gregor Dimes, Christina Melzner	
Stellv. Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrenvorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Tanja Fehm	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie PD Dr. Max Dieterich Dr. Hermann Zoche	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel	Gynäkologische Endokrinologie Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. Petra Stute	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch	Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David	Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Fränk Louwens
Junges Forum Dr. Vera Hepp Martin Weiss	BLFG Dr. Hermann Zoche Dr. Martina Gropp-Meier	BVF Dr. Christian Albring (Präsident) Dr. Klaus Doubek
Österreichische Vertretung (OEGGG) Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer		Schweizerische Vertretung (SGGG) Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. René Hornung

Stand: Dezember 2018

<http://www.dggg.de/leitlinien>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2018

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

A-8036 Graz

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Christina Meixner

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

leitlinien@dggg.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 18.000€. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen, die Moderation von Konsensuskonferenzen durch eine externe unabhängige Methodikerin, Konsensuskonferenzen usw. Zusätzlich hat der Berufsverband der Frauenärzte e.V. Konsensuskonferenzen durch Übernahme der Raummieten finanziell unterstützt. Die Koordinatoren der Leitlinie und die AG-Leiter waren ehrenamtlich tätig. Die Erstellung der Leitlinie Empfängnisverhütung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme-Verlags. In diesem soll nach Veröffentlichung der Leitlinie die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion publiziert werden. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie ist auf der Website der AWMF zu finden.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-015.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax, welche bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten ist, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/015, November 2019).<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-015.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird ergänzend die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **PowerPoint-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugswweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Die Benutzer selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 6: Verwendete Abkürzungen

ATE	Arterielle Thromboembolie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BNF	British National Formulary
CMA	Chlormadinonazetat
CPA	Cyproteronazetat
D	Tag
DMPA	Depot-Medoxyprogesteronacetat
DNG	Dienogest
DRSP	Drospirenon
EE	Ethinylestradiol
EK	Expertenkonsens
FSRH	Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care
Ggf.	gegebenfalls
GV	Geschlechtsverkehr
IRR	Incidence-Rate Ratio
IUS	Intrauterinsystem
KI	Kontraindikation
KOK	Kombinierte orale Kontrazeptiva
LAE	Lungenarterienembolie
LNG	Levonorgestrel
LNG-IUS	Levonorgestrel-haltiges Intrauterinsystem
MEC	Medical eligibility criteria for contraceptive use
NET-EN	Norethisteronenantat
NOMAC	Nomegestrolazetat
OK	Orale Kontrazeptiva
OR	Odds Ratio
POP	Progestin only pill
RR	Relatives Risiko
T1DM	Diabetes mellitus Typ I
T2DM	Diabetes mellitus Typ II

ATE	Arterielle Thromboembolie
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UK	United Kingdom
UPA	Ulipristalacetat
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

III. Leitlinienverwendung

Änderungen

Zur Leitlinienversion 1.0 ergaben sich seit Gültigkeitsbeginn inhaltliche oder redaktionelle Änderungen zur jetzigen Version 1.1, welche bei dem Leitliniensekretariat der DGGG, OEGGG und SGGG angefragt werden können (1/2020).

Fragestellung und Ziele

Die vorliegende Leitlinie befasst sich mit der hormonellen Empfängnisverhütung. Sie soll eine evidenzbasierte Entscheidungshilfe für Ärztinnen und Ärzte für eine individuell geeignete, sichere und nebenwirkungsarme oder -freie Methode der hormonellen Empfängnisverhütung bei Frauen schaffen.

Kurzfristiges Ziel des ersten Teils der Leitlinie ist es, eine evidenzbasierte Handlungsempfehlung für die Beratung von Frauen mit Kontrazeptionsswunsch zu schaffen und für die Verordnung von hormonellen Kontrazeptiva, die für die Frau unter Berücksichtigung ihrer Lebensumstände und ihres Risikoprofils individuell geeignet und nebenwirkungsarm oder -frei sind. Evidenzbasierte Handlungsempfehlungen für die Beratung von Frauen mit Kontrazeptionsswunsch und für die Verordnung von nicht-hormonellen Kontrazeptiva werden in einem zweiten Teil der Leitlinie folgen.

Mittelfristiges Ziel (2-4 Jahre): Kommunikation der S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ in den Zielgruppen Laien/AnwenderInnen, Facharztgruppen (Frauenärzte, Allgemeinmediziner, Pädiater) und Apotheker sowie Implementierung in die Lehrinhalte des Medizinstudiums.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie wurde für folgende Versorgungssektoren entwickelt:

- ➔ Ambulante Versorgung
- ➔ Primär- und fachärztliche Versorgung

Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Frauen im reproduktiven Alter (Menarche bis Menopause).

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Fachbereiche:

- ➔ Allgemeinmedizin
- ➔ Angiologie
- ➔ Epileptologie
- ➔ Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- ➔ Hämostaseologie
- ➔ Innere Medizin
- ➔ Migräne-Medizin
- ➔ Neurologie
- ➔ Osteologie
- ➔ Pädiatrie
- ➔ Phlebologie

Weitere Adressaten sind (zur Information):

- ➔ Allgemeinmediziner und Internisten
- ➔ die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise
- ➔ Hebammen
- ➔ Kooperationspartner der Ärzteschaft (z.B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger)
- ➔ Mädchen und Frauen und ihr persönliches Umfeld (z.B. Partner)
- ➔ Mitarbeiter von Beratungseinrichtungen
- ➔ Pflegekräfte
- ➔ Sexualpädagogen

Externe Begutachtung

Eine erste Konsultationsfassung der Leitlinie wurde für vier Wochen online gestellt mit der Möglichkeit der Kommentierung. Zur weiteren Ausführung siehe Methodenreport der Leitlinie.

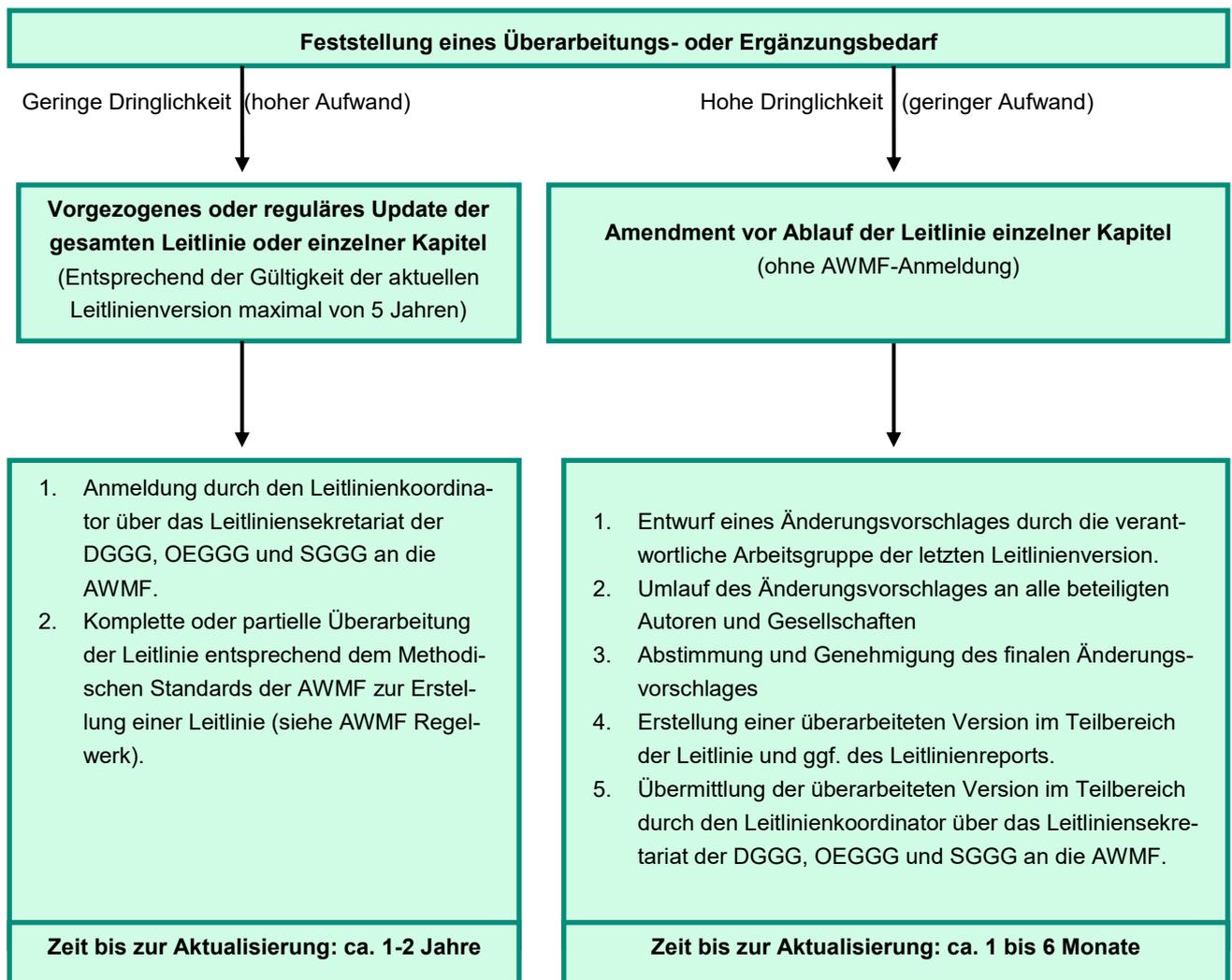
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im Dezember 2018, März 2019 und erneut Implementierung der Kommentare der Konsultationsfassung im August 2019 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.08.2019 bis 31.07.2024. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführenden Autoren der Leitlinien-gruppe innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der betroffenen Frau an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S3**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Literaturrecherche

Es erfolgte zunächst eine Recherche der Quellleitlinien, siehe hierzu die ausführliche Beschreibung im separaten Methodenreport der Leitlinie.

Ergänzend zur Leitlinienadaptation wurde eine systematische Evidenzrecherche durchgeführt. Diese erfolgte in Pubmed und in der Cochrane Library (zuletzt 02/2016). Berücksichtigt wurden nur systematische Reviews und Meta-Analysen zur Komplettierung der Bewertungsgrundlagen. Zur Bewertung der Evidenz wurden die Checklisten des Scottish Intercollegiate Guide Network (SIGN) bzw. A Measurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR) verwendet. Die Recherchestrategie, deren Suchergebnisse sowie die Vorgehensweise bei der Bewertung sind ebenfalls ausführlich im separaten Methodenreport der Leitlinie dargestellt.

Evidenzgraduierung

Evidenzbeurteilung nach SIGN

Zur Beurteilung der Evidenz (Level 1-4) von zusätzlich ausgewählten Primärstudien wurde in dieser Leitlinie das Klassifikationssystem des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**SIGN**) in der letzten aktuellen Version aus dem Jahr 2011 benutzt.

Tabelle 7: Graduierung der Evidenz nach SIGN (November 2011)

Level	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias) oder Verzerrung (Confounding) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias) oder Verzerrung (Confounding) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias) oder Verzerrung (Confounding) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Quelle: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

Quelle (Inhalt, Abkürzungen, Notes): <http://www.cebm.net/?o=1025>

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nichtzutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die reine Evidenzgraduierung einer Leitlinie auf S3-Niveau anhand eines Evidenzbewertungssystems lässt einen leitlinientypischen Empfehlungsgrad zu. Dieser symbolische Empfehlungsgrad unterscheidet sich in drei Abstufungen mit jeweils unterschiedlichen Stärken der sprachlichen Ausdrucksweise. Diese derzeit allgemein angewandte Graduierung wird außer von der AWMF auch von der Bundesärztekammer und ihren Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) benutzt. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Der Terminus Graduierung steht in diesem Kontext als Ausdruck der Sicherheit der Nutzen-Schaden-Abwägung, nicht als Ausdruck von Verbindlichkeit. Leitlinien haben Empfehlungscharakter.

Tabelle 8: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Symbolik	Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
A	Starke Empfehlung	Soll / Soll nicht
B	Einfache Empfehlung	Sollte / Sollte nicht
0	Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 9: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig)

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010)

Symbols	Description of binding character	Expression
A	Strong recommendation with highly binding character	must / must not
B	Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
0	Open recommendation with limited binding character	may / may not

Die oben aufgeführte Einteilung von „**Empfehlungen**“ entspricht neben der Bewertung der Evidenz auch der klinischen Relevanz der zu Grunde liegenden Studien und ihren nicht in der Graduierung der Evidenz aufgeführten Faktoren, wie die Wahl des Patientenkollektivs, Intention-to-treat oder Outcome-Analysen, ärztliches bzw. ethisches Handeln gegenüber dem Patienten, länderspezifische Anwendbarkeit usw. Demgegenüber kann eine starke, mäßige bzw. schwache Evidenzstärke entsprechend zu einer starken, einfachen bzw. offene Empfehlungen führen. Nur bei einer mittleren Evidenzstärke ist eine Höher- und Herabstufung in eine Grad A oder Grad 0 Empfehlung möglich. In besonderen Ausnahmefällen muss eine Graduierung der höchsten Evidenz zu einer schwächten/offenen Empfehlung oder umgekehrt im Hintergrundtext begründet werden.

Starke Evidenzstärke → Grad A oder Grad B Empfehlung

Mäßige Evidenzstärke → Grad A oder Grad B oder Grad 0 Empfehlung

Schwache Evidenzstärke → Grad B oder Grad 0 Empfehlung

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Empfehlungsgraden nicht möglich.

Konsensusfindung –und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen.

Es wurden insgesamt vier Konsensuskonferenzen durchgeführt. Im Rahmen der Konferenzen wurden die Empfehlungen diskutiert und verabschiedet. Das formale Konsensusfindungsverfahren wurde von Frau Dr. med. Monika Nothacker, die über eine entsprechende Qualifikation von der AWMF verfügt, moderiert. Die Konsensuskonferenz wurde in Form eines nominalen Gruppenprozesses durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Vorstellung der Empfehlungsvorschläge und Darlegung der Evidenzlage aus Sicht der vorbereitenden Experten mit anschließender Diskussion. Es folgte die Möglichkeit zur inhaltlichen Nachfrage/Klärstellung. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte, Vorherabstimmung und bei Bedarf, falls kein Konsens erzielt werden konnte - Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Für alle Empfehlungen konnte ein Konsens (>75%) oder starker Konsens (>95%) erzielt werden.

Tabelle 10: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Ein Expertenkonsens (EK) wurde dann getroffen, wenn für spezielle Empfehlungen/Statements keine wissenschaftliche Evidenz gefunden werden konnte. Der EK ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Graduierung von Empfehlungen beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten

Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Interessenkonflikte

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport (siehe Kapitel V) zu dieser Leitlinie zu finden.

Einholung von Interessenkonflikterklärungen

Von allen Leitliniengruppenmitgliedern inklusive der Leitlinienkoordinatoren wurden zu Beginn des Leitlinienprojektes Interessenkonflikterklärungen eingeholt. Hierbei wurde die Vorlage der AWMF „Erklärung über Interessenkonflikte“ (Stand: 8.2.2010) verwendet. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautoren zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch im Leitlinienreport.

Umgang mit möglichen Interessenkonflikten

Der Umgang mit allen potenziellen Interessenkonflikten gestaltet sich in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit durch folgende vorher festgelegte Maßnahmen:

- ➔ Abstimmungen zu den jeweiligen Empfehlungen wurden sowohl in der Gesamtgruppe der Stimmberechtigten als auch unter Ausschluss der Stimmberechtigten mit COI durchgeführt und separat dokumentiert.

Die Angaben in den COI-Erklärungen wurden Advisoryboard-Tätigkeit im Bereich der Kontrazeption, Vortragstätigkeit gegen Honorar oder die Mitgliedschaft in einem wissenschaftlichen Beirat für Kontrazeptiva als relevante Interessenkonflikte eingestuft und die betreffenden Leitliniengruppenmitglieder enthielten sich bei der Abstimmung.

V. Qualitätsindikatoren

Im Rahmen der Leitlinienerstellung sind keine Qualitätsindikatoren, wie z.B. Messgrößen für das Monitoring, erstellt worden. Die Implementierung ist für nachfolgende Versionen der Leitlinie geplant.

1 Venöse thromboembolische Ereignisse

1.1 Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf das Risiko einer venösen Thromboembolie

Auch wenn das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE), insbesondere tiefe Beinvenenthrombosen [TVT], Armvenenthrombosen, Hirnvenenthrombosen und Lungenarterienembolien [LAE]), bei Frauen im gebärfähigen Alter insgesamt niedrig ist (etwa 5/10.000 pro Jahr) (1, 2), so können insbesondere hormonelle Kontrazeptiva (HK) (je nach Konzentration des Östrogen- und Art des Gestagenanteils (etwa um den Faktor 2 bis 4) (3-5) aber auch Schwangerschaften (etwa um den Faktor 6 während der Schwangerschaft und um den Faktor 22 im Wochenbett) (6, 7) das VTE-Risiko erhöhen. Daher muss das individuelle VTE-Risiko einer jeden Patientin in die Beratung zur Auswahl geeigneter Kontrazeptionsmethoden einbezogen werden.

Für nicht-orale kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (z.B. Vaginalring, Kontrazeptionspflaster) konnte ebenfalls ein erhöhtes Thromboserisiko nachgewiesen werden. So konnte für die Anwendung eines kombinierten Verhütungspflasters in 3 Studien ein etwa doppelt so hohes Thromboserisiko im Vergleich zu Anwenderinnen von KOK mit Levonorgestrel nachgewiesen werden (2). Eine dänische Kohortenstudie fand für Anwenderinnen des Pflasters mit Norelgestromin und Ethinylestradiol ein 7,9-fach erhöhtes VTE-Risiko und für Anwenderinnen des Vaginalringes ein 6,5-fach erhöhtes VTE-Risiko verglichen mit Nicht -Anwenderinnen (8).

Die Anwendung von Gestagenmonopräparaten erhöht das VTE-Risiko nicht entscheidend (9-12). Einzig für das Depot-Medoxyprogesteronacetat (sog. 3-Monatsspritze; DMPA) wurde in einer Studie ein erhöhtes VTE-Risiko (3,6-fach) gefunden (13).

Tabelle 11: Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf das VTE-Risiko (14, 15)

Gestagen im KOK	Relatives Risiko für VTE im Vergleich zu KOK mit Levonorgestrel	Inzidenz (pro 10.000 Frauen pro Jahr der Anwendung)	Geschätzte Zahl neuer VTE in Deutschland pro Jahr (bei ca. 6,8 Mio. Anwenderinnen) (15)
Nichtanwenderin	-	2	1360
Levonorgestrel	1	5–7	3400-4760
Norgestimat / Norethisteron	1	5–7	3400-4760
Dienogest	1,6	8-11	5440-7480
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2	9–12	6120-8160
Etonogestrel/Norelgestromin	1–2	6–12	4080-8160
Chlormadinon / Nomogestrolacetat + E2, Dienogest + E2	unbekannt	unbekannt	unbekannt

Nachdem das Thromboserisiko der KOK in einem Risikobewertungsverfahren auf europäischer Ebene 2013 erneut untersucht wurde, erfolgte auf nationaler Ebene ab Januar 2014 eine Umsetzung der Beschlüsse der Europäischen Kommission zur Risikominimierung. Für Deutschland wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen risikominimierenden Maßnahmen (Rote-Hand-Briefe, Änderungen der Fachinformationen, Informationskarte für die Patientinnen, Checklisten für die Verschreibung, Empfehlungen auf der BfArM Website) in Auftrag gegeben, mit der die Entwicklung der KOK- Verordnungszahlen vor und nach diesem europäischen Risikobewertungsverfahren untersucht wurde. Als Datenquellen für die Studie dienten bundesweite verschreibungsfallbezogene Daten über weibliche gesetzlich Krankenversicherte zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr sowie bundesweite AOK-Daten über Verschreibungen und Diagnosen für die gleiche Altersgruppe. Frauen älter als 20 Jahre wurden nicht einbezogen, da Kontrazeptiva nach der Vollendung des 20. Lebensjahrs durch die gesetzliche Krankenversicherung nicht mehr erstattungsfähig

sind und dementsprechende Verschreibungsdaten in dem verwendeten Datensatz nicht enthalten waren. Trotzdem ist diese Studie von hoher klinischer Relevanz, da 53% der jungen Frauen in Deutschland zwischen 14 und 19 Jahren KOK als Verhütungsmittel verwenden. (16, 17)

Die BfArM-Studie zeigte, dass zwischen Januar 2011 und März 2016 in Deutschland die Verordnungen von KOK mit hohem VTE-Risiko (Drospirenon, Gestoden, Desogestrel) kontinuierlich von 26% auf 12% der Gesamtverordnungen zurückgingen, während die Verschreibungen von KOK mit niedrigem VTE-Risiko (Levonorgestrel, Norethisteron, Norgestimat) von 31,9% auf 34,3% anstiegen. (18) Zu den in der Studie als Risikoklasse X bezeichneten Präparaten (Chlormadinon, Nomegestrol) liegen keine ausreichenden Daten zu einer Risikobewertung vor. Obwohl das BfArM unabhängig von der notwendigen Aufklärung der Anwenderinnen zum Thromboserisiko weiterhin die Verordnung von KOK mit dem geringsten Thromboserisiko empfiehlt, zeigte die Substanzgruppe der Risikoklasse X dagegen den höchsten Zuwachs im Beobachtungszeitraum, mit einem Anstieg von 39,5 Prozent auf 51,8 Prozent der Gesamtverordnungen. Allerdings ist eine Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien nun zu dem Ergebnis gekommen, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, mit einem leicht (1,6-fach) erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert sind im Vergleich zu kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, die Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthalten (Publikation ausstehend).

Zur individuellen Abschätzung des VTE-Risikos ist ein Screening auf Thrombophilie-Laborparameter nur sehr eingeschränkt hilfreich. Eine routinemäßige Durchführung von Thrombophilietestungen vor Verschreibung von Kontrazeptiva ist in Anbetracht des geltenden Gendiagnostikgesetzes (Testung nur durch zur genetischen Beratung qualifizierte Ärzte), der Kosten und der Qualitätsanforderungen an die präanalytische Probenbehandlung nicht zu empfehlen, zumal nicht jede thrombophile Störung erfasst werden kann, vergleichsweise harmlose Thrombophilien häufig sind und immer die Eigen- und Familienanamnese sowie konstitutionelle und dispositionelle Risikofaktoren in die Beratung mit einzubeziehen sind (9). Beispielsweise läge die „Number needed to test“, um eine VTE zu vermeiden, für die Faktor-V-Leiden-Mutation bei 666 (19). Zudem kann eine zu großzügige Indikationsstellung zur Testung zu einer erheblichen Verunsicherung und einem dementsprechend hohen Beratungsbedarf ganzer Familien führen. Entscheidend ist also, die Indikation zur Thrombophilietestung kritisch zu stellen und ggf. auch einen Hämostaseologen in diese Entscheidung mit einzubeziehen. Durch eine adäquate Selektion kann die „Number-needed-to-test“ erheblich gesenkt und die anschließende Beratung auf die klinisch bedeutsamen Situationen beschränkt werden.

In jedem Fall steht eine sorgfältige Anamneseerhebung und Erfassung potentieller VTE-Risikofaktoren für die individuelle Abschätzung des VTE-Risikos im Rahmen einer Kontrazeptiva-Neuverschreibung an erster Stelle. Dafür sind mindestens die folgenden Angaben zu erheben:

- ➔ Lebensalter
- ➔ Body-Mass-Index (BMI)
- ➔ Rauchen (inkl. mittlerer Zigarettenkonsum pro Tag)
- ➔ Bestehende bzw. absehbare Immobilität bzw. geplante große Operationen
- ➔ Eigenanamnese für VTE (inkl. potentieller Auslöser zur Erkennung hormonassoziierter und unprovozierter Ereignisse)
- ➔ Familienanamnese für VTE (insbes. Verwandte ersten Grades relevant; wobei sowohl das Lebensalter bei Auftreten der VTE, die Art der VTE sowie potentieller Auslöser zur Erkennung hormonassoziierter und unprovozierter Ereignisse zu erfragen sind)
- ➔ Bekannte Thrombophilieparameter in der Familie

Mit diesen Angaben kann eine erste Orientierung über das generelle VTE-Risiko anhand von Tabelle 12 vorgenommen werden (adaptiert nach der Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use [MEC] 2016). (17)

Tabelle 12: Relevanz verschiedener VTE-Risikofaktoren und Empfehlungen für die Verschreibung von Kontrazeptiva; adaptiert nach UKMEC (11)

Risikofaktor für VTE	Relevanz für VTE-Risiko unter Kontrazeption	Zu empfehlende Maßnahmen
Lebensalter >35 Jahre	Gering - mittel	Ausführliche Risikoberatung; prinzipiell alle Formen der Kontrazeption möglich
BMI >35 kg/m ²	Gering - mittel	Ausführliche Risikoberatung; möglichst Verzicht auf KOK
Rauchen (Zigaretten)	Gering - mittel	Ausführliche Risikoberatung; möglichst Verzicht auf KOK (insbesondere, wenn >35 Jahre und/oder >15 Zig./Tag)
≥2 Risikofaktoren aus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter >35 Jahre ▪ BMI >35 kg/m² ▪ Rauchen 	Mittel - hoch	Ausführliche Risikoberatung; möglichst Verzicht auf KOK

Risikofaktor für VTE	Relevanz für VTE-Risiko unter Kontrazeption	Zu empfehlende Maßnahmen
Prolongierte Immobilität, ausgedehnte chirurgische Eingriffe	Mittel - hoch	Ausführliche Risikoberatung; kein Neubeginn auf KOK; konsequente Thromboseprophylaxe bei KOK -Anwenderinnen
Positive Eigenanamnese für VTE	Mittel (bei getriggelter VTE) bis hoch (unprovozierte oder hormon-assoziierte VTE)	Verzicht auf KOK; Einbeziehung von Hämostaseologen erwägen (dort ggf. Thrombophilietestung)
Positive Familienanamnese für VTE bei Verwandten ersten Grades mit VTE vor dem 45. Lebensjahr	Mittel (bei getriggelter VTE) bis hoch (idiopathische oder hormon-assoziierte VTE)	Verzicht auf KOK [#] ; Einbeziehung von Hämostaseologen erwägen (dort ggf. Thrombophilietestung)
Positive Familienanamnese für VTE bei Verwandten ersten Grades >45. Lebensjahr	Gering-mittel	Ausführliche Risikoberatung; KOK möglich [#] , wenn keine geeignetere Alternative
Asymptomatische Thrombophilie bzw. bei Verwandten ersten Grades beschriebene Thrombophilie	Gering-hoch je nach Art der Thrombophilie und Manifestation innerhalb der Familie	kritische Indikationsstellung zur Thrombophilietestung bei asymptomatischen Patienten; wenn Thrombophilie nachgewiesen, hämostaseologische Beratung vor hormoneller Kontrazeption

Nach World Health Organization (WHO) Guideline 2015 (9) dürften Patientinnen ohne Thrombophilie bei positiver Familienanamnese KOK anwenden: MEC Kategorie 2: "A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks". Nach der Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare UK MEC (11) wird jedoch nach dem Alter des betroffenen Familienangehörigen in MEC Kategorie 2 oder 3 unterschieden; wobei bei Alter des Angehörigen <45 Jahre die MEC Kategorie 3 anzusetzen ist: „A condition where the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method“.

Besonderes Augenmerk sollte auf Patientinnen mit hormoneller Kontrazeption gelegt werden, bei denen durch zusätzliche Risikofaktoren wie etwa Trauma, längere Immobilisation oder größere Operation das VTE-Risiko temporär zusätzlich stark erhöht wird. So haben verschiedene Studien gezeigt, dass Anwenderinnen von KOK nach Unterschenkelfrakturen oder Operationen einen Anstieg der Thromboserate zeigen. (20, 21) Über das Risiko, unter neueren Antikonzeptiva (Hormonspirale, Hormonimplantat oder Hormonpflaster) eine postoperative Thrombose zu entwickeln, liegen keine Daten vor. Das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft bei Absetzen der oralen Kontrazeptiva vor einem operativen Eingriff sollte in Bezug auf die Senkung des Thromboserisikos abgewogen werden. Eine Unterbrechung der Kontrazeption ist nicht zu empfehlen. Anwenderinnen von hormonalen Kontrazeptiva sollten bei größeren

operativen Eingriffen mit einem mittleren oder hohen Thromboserisiko ohnehin eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten und sind damit ausreichend geschützt; zur genaueren Risikoabschätzung hilft Tabelle IX der aktuellen S3-Leitlinie zur VTE Prophylaxe. (22)

1.2 Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf VTE-Risiko

Evidenzbasiertes Statement 1.S1

Evidenzgrad 2++

Kombinierte Kontrazeptiva erhöhen das VTE-Risiko signifikant. Dies gilt explizit auch für die parenteralen Anwendungen (Vaginalring, Verhütungspflaster). Gestagenmonopräparate sind, ausgenommen die 3-Monats-Spritze (DMPA), nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert.

Literatur: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, Contraceptive choices for young people), 2010 ; RCOG, 2010 Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception, Green-top guideline, No 40 ; Canadian Contraception Consensus, Part 4, 2017 ; Heinemann Contraception 75 (2007) 328– 336 ; Martinez, 2012 ; De Bastos 2014 ; Tepper 2016 Contraception 94 (2016) 678–700 ; Dinger Contraception 75 (2007) 344– 354 ; Lidegaard BMJ 2012;344:e2990 doi: 10.1136/bmj.e2990 ; Van Hylckama Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(11):2297-300 ; case-control-Studie

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E1

Evidenzgrad 2++

Empfehlungsgrad A

Vor Verordnung von kombinierten Kontrazeptiva soll eine individuelle Erhebung des VTE-Risikos erfolgen. Bei erhöhtem VTE-Risiko sollen kombinierte Kontrazeptiva nicht angewandt werden.

Literatur: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, Contraceptive choices for young people), 2010 ; RCOG, 2010 Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception, Green-top guideline, No 40 ; Canadian Contraception Consensus, Part 4, 2017 ; Heinemann Contraception 75 (2007) 328– 336 ; Martinez, 2012 ; De Bastos 2014 ; Tepper 2016 Contraception 94 (2016) 678–700 ; Dinger Contraception 75 (2007) 344– 354 ; Lidegaard BMJ 2012;344:e2990 doi: 10.1136/bmj.e2990 ; Van Hylckama Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(11):2297-300 ; case-control-Studie

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E2

Evidenzgrad 2++

Empfehlungsgrad 0

Bei Frauen mit erhöhtem VTE-Risiko können Gestagenmonopräparate angewandt werden (Ausnahme DMPA).

Literatur: 14. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, Contraceptive choices for young people), 2010 ; RCOG, 2010 Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception, Green-top guideline, No 40 ; Canadian Contraception Consensus, Part 4, 2017 ; Heinemann Contraception 75 (2007) 328– 336 ; Martinez, 2012 ; De Bastos 2014 ; Tepper 2016 Contraception 94 (2016) 678–700 ; Dinger Contraception 75 (2007) 344– 354 ; Lidegaard BMJ 2012;344:e2990 doi: 10.1136/bmj.e2990 ; Van Hylckama Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(11):2297-300 ; case-control-Studie

1.3 Bedeutung des Gestagenanteils in kombinierten hormonellen Kontrazeptiva auf das VTE

Das mit dem Einsatz kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verbundene VTE-Risiko ist wesentlich von der Art des verwendeten Gestagens abhängig (Tabelle 11). Das relative VTE-Risiko ist bei der Verwendung aller KOK erhöht, abhängig vom Applikationsmodus (Pille, Pflaster, Vaginalring). Das VTE-Risiko ist im ersten Anwendungsjahr am höchsten (Odds ratio [OR] 4,1 in den ersten 3 Monaten und 2,1 in den ersten 12 Monaten), bleibt aber auch nach 12 Monaten auf erhöhtem Niveau (OR 1,9 in den ersten 4 Jahren) (23).

Die meisten KOK enthalten eine Kombination aus synthetisch hergestelltem Ethinylestradiol in unterschiedlichen Dosierungen (20–35 µg) mit einem synthetischen Gestagen. Zwei neuere Präparate enthalten statt Ethinylestradiol die natürlichen Östrogene Estradiol („Zoely“) bzw. Estradiolvalerat („Qlaira“).

Daten aus dem Jahr 1999 zeigten ein etwa doppelt so hohes VTE-Risiko für KOK, die Desogestrel oder Gestoden enthalten, im Vergleich zu KOK der 2. Generation, die Levonorgestrel oder Norethisteron enthalten.

Die sog. EURAS-Studie konnte keine Relevanz des Gestagentyps für das VTE-Risiko nachweisen. Allerdings weist diese Studie methodische Schwächen auf (die VTE-Rate von Levonorgestrel-haltigen KOK war hier 4-fach höher als üblich, es wurde keine Unterscheidung zwischen Erstanwenderinnen und Langzeitanwenderinnen vorgenommen, der Vertrauensbereich für die HR liegt für Drospirenon-haltige KOK bei 1,8, zudem war die Studie von Pharmaherstellern finanziert) (2, 24).

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2012 mit Daten aus 25 Studien zwischen 1995 und 2010 konnte dagegen erneut das erhöhte VTE-Risiko für KOK mit Gestoden (Relatives Risiko [RR] 1,31), Desogestrel (RR 1,93), Drospirenon (RR 1,67) und Cyproteronacetat (RR 1,65) vs. KOK mit Levonorgestrel belegen. KOK mit Norgestimat hatten ein gleich hohes RR für VTE wie KOK mit Levonorgestrel (3). Dies wird von neueren Meta-Analysen bestätigt (25).

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2014 konnte zeigen, dass die sog. 2.-Generations-KOK das VTE-Risiko um den Faktor 2,8 erhöhen, 3.-Generations-KOK dagegen um den Faktor 3,8. KOK, die Cyproteronacetat oder Drospirenon enthalten, haben ein gleich hohes VTE-Risiko wie KOK mit Desogestrel (3. Generation). Als mögliche Ursache wird hier die unterschiedliche Hemmwirkung verschiedener Gestagene auf Ethinylestradiol

diskutiert, die wiederum zu unterschiedlichen Effekten auf Pro- und Antikoagulatoren führt (z. B. führen Desogestrel-KOK zu einem stärkeren Anstieg einiger Gerinnungsfaktoren und zu einem stärkeren Abfall von Protein S) (4).

Gleiches gilt für KOK mit Drospirenon (26) und Cyproteronacetat (27); zusätzlich wurde für Drospirenon hier auch eine Verstärkung der Thrombozytenfunktion gefunden (28).

Ein Report des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der European Medicines Agency aus dem Jahr 2014 kommt zu einer differenzierten Bewertung der unterschiedlichen Gestagene in KOK (Tabelle 11) (14).

Es existieren keine ausreichenden Daten für KOK mit Chlormadinon und Dienogest, eine einzelne Arbeit konnte jedoch auch hier im Vergleich zu KOK mit Levonorgestrel ein erhöhtes VTE-Risiko (adjusted risk 2,54 für Chlormadinon und 2,97 für Dienogest) zeigen (29).

Eine Sonderstellung nehmen die KOK mit Estradiol/Nomegestrolacetat („Zoely®“) bzw. Estradiolvalerat/Dienogest („Qlaira®“) ein.

Bei diesen Präparaten führt der Verzicht auf Ethinylestradiol zu einer verminderten Rezirkulation des Östrogens in der Leber und damit zu einer geringeren Aktivierung der Gerinnung, vergleichbar mit den KOK der 2. Generation. (30-32) Die ersten klinischen Daten zeigen für die Kombination von Estradiovalerat/Dienogest kein höheres Thrombose- oder kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu konventionellen KOK mit Levonorgestrel-Komponente (33).

Im Gegensatz dazu führen die transdermalen (Ethinylestradiol + Norelgestromin = „Evra®“) bzw. transvaginalen KOK (Ethinylestradiol + Etonogestrel = „Nuvaring®“ bzw. „Circlet®“) zu einer Verdoppelung des VTE Risikos im Vergleich zu KOK mit Levonorgestrel (8) oder zu KOK mit Norgestimat. (34)

In Frankreich wurden KOK mit Desogestrel und Drospirenon 2013 aus der Erstattung durch die Krankenkassen herausgenommen, was zu einem Einbruch der Verordnungszahlen dieser KOK um 45% führte, wogegen die KOK der 1. und 2. Generation um ca. 30% häufiger verordnet wurden. Gleichzeitig sank die Zahl der Klinikaufenthalte bei 15-49-jährigen Frauen wegen Lungenembolie um 11,2%, bei den 15-19-jährigen sogar um 27,9%. Die Einweisungsraten von gleichaltrigen Männern und von älteren Frauen änderten sich dagegen nicht. Dies wertete die französische Arzneimittelbehörde als Bestätigung, dass sich die VTE-Morbidität durch die Auswahl weniger risikoträchtiger KOK reduzieren lässt (24, 35).

Das Paul-Ehrlich-Institut und das BfArM weisen im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (Ausgabe 4/2011) darauf hin, dass bei der Verordnung von KOK das unterschiedliche VTE-Risiko der verschiedenen Gestagene mehr Beachtung finden sollte. Es wird darauf hingewiesen, dass einige europäische Staaten (Niederlande, Belgien, Dänemark, England, Norwegen) bereits nationale Empfehlungen zur grundsätzlichen Verordnung von KOK mit Levonorgestrel bzw. Norethisteron als Mittel der ersten Wahl herausgegeben haben.

Mittlerweile wurden in den Fachinformationen für KOK ein spezieller Warnhinweis über das erhöhte VTE-Risiko anderer KOK im Vergleich zu KOK mit Norethisteron, Norgestimat und Levonorgestrel hinzugefügt.

Ein Rote-Hand-Brief vom 30.01.2014 (36) weist nochmals auf das niedrigere VTE-Risiko von KOK mit Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat im Vergleich zu moderneren KOK hin. Es wird empfohlen, dieses bei der Verschreibung von KOK individuell zu berücksichtigen.

Die Datenlage weist mit großer Evidenz, von der EURAS-Studie mit ihren methodischen Schwächen abgesehen, auf ein deutlich erhöhtes VTE-Risiko für KOK mit Desogestrel, Gestoden, Cyproteronacetat und Drospirenon vs. KOK mit Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat hin.

Umstritten bzw. noch unklar wegen geringer bzw. fehlender Datenlage bleibt das VTE-Risiko bei KOK mit Chlormadinon und Dienogest sowie für die neueren KOK mit Estradiol / Nomegestrolacetat („Zoely“) bzw. Estradiolvalerat/Dienogest („Qlaira“).

Evidenzbasiertes Statement 1.S2

Evidenzgrad 2-

Der Gestagenanteil in kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KOK) beeinflusst das venöse Thromboembolierisiko. Gestagenmonopräparate sind nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert (Ausnahme DMPA).

Literatur: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Contraceptive choices for young people),2010 ; Brechin S, Penney G. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-top Guideline No. 40, 2010 ; Canadian Contraception Consensus, Part 4, 2017 ; Martinez F et al ; Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. 2011;343:d6423. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. Arch Gynecol Obstet. 2014;289(2):413-419. doi:10.1007/s00404-013-2983-9. Impact de la modification récente des méthodes de contraception en France sur la survenue démbolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans. arzneitelegramm. November 2014. <http://www.a-turl.de/?k=oswi4>. de Bastos et al

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E3**Evidenzgrad 2-****Empfehlungsgrad A**

Bei Verordnung von KOK sollen nach sorgfältiger Erhebung der Eigen- und Familienanamnese bezüglich einer venösen Thromboembolie (VTE) Präparate der 2. Generation (s. Tabelle 11) bevorzugt werden. Das gilt vor allem für Erstanwenderinnen.

In besonderen klinischen Situationen kann – nach individueller Risikoabschätzung und Aufklärung der Patientin – über das damit verbundene erhöhte VTE-Risiko eine Verordnung anderer KOK erfolgen.

Literatur: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Contraceptive choices for young people),2010 ; Brechin S, Penney G. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-top Guideline No. 40, 2010 ; Canadian Contraception Consensus, Part 4, 2017 ; Martinez F et al ; Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):413-419. doi:10.1007/s00404-013-2983-9. Impact de la modification récente des méthodes de contraception en France sur la survenue démbolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans. *arzneitelegamm*. November 2014. <http://www.a-turl.de/?k=oswi4>. De Bastos et al

1.4 Zusammenhang von hormonellen Kontrazeptiva und Rezidiv-VTE

Es ist zum Rezidivrisiko nach KOK-induzierter VTE unter fortgesetzter KOK-Gabe ohne gleichzeitige Antikoagulation eine Studie bekannt (37). Dies hängt damit zusammen, dass seit vielen Jahren in allen Leitlinien einheitlich der Einsatz von KOK bei Patientinnen mit stattgehabter VTE als „nicht akzeptables Gesundheitsrisiko“ bewertet wird. Eine Ausnahme sind Level A Leitlinien der Agency for Healthcare Research and Quality / National Guideline Clearinghouse, in denen KOK vor allem bei Frauen mit einer dokumentierten Vorgeschichte einer idiopathischen VTE oder einer VTE im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft oder Östrogeneinnahme, abgeraten wird.

In Bezug der Gestagen-Monotherapie ohne Antikoagulation sind nach unseren Recherchen insgesamt 280 Patientinnen in Studien erfasst (38). Relativ einheitlich ist hier die Bewertung in den Leitlinien, die eine MEC-Kategorie 1 („Nutzen überwiegt das Risiko uneingeschränkt“) bzw. 2 („Nutzen überwiegt im Allgemeinen das Risiko“) aufführen.

In Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung, Art und Dosis können KOK das Risiko für das Auftreten einer ersten VTE erhöhen. Daher gelten VTE, die unter KOK-Präparaten aufgetreten sind, als „provozierte“ Thromboembolien. Das aktuelle Guidance-Dokument des Scientific and Standardization Committee der Internationalen Gesellschaft für

Thrombose und Hämostase (39) klassifiziert KOK als schwachen, aber wichtigen transienten Risikofaktor, da sich das Rezidivrisiko halbiert, wenn vor dem Absetzen der Antikoagulation auch die KOK als potentielle VTE-Auslöser beendet werden. (39) Wegen des niedrigen Rezidivrisikos nach Beendigung der KOK wird für diese VTE-Patientinnen in den nationalen (40) und internationalen Leitlinien (41) nur eine kurze, d.h. in der Regel 3-monatige Antikoagulation, empfohlen. Zum Risiko unter fortgesetzter KOK und fortgesetzter Antikoagulation siehe Frage 4 (1.5 Zusammenhang von hormoneller Kontrazeptiva und Rezidiv-VTE trotz Antikoagulation).

1.4.1 VTE-Rezidivrisiko unter KOK, ohne Antikoagulation

Zur Frage nach dem VTE-Rezidiv unter Fortführung oder Neubeginn von KOK nach Beendigung der Antikoagulation findet sich in der Literatur eine Studie von 172 Patientinnen, die eine erste VTE unter KOK erlitten hatten. (37) Bei allen 160 Patientinnen, welche die Antikoagulation beendet hatten, lag die kumulative Inzidenz der Rezidiv-VTE bei 5,1% nach einem Jahr und bei 14,2% nach fünf Jahren. Alle vier Patientinnen, die ohne Antikoagulation weiter KOK einnahmen, erlitten innerhalb von 40 Monaten ein Rezidiv (100%) [non-adjusted HR 19.3 (5.9–62.9) $p < 0.001$; adjusted HR 8.2 (2.1–32.2) $p = .003$], verglichen zu den 122 Frauen ohne weitere hormonelle Kontrazeption, von denen innerhalb von 100 Monaten 20 ein Rezidiv erlitten. Demgegenüber erlitten 7/34 Frauen, die ohne Antikoagulation ein Gestagenmonopräparat eingenommen hatten (20,6%) ein Rezidiv [non-adjusted HR 1,3; 0,5-3,0) $p = 0.51$].

Frauen mit aktueller oder früherer VTE sollten gegen die weitere Verwendung von KOK beraten werden, da dies ein nicht akzeptables Risiko darstellt. Das UK MEC schließt hier Pille, Pflaster und Vaginalringe unter der Überschrift KOK ein, so dass die Eingruppierung für alle genannten Applikationen gilt (UKMEC-Kategorie 4: „nicht akzeptables Gesundheitsrisiko“).

1.4.2 VTE-Rezidivrisiko unter reinen Gestagenpräparaten, ohne Antikoagulation

In die oben genannte Studie (37) wurden auch 34 Frauen eingeschlossen, die reine Gestagenpräparate eingenommen hatten; hier war das VTE-Rezidivrisiko nicht signifikant erhöht.

In einer aktuellen prospektiven französischen Kohortenstudie (38) wurden 419 Frauen nach einer ersten VTE ausgewertet. Dabei erhielten 163 Frauen reine Gestagenpräparate (oral 30µg Levonorgestrel (LNG) oder Desogestrel 75µg und LNG-IUS, kein DMPA) in einem medianen Follow-up von 4,4 Jahren. Insgesamt traten 35 Rezidiv-VTEs auf, davon sechs während Gestageneinnahme. Die Inzidenzrate für Frauen ohne Hormoneinnahme im Follow-up betrug 6,9/1.000 Frauenjahre (1,7-97,7),

bei reinen Gestagenpräparaten hingegen 10,6/1.000 Frauenjahre (4,8-23,7), entsprechend einer altersadjustierten Inzidenzraten-Ratio von 1,6 (0,3-7,8).

In der Leiden-Thrombophilie-Studie (42) kam es bei 2/12 Frauen, die nach VTE reine Gestagenpräparate erhielten, zu Rezidiv-VTE, entsprechend einer Inzidenz von 38,4 pro 1.000 Frauenjahren, verglichen mit 10,5 pro 1.000 Frauenjahren ohne hormonelle Kontrazeption. Die altersadjustierte Inzidenzraten-Ratio für reine Gestagenpräparate betrug 3,6 (0,7-17,3). Die beiden erwähnten Rezidive traten unter DMPA auf.

Für reine Gestagenpräparate (Depot-Medroxyprogesteronacetat / Norethisteron-Enantat sowie reine Gestagen-Implante und LNG-IUS) bewerten die UK MEC mit 2 (d.h. „eine Konstellation, in der die Vorteile der eingesetzten Methode generell die theoretisch nachgewiesenen Risiken überwiegen“).

UK MEC 2005/2006 konstatieren, dass die systemische Resorption von LNG aus dem LNG-IUS niedrig ist, und es daher unwahrscheinlich ist, dass dies mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert ist. Frauen mit einer aktuellen VTE können die Verwendung eines LNG-IUS oder eines Kupfer-IUD erwägen, ggf. sollte aber eine Verschiebung der Einlage bis nach dem Absetzen der Antikoagulation in Betracht gezogen werden, um das unter laufender Antikoagulation potentiell erhöhte lokale Blutungsrisiko zu minimieren (UK MEC 1, d.h. eine Situation für die keine Kontraindikationen für die genannten kontrazeptiven Methoden bestehen).

Evidenzbasierte Empfehlung 1.E4

Evidenzgrad **2++**

Empfehlungsgrad **A**

Frauen mit einer aktuellen oder einer früheren VTE soll von der weiteren Verwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva abgeraten werden, sofern sie nicht durch eine Antikoagulation vor einer Rezidiv-VTE geschützt sind.

Literatur: 1. WHO 2015, RCOG2010
UK MEC 2005/2006 RCOG2010

Konsensbasierte Empfehlung 1.E5**Expertenkonsens**

Für systemische Gestagen-Monopräparate (Ausnahme DMPA/NET-Depot-Präparate) und das LNG-IUS überwiegen die Vorteile einer effektiven Kontrazeption gegenüber den potentiellen VTE-Risiken.

Für die Verwendung von LNG-IUS oder eines Kupfer-IUD stellt eine stattgehabte VTE keine Kontraindikation dar.

Literatur: UK MEC 2005/2006

1.5 Zusammenhang von hormoneller Kontrazeptiva und Rezidiv-VTE trotz Antikoagulation

Anmerkung

- ➔ Abgesehen von der post-hoc Analyse der EINSTEIN DVT/PE-Daten (42) keinerlei Daten
- ➔ Widersprüchliche Leitlinien und Guidance statements ohne Evidenzbasis
- ➔ Konkrete Frage des VTE-Risikos unter Antikoagulation in allen Reviews ausgeklammert

Bei Auftreten einer VTE unter hormoneller Kontrazeption wird aufgrund der beschriebenen VTE-Risikoerhöhung die hormonelle Kontrazeption häufig unmittelbar mit der VTE-Diagnose abgesetzt. Diese Entscheidung basiert zum Teil auf entsprechenden, inzwischen aber veralteten Empfehlungen (2, 11, 44).

Für die Zulassung der KOK in Deutschland ist eine stattgehabte VTE jeweils als Kontraindikation aufgeführt, bei Gestagenmonopräparaten ein Warnhinweis.

Diese Bewertungen berücksichtigen aber nicht, dass das absolute Risiko einer VTE unter hormoneller Kontrazeption generell niedrig ist (s. *Einleitung und Kapitel 1.1*), die relative Risikoerhöhung zwischen den zur Anwendung kommenden Hormonen zum Teil deutlich variiert (s. Tabelle 11) und das Risiko einer prothrombotischen Gerinnungsaktivierung unter laufender Antikoagulation (in Folge der stattgehabten VTE) anders zu bewerten ist als bei nicht antikoagulierten Patientinnen.

Werden diese Aspekte berücksichtigt, wird der Einsatz hormoneller Kontrazeptiva unter laufender Antikoagulation von verschiedenen Fachgesellschaften je nach Art der Kontrazeption differenzierter bewertet. Während einige Fachgesellschaften KOK auch während einer oralen Antikoagulation als „nicht akzeptables Gesundheitsrisiko“

einstufen (9, 11), werden Gestagen-Monopräparate überwiegend als unproblematisch anwendbar angesehen, da der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko übersteigt (2, 9-11).

Die genannten Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen und nicht auf einer soliden Evidenzbasis für oder gegen ein solches Vorgehen, weshalb die folgenden Überlegungen unbedingt in die Entscheidung zum Absetzen oder Weiterführen einer hormonellen Kontrazeption bei antikoagulierten VTE-Patientinnen einbezogen werden sollten:

1) Kompensation der potentiellen prothrombotischen Hormoneffekte durch die Antikoagulation

Die meisten akuten VTE-Manifestationen bedürfen einer therapeutisch dosierten Antikoagulation für mindestens 3-6 Monate, häufig auch länger. In dieser Zeit wird der potentiell prothrombotische Hormoneffekt durch die Antikoagulation kompensiert. Die einzigen Daten zu diesem Thema resultieren aus einer Post-hoc-Analyse der EINSTEIN-DVT/PE-Studien, in der das Risiko thromboembolischer Komplikationen bei Hormongabe unter einer VTE-Therapie mit Rivaroxaban oder Warfarin analysiert wurde (43). In dieser Analyse zeigte sich bei 475 Frauen mit VTE unter Antikoagulation und Hormonexposition (306 östrogenhaltige Präparate, 217 Gestagenmonopräparate und 48 sequentielle Anwendungen verschiedener hormoneller Kontrazeptiva) kein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko im Vergleich zu den 1413 Patientinnen (<60 Jahre), die in diesen Studien keine hormonelle Kontrazeption anwendeten; vgl. Tabelle 13). Ebenfalls fanden sich keine Unterschiede in der VTE-Rezidivrate zwischen östrogenhaltigen Kontrazeptiva und Gestagenmonopräparaten.

Tabelle 13: Rate rezidivierender VTE unter Antikoagulation in Abhängigkeit von der Hormonexposition (43)

Keine Hormonanwendung während der Antikoagulation n=1413	Alle Hormonanwendungen während der Antikoagulation n=475	Östrogenhaltige Hormonanwendungen während der Antikoagulation n=306	Anwendung von Gestagen- Monopräparaten während der Antikoagulation n=217
4,7%/Jahr (95%KI 3,3-6,4)	3,7%/Jahr (95%KI 1,5-7,7)	3,7%/Jahr (95%KI 1,0-9,4)	3,8%/Jahr (95%KI 0,8-11,2)

2) Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft bei Umstellung bzw. Absetzen einer Kontrazeption

Eine ungeplante Schwangerschaft stellt für Patientinnen mit VTE unter Antikoagulation ein besonders hohes Risiko dar, da es einerseits durch die mit der Schwangerschaft verbundene Gerinnungsaktivierung zu neuen thromboembolischen Komplikationen kommen kann (etwa 5-fach erhöhtes VTE-Risiko in der Schwangerschaft; etwa 10-20-fache Risikoerhöhung zwischen der 38. Schwangerschaftswoche bis Ende Wochenbett (45)), andererseits die Exposition von oralen Antikoagulantien mit einem potentiellen Embryotoxizitätsrisiko einhergeht (absolutes Embryopathierisiko etwa 10% für Vitamin-K-Antagonisten und annehmbar etwas geringer für direkte orale Antikoagulantien. (46-49). Falls keine sichere Kontrazeption durchgeführt wird, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit einer eintretenden Schwangerschaft (36% in einem medianen FU von 74 Monaten mit einer VTE-Rezidivrate von 8.6% trotz NMH-Prophylaxe bei 91% (37).

3) Risiko schwerer vaginaler Blutungskomplikationen

Bekanntermaßen steigern Antikoagulantien das Risiko schwerer Blutungskomplikationen und bei Frauen im gebärfähigen Alter ist eine stärkere Menstruationsblutung unter einer Antikoagulation wegen VTE besonders häufig. (43) Der zeitgleiche Hormonentzug durch Absetzen der Kontrazeption kann dieses Problem intensivieren, während eine Fortführung der hormonellen Kontrazeption präventiv wirken bzw. ein Neubeginn hormoneller Kontrazeptiva zur Behandlung menorrhagischer Komplikationen sogar notwendig sein kann. (50)

Vor diesen Hintergründen und angesichts der unterstützenden Daten aus der EINSTEIN DVT/PE-Analyse (43) ist die von der Internationalen Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase 2012 ausgesprochene Empfehlung zur Weiterführung der hormonellen Kontrazeption unter einer Antikoagulation wegen akuter VTE zu unterstützen. (51) Dabei kann prinzipiell jedwede Kontrazeption gewählt werden, wobei aber zu berücksichtigen ist, dass viele VTE-Patienten eine zeitlich begrenzte Antikoagulation (zumeist 3-6 Monate) erhalten und nach Absetzen der Antikoagulation eine Weiterführung von KOK meist nicht möglich ist. Demzufolge sollte bereits während der Antikoagulationsphase die daran anschließende Kontrazeption geplant werden. Das folgende Schema kann zur Planung hilfreich sein, im Zweifelsfall sollte ein klinischer Hämostaseologe in die Beratung und Entscheidung mit einbezogen werden, auch weil, wie oben ausgeführt, die Fachinformationen aller in Deutschland zugelassenen KOK eine stattgehabte VTE formal als Kontraindikation bzw. Warnhinweis aufführen und daher eine interdisziplinäre und individualisierte Entscheidungsfindung zur Antikoagulation / Kontrazeption ausdrücklich zu befürworten ist. Angesichts der aktuellen Formulierungen in den Fachinformationen einerseits sowie der oben ausgeführten Vorteile einer hormonellen Kontrazeption bei antikoagulierten Patienten

und des bislang fehlenden Nachweises einer VTE-Risikoerhöhung unter laufender Antikoagulation andererseits gibt die Leitlinienkommission in folgenden Empfehlungen auf Basis eines Expertenkonsens ab, um einen Einsatz hormoneller Kontrazeptiva bei antikoagulierten Patienten nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung und Patientenaufklärung zu unterstützen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Übersicht zur Fortführung von Kontrazeptiva während und nach einer Antikoagulation wegen VTE

Kontrazeption vor der VTE	Kontrazeption während der Antikoagulation*	Kontrazeption nach Absetzen der Antikoagulation
keine	KOK nach Möglichkeit vermeiden, da nach Absetzen der Antikoagulation nicht weiterzuführen	Jede östrogenfreie Kontrazeption (außer DMPA)
KOK	Umstellung auf östrogenfreie Kontrazeption oder KOK weiter bis 6 Wochen vor Ende der Antikoagulation, dann Umstellung auf östrogenfreie Alternative	Jede östrogenfreie Kontrazeption (außer DMPA)
Gestagen mono	Weiterführung	Jede Östrogen-unabhängige Option (außer DMPA)
IUD	Weiterführung	Jede Östrogen-unabhängige Option (außer DMPA)
Barrieremethoden	Umstellung indiziert zur Erhöhung der kontrazeptiven Sicherheit (bei ungeplanter Schwangerschaft potentiell Embryopathierisiko durch Antikoagulantien); Jede Östrogen-unabhängige Option (außer DMPA)	Jede Östrogen-unabhängige Option (außer DMPA)

* Eine sichere Kontrazeption ist bei allen Patientinnen unter oralen Antikoagulantien v.a. wegen des potentiellen Embryopathierisikos bei Schwangerschaftseintritt indiziert.

Konsensbasiertes Statement 1.S3**Expertenkonsens**

Während einer Antikoagulation ist eine effektive Kontrazeption zur Vermeidung ungeplanter Schwangerschaften und der damit verbundenen Risiken (z.B. Thromboembolien, Embryopathie) erforderlich.

Literatur:

Virkus RA, Løkkegaard ECL, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005: a national cohort study. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2011;66(12):753-5.
 Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJJ, Touwen BCL, Van Der Veer E, Heymans HSA. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*. 2002;66(3):127-40.
 Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anti-coagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*. 1986;315(22):1390-3.
 Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*. 2006;95(6):949-57.
 Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost*. 2016;116(4):651-8.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E6**Expertenkonsens**

Zu Beginn einer Antikoagulation soll eine Beratung zur sicheren Kontrazeption erfolgen. Als First-line Therapie sollte eine Gestagen mono Kontrazeption gewählt werden, da diese auch nach Beendigung einer Antikoagulation bedenkenlos fortgeführt werden kann. KOK sind unter laufender Antikoagulation vor allem zur Prävention und Therapie von abnormen uterinen Blutungen / Ovulationsblutung möglich.

Literatur:

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–1507
 Culwell KR, Curtis KM: Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception* 2009; 80: 337-345

Sollte nach den vorstehenden Abwägungen gemeinsam mit der Patientin die Entscheidung für eine Kontrazeption mit KOK fallen, so wären nach den vorliegenden Daten KOK mit einem Gestagen der zweiten Generation (z.B. Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron) sowie mit einem niedrigen Östrogenanteil zu bevorzugen, da diese mit dem geringsten Anstieg des VTE-Risikos verbunden sind. (4)

Evidenzbasiertes Statement 1.S4**Evidenzgrad 2-**

Für Frauen mit einer therapeutischen Antikoagulation nach stattgehabter VTE gibt es aktuell keine prospektive Evidenz, dass eine hormonelle Kontrazeption jedweder Art das Rezidivrisiko venöser Thromboembolien unter fortgesetzter Antikoagulation erhöht. Eine Post-hoc Analyse zeigte keine Risikoerhöhung.

Literatur:

Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):698-702.
 Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood.* 2016;127(11):1417-25.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E7**Expertenkonsens**

Da der zu erwartende Nutzen einer hormonellen Kontrazeption (sichere Empfängnisverhütung; Reduktion vaginaler Blutungskomplikationen unter Antikoagulation) das (bisher nicht belegte) Risiko übersteigt, sollte eine bestehende hormonelle Kontrazeption jedweder Art für die Dauer der Antikoagulation weitergeführt werden.

Während Patientinnen mit akuter VTE eine östrogenfreie hormonelle Kontrazeption auch nach Absetzen der Antikoagulation weiterführen können, soll eine östrogenhaltige Kontrazeption spätestens 6 Wochen vor Absetzen der Antikoagulation auf eine östrogenfreie Kontrazeption umgestellt werden.

Literatur:

Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):698-702.
 Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood.* 2016;127(11):1417-25.

1.6 Bedeutung prädisponierender Faktoren für das VTE-Risiko

Im Gegensatz zum Einfluss der Interaktion zwischen verschiedenen Komorbiditäten wie (Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und Nikotinkonsum) und KOKs auf arterielle thromboembolische Komplikationen haben bisher nur wenige Studien den Einfluss dieser Faktoren auf VTE untersucht. Die Studien, die Aussagen über diese Interaktion machen oder bei denen der Effekt der Komorbidität auf die Einnahme von KOK adjustiert

wurde, sollen im Folgenden zusammengefasst werden. Hierbei wird das VTE-Risiko für jede einzelne Komorbidität zuerst isoliert und dann in Kombination mit KOK-Einnahme diskutiert.

1.6.1 Hypertonie

Isolierter Effekt der Hypertonie auf das VTE-Risiko

In der Literatur finden sich Hinweise auf ein hypertonieassoziiertes VTE-Risiko: Eine Fall-Kontroll-Studie der WHO (51) fand eine Risikoerhöhung bei schwangerschafts-assoziiierter Hypertonie (OR 1,83 (95%-KI 1,20-2,81; signifikant). Zwei weitere Fall-Kontroll-Studien sowie eine Kohortenstudie kamen für Hypertonie in oder außerhalb der Schwangerschaft ebenfalls auf eine 1,5-2-fache Risikoerhöhung (Kohortenstudie: OR 2,19 (95%-KI 1,40-3,42; signifikant); Fall-Kontroll-Studien: OR 1,5 (95%-KI 0,9-2,6; nicht signifikant) bzw. OR 1,52 (95%-KI 0,98-2,36; Trend). (51-53)

Kombinierter Effekt von Hypertonie und KOK auf das VTE-Risiko

Eine WHO-Fall-Kontroll-Studie ergab, dass eine Hypertonie bei gleichzeitiger KOK-Einnahme das VTE-Risiko nicht erhöht; eine Hypertonie in einer vorausgegangenen Schwangerschaft verdoppelt hingegen das VTE-Risiko bei gleichzeitiger KOK-Einnahme in einer europäischen Studienpopulation. (52) Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2000 kam zu dem Ergebnis, dass ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg bei gleichzeitiger KOK-Einnahme das VTE-Risiko nur unwesentlich und nicht signifikant steigert. (56)

Kombinierter Effekt von Hypertonie und Gestagenmonopräparaten auf das VTE-Risiko

In einer WHO-Fall-Kontroll-Studie ergab sich, dass das VTE-Risiko durch Gestagenmonopräparate und Hypertonie nicht signifikant erhöht ist, wobei niedrige Fallzahlen in den verschiedenen Subgruppen die Aussagekraft dieser Studie einschränken. (54)

1.6.2 Hyperlipidämie

Isolierter Effekt der Hyperlipidämie auf das VTE-Risiko

Eine ältere Fall-Kontroll-Studie konstatierte eine nicht signifikante Risikoerhöhung auf 1,9 (95%-KI 0,9-3,9). (53)

Kombinierter Effekt von Hyperlipidämie und KOK auf das VTE-Risiko

Eine Kohortenstudie konnte ein gering erhöhtes VTE-Risiko (OR 1,39, 95%-KI 1,04-1,85) für Hyperlipidämie bei KOK-Anwenderinnen feststellen. (57)

1.6.3 Adipositas

Isolierter Effekt der Adipositas auf das VTE-Risiko

Die verfügbare Studienlage zeigt ein mit zunehmendem Gewicht ansteigendes venöses Thromboserisiko. Während bei einem BMI von 25-30 kg/m² das Risiko 1,3-1,9-fach erhöht ist, ergeben sich bei einem BMI von >30 kg/m² relative Risiken von ca. 2-5. (52, 54, 57-60)

Kombinierter Effekt von Adipositas und KOK auf das VTE-Risiko

Die zusätzliche Risikosteigerung durch einen BMI von >25 kg/m² bzw. 25-30 kg/m² (im Vergleich zu <25 kg/m²) ist 1,4-3,1-fach (51, 55, 57, 59, 61), wobei größere Studien relative Risiken von 1,8 (BMI >25 kg/m²) bzw. 2,8 (BMI 25-30 kg/m²) angeben. (51, 57)

1.6.4 Nikotin

Isolierter Effekt des Nikotinkonsums auf das VTE-Risiko

Als klassischer Risikofaktor für arterielle Thrombosen erhöht Nikotinkonsum das Risiko für VTE nicht oder nur unwesentlich. (52, 55) Einzelne Studien verweisen hingegen auf einen leichten Risikoanstieg bis auf das 1,3-4-fache (53, 63), wobei der Effekt z.T. von der Nikotindosis abhängig gemacht wird (1-10 Zigaretten/Tag: OR 1,3, 95%-KI: 1,0-1,6; 11-20 Zigaretten/Tag: OR 1,7, 95%-KI 1,4-2,1; >20 Zigaretten/Tag: OR 1,9, 95%-KI 1,4-2,7) (53); die Studie mit Angabe des 4-fachen Risikos leidet an methodischen Schwächen und einer geringen Fallzahl. (63)

Kombinierter Effekt von Nikotinkonsum und KOK auf das VTE-Risiko

Nicotinkonsum und KOK-Einnahme in Kombination scheinen einen eher untergeordneten Einfluss auf das VTE-Risiko zu haben: So konnten Studien keine oder keine signifikante bzw. lediglich eine marginale Risikoerhöhung für Nikotin zusätzlich zur KOK-Einnahme feststellen. (52, 63, 64). In einer Studie erfolgte eine multivariate Adjustierung des Nikotinkonsums auf hormonelle Kontrazeptiva; die resultierende Risikoerhöhung stieg in Abhängigkeit von der Nikotindosis von 1,3-fach auf bis zu 1,9-fach an (s.o.). (54) Eine weitere Studie konnte ein 2,2-fach erhöhtes Risiko ermitteln (95%-KI 1,7-2,8). (55)

Kombinierter Effekt von Nikotinkonsum und Gestagenmonopräparaten auf das VTE-Risiko

In einer WHO-Fall-Kontroll-Studie ergab sich, dass das VTE-Risiko durch Gestagenmonopräparate und Nikotinkonsum nicht signifikant erhöht ist, wobei niedrige Fallzahlen in den verschiedenen Subgruppen die Aussagekraft dieser Studie diesbezüglich einschränken. (54)

Evidenzbasiertes Statement 1.S5

Evidenzgrad 3

Für Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und Nikotinkonsum in Kombination mit KOKs und Gestagenmonopräparaten ergibt sich kein konsistenter Anhalt für ein dadurch relevant erhöhtes venöses Thromboserisiko. Die Studienlage ist allerdings limitiert.

Literatur:

WHO: Lancet 1995
 Lidegaard et al.: Contraception 2002
 WHO: Contraception 1998
 Nightingale et al.: Eur J Contracept Reprod Health Care 2000
 Bender et al.: Contraception 2013
 Pomp et al.: Br J Haematol 2007
 Abdollahi et al.: Thromb Haemost 2003
 Sidney et al.: Contraception 2004
 Petitti et al.: JAMA 1979
 Merki-Feld: Therapeutische Umschau Revue therapeutique 2001

Konsensbasierte Empfehlung 1.E8

Expertenkonsens

Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und Nikotinkonsum sind kardiovaskuläre Risikofaktoren, die bei der Verschreibung von KOKs oder Gestagenmonopräparaten berücksichtigt und nach Möglichkeit optimiert werden sollten. Bei Frauen mit den genannten Komorbiditäten besteht keine Kontraindikation im Hinblick auf ein venöses Thromboserisiko. Siehe Kapitel 2 bezüglich des arteriellen Risikos.

Literatur:

WHO: Lancet 1995
 Lidegaard et al.: Contraception 2002
 WHO: Contraception 1998
 Nightingale et al.: Eur J Contracept Reprod Health Care 2000
 Bender et al.: Contraception 2013
 Pomp et al.: Br J Haematol 2007
 Abdollahi et al.: Thromb Haemost 2003
 Sidney et al.: Contraception 2004
 Petitti et al.: JAMA 1979
 Merki-Feld: Therapeutische Umschau Revue therapeutique 2001

Literatur Kapitel 1

1. Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007;75(5):328-36
2. Brechin S, Penney G. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-top Guideline No. 40. 2010
3. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(1):7-29
4. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD010813
5. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. 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*. 2007;75(5):344-54
6. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *British journal of haematology*. 2012;156(3):366-73
7. Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a 2015 [Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>]
8. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *Bmj*. 2012;344:e2990
9. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th edition: World Health Organization; 2015. 276 p
10. (MMWR) MaMWR. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010 2010 [Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>]

11. Healthcare FFSR, Fsrh. Uk Medical Eligibility for Contraceptive Use 2016: CreateSpace Independent Publishing Platform; 2016
12. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700
13. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(11):2297-300
14. European Medicines Agency. Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. EMA/739865/2013. 2014
15. Hibbeler B. Orale Kontrazeption: Neue Pillen, höheres Risiko. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(1-2):A-25
16. Bitzer J, Ahrendt HJ, Merkle E. Klinisch relevante pharmakologische Grundlagen der hormonellen Kontrazeption. *Frauenarzt*. 2009;50:348-54
17. Bode H, Heßling AJ. Die Perspektive der 14-bis 25-Jährigen. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentativen Wiederholungsbefragung Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. 2015
18. Schubert I et al. Verordnungen hormonaler Kontrazeptiva an junge Frauen; Studie im Auftrag des BfArM vorgelegt im Februar 2017 von der PMV Forschungsgruppe an der Universität Köln, dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Berlin und der Karls-Universität Prag. Februar 2017
19. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(3):275-81
20. Wahlsten LR, Eckardt H, Lyngbaek S, Jensen PF, Fosbol EL, Torp-Pedersen C, et al. Symptomatic venous thromboembolism following fractures distal to the knee: a nationwide Danish cohort study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2015;97(6):470-7
21. van Adrichem RA, Debeij J, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Below-knee cast immobilization and the risk of venous thrombosis: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1461-9
22. Encke A, Haas S, Kopp I, Abholz H, Bode C, Bootz F, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2015 [Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>]
23. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different

- progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *Bmj*. 2011;343:d6423
24. a-t. THROMBOEMBOLIE: KONTRAZEPTIVA DER 3. UND 4. GENERATION SELTENER VERORDNET ... in Frankreich, leider nicht in Deutschland. *arzneitelegramm*. 2015;46: 1-2
 25. Dragoman MV et al *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Jun;141(3):287-294. doi: 10.1002/ijgo.12455. Epub 2018 Feb 22. (A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception.)
 26. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sa MF, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e385
 27. van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2008;6(2):346-51
 28. Fan X, Chen X, Wang C, Dai J, Lu Y, Wang K, et al. Drospirenone enhances GPIIb-IX-V-mediated platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1918-24
 29. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):413-9
 30. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011;11(2):159-70
 31. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD, et al. 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 Haemost*. 2011;105(3):560-7
 32. Foth D, Römer T, Ahrendt HJ. Hormonelle Kontrazeption mit östradiolhaltigen Kombinationspräparaten. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2013;11(3):162-7
 33. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-339. doi:10.1016/j.contraception.2016.06.010
 34. Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception*. 2010;81(5):408-13

35. ANSM. Impact de la modification récente des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans 2014 [Available from: <http://www.a-turl.de/?k=oswi>
36. akdae. Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva 2014 [Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140130.pdf>
37. Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Philippe P, Ruivard M. Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. *Contraception*. 2011;84(5):e23-30
38. Le Moigne E, Tromeur C, Delluc A, Gouillou M, Alavi Z, Lacut K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception: a cohort study. *Haematologica*. 2016;101(1):e12-4
39. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480-3
40. Hach-Wunderle. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF-Leitlinienregister 065/002 2010
41. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52
42. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2159-68
43. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-25
44. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: World Health Organization; 2010. 276 p
45. Virkus RA, Løkkegaard ECL, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005: a national cohort study. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2011;66(12):753-5
46. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJJ, Touwen BCL, Van Der Veer E, Heymans HSA. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*. 2002;66(3):127-40

47. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med.* 1986;315(22):1390-3
48. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):949-57
49. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):651-8
50. Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception.* 2009;80(4):337-45
51. Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):698-702
52. World Health Organization. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995;346(8990):1575-82
53. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception.* 2002;65(3):187-96
54. World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception.* 1998;57(5):315-24
55. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *Cmaj.* 2011;183(18):E1319-25
56. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(4):265-74
57. Bender NM, Segall-Gutierrez P, Najera SO, Stanczyk FZ, Montoro M, Mishell DR, Jr. Effects of progestin-only long-acting contraception on metabolic markers in obese women. *Contraception.* 2013;88(3):418-25

58. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *British journal of haematology*. 2007;139(2):289-96
59. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):291-301
60. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):493-8.
61. Verhaeghe J. Menopause care for obese and diabetic women. *Facts Views Vis Obgyn*. 2009;1(2):142-52
62. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP, Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception*. 2004;70(1):3-10
63. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *Jama*. 1979;242(11):1150-4
64. Merki-Feld GS. [Cardiovascular risks associated with low-dose combined oral contraceptives]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2001;58(9):564-9.

2 Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)

Ein arterielles thromboembolisches Ereignis (ATE) ist Folge einer veränderten Gefässinnenwand durch z.B. arteriosklerotische Plaques. Die Thrombose kann am Entstehungsort selbst zu einem Gefässverschluss führen oder als Embolie weiter peripher gelegene Gefässabschnitte verschliessen. Es können verschiedene Organe betroffen sein, wobei im Folgenden der Fokus auf zerebrovaskulären (ischämischer Hirninfarkt) und kardiovaskulären (Myokardinfarkt) Verschlüssen liegt.

2.1 Bedeutung prädisponierender Faktoren auf das ATE-Risiko

Der ischämische Hirninfarkt ist neben dem Myokardinfarkt eine der häufigsten Todesursachen in entwickelten Ländern. Pathomechanische Ursache ist der Verschluss eines Gefäßes durch eine Plaque oder einen Thrombus).

Unbeeinflussbarer Risikofaktor ist dabei das Alter (Tabelle 15). Auf der anderen Seite existieren einige angeborene oder erworbene Risikofaktoren, die zu einer weiteren Erhöhung des Thromboembolierisikos beitragen und mit einem Schlaganfall auch bereits in jüngeren Jahren assoziiert sein können. Hierzu gehören insbesondere eine Angina pectoris, ein Diabetes mellitus, ein pathologischer Fettstoffwechsel, ein Hypertonus sowie das Auftreten oder Vorhandensein einer Migräne (siehe auch Kapitel 2.2).

Hormonelle Kontrazeptiva beeinflussen das Gerinnungssystem an verschiedenen Stellen (Enzymstimulation in der Leber, Stimulation der Gerinnungsfaktoren, gewebsspezifische Veränderungen, wie Vasokonstriktion). Darauf haben Ethinylestradiol wie auch Estradiol einen starken Einfluss, die Gestagene jedoch einen eher untergeordneten. Dementsprechend werden Kontrazeptiva, die nur Gestagene enthalten, bevorzugt bei einem erhöhten vaskulären Risiko eingesetzt.

Tabelle 15: Altersabhängigkeit des Risikos für arterielle Thromboembolien (nach Tanis 2003)

Alter	Myokardinfarkt (je 100'000)		Ischämischer Hirninfarkt (je 100'000)	
		Mortalität (je 100.000)		Mortalität (je 100.000)
15-24 Jahre	0,7	0,3	1,9	0,1
25-39 Jahre	19	3,0	6,6	0,4
40-54 Jahre	176	32	45	3,6

Der nachfolgende Abschnitt befasst sich mit der Frage, ob kombinierte hormonelle Kontrazeptiva bzw. Gestagen-Mono-Kontrazeptiva das individuelle altersabhängige ATE-Risiko zusätzlich erhöhen. Die Literatursuche beschränkt sich dabei auf ATEs des Herzens sowie des Hirns. Den vorhandenen Studien konnte nicht entnommen werden, ob der ATE-Risikoanstieg in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich ausgeprägt ist. Dies ist auf die Seltenheit dieser Ereignisse zurückzuführen.

Neben den für die Leitlinienadaptation qualifizierten internationalen Leitlinien konnte zusätzlich ein Review aus der Cochrane Database von 2015 einbezogen werden. In diesem Review wurden 24 Studien zu KOK berücksichtigt. Die Studienqualität war moderat. Die meisten Studien waren Fall-Kontroll-Studien, die Anzahl der untersuchten Fälle lag in der Größenordnung von mehreren Tausend (je nach Fragestellung unterschiedlich) (8).

Eine weitere Kohortenstudie konnte an knapp 5 Millionen Frauen keine Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Gestagene in KOK auf das ATE-Risiko nachweisen (7). Es zeigte sich jedoch ein Unterschied zwischen KOK Präparaten mit 30-40 µg Ethinylestradiol im Vergleich zu 20 µg Ethinylestradiol (Absenkung des Risikos für ischämischen Hirninfarkt und Myokardinfarkt um 18% bzw. 44%). (7)

ATE-Risiko unter kombinierten hormonellen Kontrazeptiva

Aufgrund der Seltenheit von ischämischen Hirninfarkten sowie von Myokardinfarkten in der Altersgruppe der Frauen, die eine Kontrazeption anwenden, ist die Datenlage unzureichend. Das ATE-Risiko unter KOK wurde lediglich in Fall-Kontroll-Studien untersucht.

Evidenzbasiertes Statement 2.S6	
Evidenzgrad 2-	
Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva erhöhen das Risiko für ischämische Hirninfarkte und Myokardinfarkt.	
Literatur: FSRH. Contraception for women aged over 40 years. 2010.(4) FSRH Combined hormonal contraception (5). 2011, Roach 2015.(8)	

Die 2010 erschienene FSRH - Leitlinie Contraception for women over 40 years (4) wurde zuletzt 2015 überarbeitet und enthält evidenzbasierte Empfehlungen, die wiederum zum Teil auf die Empfehlungen der UKMEC zurückgreifen. Dieselbe Gesellschaft hat eine weitere Leitlinie Combined hormonal contraception (5) verfasst, die letzte Überarbeitung erfolgte 2012. Beide Leitlinien bestätigen ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt, wobei dieser bei nicht rauchenden Frauen eine nur geringe Risikoerhöhung ausweist. Rauchen oder Migräne erhöhen das Risiko deutlicher (4). Sofern Frauen das Rauchen beenden, sinkt das Risiko nach einem Jahr auf das Risiko der nicht-rauchenden Frauen (4).

Hinsichtlich des Schlaganfalls ist eine Risikoerhöhung zumindest bei Migräne mit Aura zu erkennen (siehe auch Kapitel 2.2) (4). Die FSRH gibt für hormonelle kombinierte Kontrazeptiva eine Verdoppelung des ischämischen Hirninfarkttrisikos an. Ein Hypertonus ist hierbei ein eigenständiger Risikofaktor (5).

Die Cochrane-Analyse von Roach (8) ist eine Metaanalyse, deren Ergebnisse aufgrund ihrer späteren Publikation im Jahr 2015 nicht in den beiden FSRH-Leitlinien enthalten sind. Insgesamt wurden 24 Studien einbezogen. Hinsichtlich der Risikoerhöhung geben die Autoren für KOK eine 1,6-fache Erhöhung für arterielle Ischämien an, bei höheren Dosierungen von Ethinylestradiol eine Verdoppelung des Risikos.

Evidenzbasiertes Statement 2.S7

Evidenzgrad 2-

Verschiedene Risikofaktoren wie Hypertonus, Rauchen, Hyperlipidämie erhöhen das Risiko für ischämische Hirninfarkte und Myokardinfarkte.

Literatur: FSRH. Contraception for women aged over 40 years. 2010 (4),, Roach 2015 (8)

Die FSRH Leitlinie Contraception for women over 40 years (4) sowie das Cochrane Review (8) erläutern, dass Hypertonus, Rauchen und Hyperlipidämie das Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt oder Myokardinfarkt erhöhen. Eine Angabe zum Ausmaß der Erhöhung wird nicht gemacht. Auch Roach (8) hat hierzu keine weiteren Angaben. Allerdings empfiehlt die FSRH Leitlinie Combined hormonal contraception (5) keine Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva bei rauchenden Frauen über 35 Jahren. Die WHO-Leitlinie (6) differenziert bei Frauen über 35 Jahren nach Quantität des Nikotinabusus und stuft den Abusus von bis zu 15 Zigaretten pro Tag als Klasse 3 und den von mehr als 15 Zigaretten pro Tag als Klasse 4 ein.

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E9

Evidenzgrad 2-

Empfehlungsgrad B

Frauen mit Hypertonus (systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg) sollten keine östrogenhaltigen Kontrazeptiva verwenden.

Literatur: WHO 2015 (6), UKMEC 2009(3)

Die UKMEC (3) als auch die WHO-Leitlinien (6) sehen einen Blutdruck ≥ 140 mmHg systolisch bzw. ≥ 90 mmHg diastolisch als Kontraindikation an.

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E10

Evidenzgrad 2-

Empfehlungsgrad B

Unter der Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva sollte der Blutdruck regelmäßig gemessen werden (bspw. ohne prävalentem ATE Risiko alle 6 Monate, bei grenzwertigen Werten je nach Klinik).

Literatur: NGC Contraception for women aged over 40 years (9)

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E11

Evidenzgrad 2-

Empfehlungsgrad B

Diese arteriellen thromboembolischen Ereignisse korrelieren mit der Dosis von Ethinylestradiol: daher sollte eine möglichst geringe Östrogendosis bevorzugt werden.

Literatur: Roach 2015 (8)

Evidenzbasiertes Statement 2.S8

Evidenzgrad 2-

Das relative Risiko für Myokardinfarkte beträgt unter kombinierten oralen Kontrazeptiva 1,6 (95% CI 1,3-1,9), das für ischämische Hirninfarkte 1,7 (95% CI 1,5-1,9).

Literatur: Roach 2015 (8)

Die Cochrane-Übersicht mit 24 einbezogenen Studien hat die Risikoerhöhung für Myokardinfarkte als auch ischämische Hirninfarkte recht genau beziffern können (8).

ATE-Risiko unter Gestagen-Mono-Kontrazeptiva

Evidenzbasiertes Statement 2.S9	
Evidenzgrad 2-	
Orale Gestagenmonopräparate (POP) scheinen das Risiko arterieller Thromboembolien nicht zu erhöhen.	
Literatur: FSRH Contraception for women aged over 40 years (4), NGC Contraception for women aged over 40years (9)	

Obwohl die Datenlage limitiert ist, geht man davon aus, dass Gestagen-Mono-Präparate das ATE-Risiko nicht erhöhen (4).

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E12		
Evidenzgrad 2-	Empfehlungsgrad B	
Die Dreimonatsspritze mit DMPA sollte bei Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit Vorsicht verordnet werden, da die hochdosierten Gestagene einen negativen Einfluss auf die Blutfettwerte haben.		
Literatur: FSRH Contraception for women aged over 40 years (4)		

Die FSRH - Leitlinie Contraception for women aged over 40 years (4) warnt aufgrund negativer Effekte auf die Blutfettwerte vor der Verordnung der Dreimonatsspritze mit DMPA für Frauen ab 40 Jahren.

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E13		
Evidenzgrad 2-	Empfehlungsgrad B	
Orale sowie ausgewählte nicht orale Gestagen-Mono-Präparate (Implantat sowie LNG-IUS) können auch bei Frauen mit kardiovaskulären Risiken verordnet werden.		
Literatur: WHO 2015 (6)		

Die östrogenfreien Kontrazeptiva wie POP, das Hormonimplantat und die LNG-IUS können bei kardiovaskulären Risiken verordnet werden. Eine Erhöhung des ATE-Risikos ist dabei nicht zu erwarten (6).

Literatur Kapitel 2.1

1. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *Med* 2001;345(25):1787–93.
2. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33(5):1202–8.
3. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance UK MEDICAL ELIGIBILITY CRITERIA FOR CONTRACEPTIVE USE UK MEC 2009
4. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance Contraception for Women Aged Over 40 Years Clinical Effectiveness Unit July 2010
5. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance Combined Hormonal Contraception Clinical Effectiveness Unit October 2011 (Updated August 2012)
6. WHO. Medical Eligibility criteria for contraceptive use. Fifth Edition 2015 Downloaded [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf]
7. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *The BMJ*. 2016;353:i2002. doi:10.1136/bmj.i2002
8. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD011054.
9. National Guideline Clearinghouse. Contraception for women aged over 40 years. 2005. Updatet 2011

2.2 Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf das Schlaganfallrisiko bei Frauen mit einer Migräne mit Aura

Die Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen und betrifft v.a. Frauen im fertilen Alter. 18% der Frauen in den USA und Westeuropa sind betroffen. Das kumulative Lebenszeitrisko beträgt 43%. (1) Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, häufig einseitigen pulsierenden und stechenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen. Bei einem Drittel der Patienten bestehen holokraniale Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40–50 %), Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %). (2) Bis zu 30% der Migränepatienten weisen zudem neurologische Symptome wie Seh-, Sprach-

und Sensibilitätsstörungen auf, die den Kopfschmerzen in der Regel vorausgehen; das wird als Aura bezeichnet. (1)

Die diagnostischen Kriterien (ICHD II) einer Migräne ohne Aura sind gemäß der International Headache Society:

1. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
2. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten
3. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
 - a. Einseitige Lokalisation
 - b. Pulsierender Charakter
 - c. Mittlere oder starke Schmerzintensität
 - d. Verstärkung durch körperliche Routinetätigkeiten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
4. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 - a. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - b. Photophobie und Phonophobie
5. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Zu den diagnostischen Kriterien einer typischen Aura mit Migränekopfschmerzen gehören:

- A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B. Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome, nicht aber aus einer motorischen Schwäche
- C. vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte oder Linien) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Sehverlust)
 - a. vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (d.h. Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Taubheitsgefühl)
 - b. vollständig reversible dysphasische Sprachstörung
- D. Wenigstens 2 der folgenden Punkte sind erfüllt
 - a. homonyme visuelle Symptome und/oder einseitige sensible Symptome
 - b. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten nacheinander in Abständen von ≥ 5 Minuten auf
 - c. Jedes Symptom hält ≥ 5 Minuten und ≤ 60 Minuten an

- E. Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine Migräne ohne Aura erfüllen, beginnen noch während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten
- F. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Da die Migräneprävalenz ab der Pubertät bis zum Erreichen der Menopause am höchsten ist, spielt die Frage nach der Kontrazeption bei betroffenen Frauen eine große Rolle.

Das Absinken des Östrogenspiegels am Ende des Zyklus gilt als ein typischer Auslöser für Migräneattacken (36). Unabhängig von der Einnahme von KOK erfahren viele Patientinnen eine Häufung von Attacken oder sogar das ausschließliche Auftreten von Attacken kurz vor Einsetzen der Menstruation/Abbruchblutung bzw. während der Menstruation/Abbruchblutung (sogenannte menstruelle Migräne). Die menstruelle Migräne gilt als besonders schwer behandelbar (37). Wenn die klassischen Substanzen zur Prophylaxe nicht greifen, profitieren die Patientinnen häufig von der kontinuierlichen Einnahme von KOK. Auch in der Schwangerschaft bessern sich die meisten Symptome, vor allem ab dem 2. Trimenon. Nur die Migräne mit Aura zeigt in der Schwangerschaft nicht immer eine Besserung – hier kann es sogar zur Erstmanifestation kommen (38,39). Dazu passt die Beobachtung, dass sich eine Verschlimmerung der Migräne mit Aura unter hormoneller Kontrazeption einstellen kann, sowie das erstmalige Auftreten von Migräne mit Aura nach Beginn einer kombinierten hormonellen Kontrazeption.(3-5)

Studien haben übereinstimmend ein erhöhtes vaskuläres Risiko für Migränepatientinnen beschrieben, die ein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum anwenden. In dem Patientenkollektiv mit Migräne ist das Hirninfarktrisiko erhöht.(1,6,7)

Die Studien zeigen allerdings, dass sich das erhöhte Hirninfarktrisiko v.a. auf die Subgruppe von Patientinnen bezieht, die unter einer Migräne mit Aura leiden.(8,9)

Durch die gleichzeitige Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums erhöht sich das Hirninfarktrisiko bei diesen Migränepatientinnen um das 2-4 fache. (8-15)

Daher wird in verschiedenen aktuellen Leitlinien die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva bei Migränepatientinnen nur eingeschränkt empfohlen bzw. bei Patientinnen mit einer Aura von einer Anwendung abgeraten.(16-21)

Das absolute Risiko, einen Hirninfarkt zu erleiden, ist allerdings bei jungen, sonst gesunden Frauen, die keine weiteren vaskulären Risikofaktoren aufweisen und gleichzeitiger Einnahme kombinierter hormoneller Kontrazeptiva als sehr gering einzuschätzen. (12,40) Eine aktuelle Kohortenstudie aus Dänemark hat eine 5-Jahresinzidenz von 7,01/1000 Patienten mit Migräne ohne Aura und von 7,25/1000 Patienten mit Migräne mit Aura ermittelt. Treten jedoch weitere vaskuläre Risikofaktoren hinzu, steigt das Schlaganfallrisiko überproportional an (41).

Tabelle 16: Absolutes Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt bei Frauen im Alter von 20-44 Jahren in Abhängigkeit zur Anwendung hormoneller Kontrazeptiva und Migränestatus (42).

	Keine Migräne	Migräne mit Aura	Migräne ohne Aura
Ohne hormonelle Kontrazeption	2.5/100,000	5.9/100,000	4.0/100,000
Mit hormoneller Kontrazeption	6.3/100,000	36.9/100,000	25.4/100,000

Das ermittelte Risiko für die Entwicklung von vaskulären Ereignissen ist für kombinierte östrogen- und gestagenhaltige Produkte beschrieben; das vermeidbare Risiko geht von der Östrogenkomponente aus.

Die Evidenzlage bei Migränepatientinnen mit gleichzeitiger Anwendung von Gestagen-Mono-Kontrazeptiva ist sehr dünn.

Zwei große epidemiologischen Studien beschreiben grundsätzlich kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse durch Gestagen-Mono-Kontrazeptiva (22,23). Zudem wird davon ausgegangen, dass Östrogene bei den hormonassoziierten Kopfschmerzen eine Rolle spielen und nicht die Gestagenkomponente (24,25)

Daher wird in den aktuellen Leitlinien eine Anwendung von Gestagenpräparaten bei Migränepatientinnen unter Berücksichtigung besonderer Gegebenheiten durchaus empfohlen.(1, 16, 17, 21, 26) Zwei Leitlinien geben für die Notfallkontrazeption mit LNG oder UPA keine Einschränkungen bei Frauen mit Migräne mit oder ohne Aura an (U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2016, WHO Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2015, 16,42). Beide Leitlinien verweisen auf geringe Risiken bei der kurzfristigen Anwendung und fehlende Anwendungsbeschränkungen für die dauerhafte Einnahme von Gestagen-Mono-Kontrazeptiva. Zur Anwendung von UPA bei Frauen mit Migräne werden keine weiteren Erläuterungen gegeben bzw. auf Daten verwiesen.

Die deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft hat 2012 eine Presseinformation veröffentlicht, die diese Leitlinienempfehlungen relativiert.

Zusammenfassend sieht diese „keine grundsätzlichen Kontraindikationen für Medikamente oder Hormonbehandlungen bei einem Großteil der Migränepatientinnen (80% ohne Aura)“. Auch bei Patientinnen mit Migräne mit Aura, die keine weiteren Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, erhöhte Blutfettwerte, übermäßigen Alkoholkonsum vorweisen, sei eine Behandlung mit KOK nach entsprechender Aufklärung nicht vorzuenthalten.(33) Hintergrund ist, dass die Diagnose einer Migräne mit Aura gemäß der Internationalen Kopfschmerzklassifikation bereits nach nur zwei Attacken gestellt werden kann (43). Das Schlaganfallrisiko wird jedoch nicht allein von der Diagnose bestimmt, sondern auch vom Subtyp der Migräne bei Erstmanifestation, der Dauer der Migräneerkrankung und von der Häufigkeit der Attacken. Bei Patienten, die sowohl

Attacken mit Aura als auch ohne Aura haben, ist das Risiko für die Subgruppe höher, die bereits bei Erstmanifestation eine Migräne mit Aura hatten (44). Das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei einer Dauer einer Migräne mit Aura von mehr als 12 Jahren und bei Verläufen mit häufigen Auren ist höher als bei Patienten mit seltenen Attacken mit Aura (44, 45). Daten aus epidemiologischen Untersuchungen beziehen sich nicht auf alle Patient(inn)en, bei denen die IHS Diagnose einer Migräne mit Aura gestellt werden kann, sondern nur auf Patient(inn)en, die regelmäßig eine Migräne mit Aura haben. Schließlich muss gerade bei Patientinnen mit Migräne, die keine anderen Arten der Kontrazeption tolerieren/anwenden, bedacht werden, dass auch eine Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für einen Hirninfarkt (OR 15,05), arterielle Hypertonie (OR 8,61), Präeklampsie (OR 2,29) und venöse Thromboembolie (OR 3,23) einhergeht (46).

Die nachfolgenden Empfehlungen basieren auf einer Leitlinienadaptation (16,18,19).

Tabelle 17: Bewertung der Empfehlungen

Kategorie 1	Ein Zustand, indem es keine Beschränkung für die Verwendung der Methode der Empfängnisverhütung gibt
Kategorie 2	Ein Zustand, in dem die Vorteile der Anwendung der Methode im Allgemeinen die theoretischen oder nachgewiesenen Risiken überwiegen
Kategorie 3	Ein Zustand, in dem die theoretischen oder nachgewiesenen Risiken der Regel die Vorteile der Anwendung der Methode aufwiegen
Kategorie 4	Ein Zustand, in dem eine unannehmbare Gefahr für die Gesundheit darstellt, wenn die Verhütungsmethode angewendet wird

Tabelle 18: Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (US MEC 2016, 42)

Erkrankung	Kategorie	Erläuterungen / Evidenz / Kommentare
	Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva	
Kopfschmerzen		
a) keine Migräne	1	Erläuterung: Die Klassifikation stützt sich auf eine genaue Diagnose von schweren Kopfschmerzen als Migräne oder Nicht-Migräne-Kopfschmerzen sowie die Diagnose einer jemals erlebten Aura. Aura ist ein spezifisches fokales neurologisches Symptom (s.o.). Jeder neu aufgetretene Kopfschmerz oder deutliche Veränderungen bei Kopfschmerzen sollten abgeklärt werden.
b) Migräne		
i) ohne Aura (Diese Kategorie schließt menstruelle Migräne ein.)	2	Erläuterung: Die Einstufung gilt für Frauen ohne andere Risikofaktoren für Schlaganfall (z.B. Alter, Hypertonus und Rauchen). Evidenz: Bei Frauen mit Migräne erhöht die Anwendung von KOK das Schlaganfallrisiko um etwa das dreifache verglichen mit Frauen ohne Anwendung. Allerdings unterschieden die meisten Studien nicht nach Migräne-Typ bzw. kontrazeptiven Präparaten. Die einzige Studie, die Migräne-Typen untersuchte, fand für Frauen mit Migräne mit Aura ein ähnlich erhöhtes Schlaganfall-Risiko für Anwenderinnen wie Nicht-Anwenderinnen von KOK im Vergleich zu Frauen ohne Migräne. Das Schlaganfallrisiko ist bei Anwenderinnen von KOK im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen erhöht. Das Schlaganfallrisiko ist ebenfalls bei Frauen mit Migräne mit Aura im Vergleich zu Frauen ohne Migräne erhöht. Eine ältere Metaanalyse ergab, dass Migräne mit Aura das Schlaganfallrisiko erhöhte während zwei neuere Metaanalysen keinen solchen Zusammenhang fanden.

Erkrankung	Kategorie	Erläuterungen / Evidenz / Kommentare
		Kommentar: Menstruelle Migräne ist eine Form von Migräne ohne Aura.

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E14

Evidenzgrad 2-

Empfehlungsgrad A

Bei Migräne mit Aura sollen kombinierte hormonelle Kontrazeptiva nicht verordnet werden. Beim Auftreten einer Migräne mit Aura unter Einnahme einer kombinierten hormonellen Kontrazeption soll die Einnahme beendet werden.

Literatur: Leitlinienadaptation aus: Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Combined hormonal contraception [August 2012].

Evidenzbasiertes Statement 2.S10

Evidenzgrad 2-

Migräne mit Aura erhöht das Risiko für den ischämischen Hirninfarkt. Das bei Frauen mit Migräne mit Aura erhöhte Risiko für ischämischen Hirninfarkt wird durch die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva weiter erhöht.

Literatur: Leitlinienadaptation aus: Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Combined hormonal contraception [August 2012].

Tabelle 19: Gestagen-Mono-Kontrazeptiva (US MEC 2016, 42)

Erkrankung	Kategorie			Erläuterungen/Evidenz/Kommentare
	Implantat	DMP A	Orale Gestagen-Mono-Präparate	
Kopfschmerzen				
a) Keine Migräne	1	1	1	Evidenz: Es gibt keine Studien, die direkt das Schlaganfallrisiko bei Frauen mit Migräne und Anwendung von oralen Gestagenmonopräparaten untersuchten. Eine limitierte Evidenz zeigte kein erhöhtes Schlaganfallrisiko für Anwenderinnen von Implantaten, DMPA oder oralen Gestagenmonopräparaten im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen.
b) Migräne				
i) ohne Aura (einschließlich menstrueller Migräne)	1	1	1	Kommentar: Menstruelle Migräne ist ein Subtyp von Migräne ohne Aura.
ii) mit Aura	1	1	1	

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E15

Evidenzgrad 2-	Empfehlungsgrad 0	
Frauen mit Migräne mit oder ohne Aura, aber ohne zusätzlichen ATE-Risikofaktoren können Gestagen-Mono-Kontrazeptiva verordnet werden. Bei Neuauftreten einer Migräne mit Aura unter einem Gestagen-Mono-Kontrazeptivum sollte dieses abgesetzt werden.		
Literatur: US MEC 2016 (42)		

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E16

Evidenzgrad 2-	Empfehlungsgrad 0	
Migränepatientinnen können bei Bedarf unbedenklich die derzeit zur Verfügung stehenden Medikamente der Notfallkontrazeption anwenden		
Literatur: Leitlinienadaptation: US MEC 2016, WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth Edition, 2015(16, 42)		

Zur Einschätzung des Hirninfarkttrisikos muss eine Kopfschmerz Erkrankung zunächst erkannt werden und es muss zwischen einer Migräne mit bzw. ohne Aura, sowie anderen Kopfschmerzen differenziert werden. Bei Unsicherheiten sollte eine neurologische Vorstellung erfolgen. Darüber hinaus sollte bei den regelmäßigen Verlaufskontrollen und erneuter Rezeptausstellung die Genese und Aktivität der Kopfschmerzen hinterfragt werden und ggf. neu bewertet werden.

Literatur Kapitel 2.2

1. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain* 2013;14:66.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) AWMF Leitlinie, Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. 2018 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0571_S1_Migraene-Therapie_2018-04_1.pdf
3. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. *Neurology* 2006; 66:349–353.
4. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Nappi G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20:701–707.
5. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB, WHO Programme for Mapping Best Practices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1100–1112.
6. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013; 53:247–276.
7. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception* 2016; 94(6):630-640.
8. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339: b3914.
9. McGregor A. Migraine and use of combined hormonal contraceptive: a clinical review. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2007; 33(3):155-169.
10. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives and hormone replacement therapy. Recommendations on the risk of ischemic stroke associated with the use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalalgia*. 2000;20:155-156.
11. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case control study. *The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *BMJ* 1999; 318:13-18.
12. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischaemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284:72–8.

13. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT, Jr., Sidney S, Raghunathan TE, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke*. 1998; 29(11):2277–84.
14. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ*. 1993;306(6883):956–63.
15. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(2):153–9.
16. Department of Reproductive Health, World Health Organization, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth Edition, 2015
17. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2009) <http://www.fsrh.org/admin/uploads/UKMEC2009.pdf>
18. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Combined hormonal contraception [August 2012].
19. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Contraception for Woman aged over 40 Years [July 2010].
20. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. CEU Clinical Guidance Document. UK Medical eligibility criteria for contraceptive use. [Mai 2009].
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long acting reversible contraception. [Oktober 2005, update 2013].
22. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.
23. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366:2257–2266.
24. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22:355–365.
25. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 1972; 25:245–250.
26. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009; 40: 1059–1062.
27. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet*. 1996;347(9014):1503–6.
28. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, nglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995;310(6983):830–3.
29. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA*. 1975;231(7):718–22.

30. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330(7482):63.
31. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy, and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. (Letter). *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:94.
32. Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the UK General Practice Research Database. *Stroke* 2004;35(7):1574–8.
33. Deutsche Migräne – und Kopfschmerzgesellschaft. Antibabypille bei Migränepatientinnen ohne Aura- kein gesteigertes Risiko für Schlaganfall oder Herzinfarkt. 2012
http://www.dmkg.de/empfehlungen/therapieempfehlungen/empfehlungen_migraene_antibabypille.html
34. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015;136:52–60.
35. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:612–24.
36. MacGregor EA, et al. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006; 67(12):2154-8.
37. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache* 2017; 57:194-208.
38. Liberman A, et al. Natural course and pathogenesis of transient focal neurologic symptoms during pregnancy. *Arch Neurol* 2008; 65:218-20.
39. Torelli P, Allais G, Manzoni GC. Clinical review of headache in pregnancy. *Neurol Sci* 2010; 31 Suppl 1:S55-8.
40. Bousser MG, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000; 20(3):190-199
41. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, Kittner SJ. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38:2438-45.
42. Sacco S, Merki-Feld GS, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *Journal of Headache and Pain* 2017; 18: 108-27.
43. Curtis KM, Tepper NK, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 Recommendations and Reports. *MMWR* July 29, 2016; 65(3);1–104.
44. Headache Classification Committee of the International Headache, Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9):629-808.
45. Donaghy M, et al. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):747-50.

46. Kurth T, et al. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 73(8):581-8.
47. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ* 2009; 338:b664.

2.3 Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf die Therapie von Ovarialzysten

Funktionelle Ovarialzysten treten bei Frauen im reproduktiven Alter sehr häufig auf. Wenn sie sehr groß sind, persistieren oder Schmerzen verursachen, kann eine operative Behandlung notwendig werden. Außerdem führt die Diagnose in der Regel zur Beunruhigung der Frauen. Da bei der Anwendung von früheren KOK funktionelle Zysten seltener auftraten, wurde daraus auch eine Wirksamkeit zur Therapie abgeleitet und KOK werden seit den 1970er Jahren auch zur Therapie eingesetzt.

Die Wirksamkeit einer solchen Therapie wurde in einem systematischen Review einer Arbeitsgruppe der Cochrane-Collaboration von 2014 untersucht (Grimes 2014). Dieses wurde als methodisch gut eingeschätzt. In dem Review wurden 8 RCT eingeschlossen mit insgesamt 686 Frauen (10-17). Die einzelnen Studien waren klein, nicht verblindet und enthielten teilweise keine ausreichende Beschreibung des Randomisierungsverfahrens. Die Ergebnisse sind jedoch so uniform, dass die Evidenz als hoch bewertet wird. Im Ergebnis zeigen die Studien keinen Nutzen von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva im Bezug auf die Remission von funktionellen Ovarialzysten. Die Studien zeigten, dass diese sich auch ohne Therapie in der Regel innerhalb weniger Wochen zurückbildeten. Weder bei spontan aufgetretenen noch bei Zysten in Folge einer hormonellen Stimulation beschleunigte die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva die Remission. Bei über mehrere Monate persistierenden Zysten handelte es sich in der Regel nicht um funktionelle Zysten.

Eine Beobachtung von Ovarialzysten über einige Zyklen ist demnach angemessen. Frauen sollten über die hohe spontane Rückbildungsrate funktioneller Zysten aufgeklärt werden. Persistierende Zysten sind meist pathologisch (z.B. Endometriome, Kystome).

Zu Gestagen-Mono-Kontrazeptiva bei funktionellen Zysten wurden keine Studien identifiziert.

Zur präventiven Wirkung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva im Bezug auf funktionelle Ovarialzysten ist die Datenlage widersprüchlich. Drei ältere Studien (2-4) (mit möglicherweise höheren Dosierungen im Vergleich zu den derzeit üblichen Präparaten) belegen einen protektiven Effekt. Fünf aktuellere Studien (5-9) zeigen entweder keine oder keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Frauen ohne kombinierte hormonelle Kontrazeptiva.

Protektive Effekte von Gestagen-Mono-Kontrazeptiva sind nicht belegt.

Evidenzbasiertes Statement 2.S11

Evidenzgrad **1++**

Die Behandlung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva beschleunigt nicht die Rückbildung von funktionellen Ovarialzysten. Das gilt sowohl für spontan entstandene Ovarialzysten als auch für Ovarialzysten nach ovarieller Stimulation.

Literatur: Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E17

Evidenzgrad **1++**

Empfehlungsgrad **B**

Kombinierte orale Kontrazeptiva sollen nicht zur Behandlung von Ovarialzysten angewendet werden.

Literatur: Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.

Literatur Kapitel 2.3

1. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub5.
2. Ory H, Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Functional ovarian cysts and oral contraceptives. Negative association confirmed surgically. A cooperative study. Journal of the American Medical Association 1974;228:68–9.
3. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P. Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Vol. 3, Bethesda (MD): National Institutes of Health, 1981.
4. Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. British Medical Journal 1987;294: 1518–20.
5. Holt VL, Daling JR, McKnight B, Moore D, Stergachis A, Weiss NS. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. Obstet Gynecol 1992; 79: 529–533.
6.) Lanes SF, Birman B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 956–961.

7. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 252–258.
8. Westhoff C, Britton JA, Gammon MD, Wright T, Kelsey JL. Oral contraceptives and benign ovarian tumours. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 242–246.
9. Booth M, Beral V, Maconochie N, Carpenter L, Scott C. A case-control study of benign ovarian tumors. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1992;46:528–31.
10. Altinkaya SO, Talas BB, Gungor T, Gulerman C. Treatment of clomiphene citrate-related ovarian cysts in a prospective randomized study. A single center experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010/02/13 2009; Vol. 35, issue 5:940–5.
11. Bayar Ü, Barut A, Ayo lu F. Diagnosis and management of simple ovarian cysts. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005;91:187–8.
12. Ben-Ami M, Geslevich Y, Battino S, Matilsky M, Shalev E. Management of functional ovarian cysts after induction of ovulation. A randomized prospective study. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 1993;72:396–7.
13. Kilicdag EB, Tarim E, Erkanli S, Aslan E, Asik G, Bagis T. How effective are ultra-low dose contraceptive pills for treatment of benign ovarian cysts?. *Fertility & Sterility* 2003; 80:S218–9.
14. Sanersak S, Wattanakumtornkul S, Korsakul C. Comparison of low-dose monophasic oral contraceptive pills and expectant management in treatment of functional ovarian cysts. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2006; 89:741–7.
15. Steinkampf MP, Hammond KR, Blackwell RE. Hormonal treatment of functional ovarian cysts: a randomized, prospective study. *Fertility and Sterility* 1990;54:775–7.
16. Taskin O, Young DC, Mangal R, Aruh I. Prevention and treatment of ovarian cysts with oral contraceptives: a prospective randomized study. *Journal of Gynecologic Surgery* 1996;12:21–4.
17. Turan C, Zorlu CG, Ugur M, Ozcan T, Kaleli B, Gokmen O. Expectant management of functional ovarian cysts: an alternative to hormonal therapy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1994; 47: 257–60.

2.4 Wirkung der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva während der Stillperiode

Für das Stillen während der ersten Lebensmonate sind zahlreiche positive Einflüsse auf die Gesundheit des Kindes belegt und es wird nahezu allen Frauen empfohlen.

Das Stillen selbst bietet unter bestimmten Voraussetzungen (volles oder annähernd volles Stillen, tagsüber mindestens alle 4 und nachts mindestens alle 6 Stunden, Amenorrhoe, <6 Monate post partum) einen Verhütungsschutz von 98 % (19). Dieses Vorgehen wird als Laktations-Amenorrhoe-Methode (LAM) bezeichnet.

Wenn diese Voraussetzungen nicht vollständig erfüllt sind oder Frauen einen höheren Verhütungsschutz wünschen, stellt sich die Frage, welche Methoden ohne Beeinträchtigung des Stillens oder gesundheitliche Risiken für das Neugeborene angewendet werden können.

Bei kombinierten hormonellen Kontrazeptiva bestehen Bedenken, dass der Östrogenanteil die Milchbildung negativ beeinflussen kann, insbesondere zu Beginn der Stillphase. Dies könnte das Gedeihen des Kindes beeinträchtigen. Darüber hinaus gehen die kontrazeptiven Hormone in geringen Mengen (<1 % der mütterlichen Dosis) in die Muttermilch über und es besteht die Sorge, dass diese die Gesundheit und Entwicklung des Kindes beeinträchtigen könnte.

Es gibt theoretische Erwägungen, dass sich die Exposition des Neugeborenen mit kontrazeptiven Hormonen in den ersten 6 Wochen post partum negativ auf die Gehirnentwicklung des Kindes auswirken könnte. Derzeit fehlen Daten, um diese Bedenken zu erhärten oder entkräften.

Nach aktuellem Wissen scheinen hormonale Kontrazeptiva inklusive KOK keinen negativen Einfluss auf die Entwicklung der Kinder zu haben. Allerdings sind die Studienergebnisse zum Teil widersprüchlich. Außerdem sind sie nur beschränkt vergleichbar wegen einer Vielzahl unterschiedlicher Endpunkte (Gewichtszunahme über einen bestimmten Zeitraum, Gewicht zu einem bestimmten Zeitpunkt im Vergleich zu Placebo oder zwischen zwei Interventionen, Längenwachstum des Kindes, Milchmenge, Zusammensetzung der Milch, Rate an ausschließlich gestillten Kindern, Rate an ausschließlich und teilweise gestillten Kindern), sowie unterschiedlicher Zeitpunkte für die erhobenen Daten. In vielen Studien betrug der Zeitraum der Beobachtung nur wenige Wochen. Die WHO stellt einen Mangel an Langzeitdaten zur Entwicklung der Kinder fest.

Zu Gestagen-Monopräparaten wurden in einer FSRH-Leitlinie (19) 14 Studien geprüft (1-14), die keine negativen Einflüsse auf das Stillen, das Wachstum oder die Entwicklung der Kinder bei Anwendung von oralen Gestagen-Mono-Kontrazeptiva, DMPA bzw. einem Implantat mit Etonogestrel zeigten. Ein 2014 aktualisiertes Cochrane Review 2014 (21) enthält eine weitere Studie, die diese Ergebnisse bestätigt.

Zum Einfluss von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva auf das Still-Ergebnis wurden in der FSRH-Leitlinie 6 Studien geprüft (2-5, 10, 15-18), mit widersprüchlichen Ergebnissen. Es zeigt sich ein Trend zu negativen Einflüssen auf Still-Endpunkte bei

früher Anwendung von KOK (< 6 Wochen post partum). Allerdings ist die Interpretation der Daten erschwert, da die Studien verschiedene Endpunkte haben, unterschiedliche kontrazeptive Präparate und Populationen untersucht wurden und sich im Bezug auf das Intervall nach der Geburt unterscheiden.

Eine aktuellere Studie zum Vergleich eines KOK mit einem Gestagen-Mono-Kontrazeptivum wurde im Cochrane-Review von 2014 (21) analysiert, sie zeigte keinen Unterschied zwischen KOK und Gestagen-Mono-Kontrazeptiva in Bezug auf das Wachstum der Kinder und Stilldauer.

Das Cochrane-Review kommt zu dem Schluss, dass die meisten Studien keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf Stilldauer, Milchqualität oder das Wachstum der Kinder zeigten oder berichteten. Einzelne Ausnahmen fanden sich für KOK in älteren Studien mit begrenzter Aussagekraft. Die Datenlage für jeweils einzelne Methoden ist begrenzt. Die Qualität der Evidenz war insgesamt mäßig bis niedrig.

Da Gestagen-Mono-Kontrazeptiva einen vergleichbaren Verhütungsschutz bieten wie kombinierte Präparate und ungünstige Blutungsmuster in der Stillzeit selten sind, sollten kombinierten hormonelle Kontrazeptiva in der Stillzeit nicht eingesetzt werden, um mögliche Risiken für die kindliche Entwicklung weitestgehend auszuschließen. Wenn das Kind nicht mehr voll gestillt wird, kann die Anwendung aber erwogen werden, wenn andere Methoden nicht in Frage kommen.

Evidenzbasiertes Statement 2.S12

Evidenzgrad 2-

Die Datenlage ist derzeit nicht ausreichend, um gesicherte Aussagen zum Einfluss kombinierter hormoneller Kontrazeptiva auf die Qualität und Quantität der Muttermilch zu machen.

Literatur: FRSH Postnatal Sexual and Reproductive Health 2009 (19), Cochrane Review Lopez 2014 (21), WHO 2015 (20)

Evidenzbasiertes Statement 2.S13

Evidenzgrad 2-

Die Datenlage ist nicht ausreichend, um gesicherte Aussagen zum Einfluss kombinierter hormoneller Kontrazeptiva auf kindliches Wachstum zu treffen.

Literatur: FRSH Postnatal Sexual and Reproductive Health 2009 (19), Cochrane Review Lopez 2014 (21), WHO 2015 (20)

Evidenzbasiertes Statement 2.S14**Evidenzgrad 2-**

Gestagen-Mono-Kontrazeptiva zeigen keine negativen Auswirkungen auf Milchvolumen und -qualität stillender Frauen.

Literatur: FRSH Postnatal Sexual and Reproductive Health 2009 (19) Cochrane Review Lopez 2014 (21), WHO 2015 (20)

Evidenzbasiertes Statement 2.S15**Evidenzgrad 2-**

Gestagen-Mono-Kontrazeptiva haben keinen Einfluss auf das Wachstum der gestillten Kinder.

Literatur: FRSH Postnatal Sexual and Reproductive Health 2009 (19) , Cochrane Review Lopez 2014 (21), WHO 2015 (20)

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E18**Evidenzgrad 2-****Empfehlungsgrad B**

Stillende Frauen sollten während der ersten sechs Monate post partum keine kombinierten hormonellen Kontrazeptiva anwenden.

Literatur: WHO EC 2015 (20), FRSH Postnatal Sexual and Reproductive Health 2009 (19)

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E19**Evidenzgrad 2-****Empfehlungsgrad 0**

Stillende Frauen können Gestagen-Mono-Kontrazeptiva zur Kontrazeption anwenden.

Literatur: WHO EC 2015 (20), FRSH Postnatal Sexual and Reproductive Health 2009 (19).

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E20Evidenzgrad **2-**Empfehlungsgrad **0**

Ab sechs Monate post partum kann die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva bei stillenden Frauen erwogen werden.

Literatur: WHO EC 2015 (20), FRSN Postnatal Sexual and Reproductive Health 2009 (19).

Literatur Kapitel 2.4

1. Velazquez JG, Gallegos VC, Lopez AS, Bondani A. Effects of the daily administration of 0.350 mg of norethindrone on breastfeeding and milk composition. *Ginecol Obstet Mex* 1976; 40: 31–39.
2. Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Hormonal contraception during lactation: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 2003; 68: 233–238.
3. Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003988.
4. Tankeyoon M, Dusitain N, Chalapati S, Koetsawang S, Saibiang S, Sas M, et al. Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth: WHO special programme of research, development and research training in humanreproduction. *Contraception* 1984; 30: 505–522.
5. Kamal I, Hefnawi F, Ghoneim M, Talaat M, Younis N, Tagui A, et al. Clinical biomedical and experimental studies on lactation. II. Clinical effects of gestagens on lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 324–334.
6. Gupta AN, Mathur VS, Garg SK. Effect of oral contraceptives on quantity and quality of milk secretion in human beings. *Ind J Med Res* 1974; 62: 964–970.
7. Lönnerdal B, Forsum E, Hambraeus L. Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 816–824.
8. Bjarnadottir RI, Gottfredsdottir H, Sigurdardottir K. Desogestrel-only pill and breastfeeding. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1174–1180.
9. Gomez-Rogers C, Ibarra Polo AA, Faudes A, Guiloff E. Effect of the IUD and other contraceptive methods on lactation. IPPF Proceedings of the 8th International Conference of the IPPF, Santiago, Chile, 9–15 April 1967. London, UK: IPPF, 1967; 328–334.
10. Guiloff E, Ibarra-Polo A, Zanartu J, Toscanini C, Mischler IW, Gomez-Rogers C. Effects of contraception on lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 42.
11. Huber DH, Khan AR, Brown D, Malakar M, Wait G. Oral and injectable contraceptives: effects on breast milk and child growth in Bangladesh. In: Zatuchni GI, Lobbok JJ, Sciarra JJ (eds), *Research Frontiers in Fertility Regulation. Proceedings of an International Workshop on Research Frontiers in Fertility Regulation*, Mexico City, Mexico, 11–14 February 1980. Hagerstown, MD: Harper and Row, 1980.

12. Karim K, Ammar R, Mahgoub E, Ganzoury E, Fikri B, Abdon I. Injected progestogen and lactation. *BMJ* 1971; 1: 200–203.
13. Reinprayoon D, Taneepanichskul S, Bunyavejchevin B, Thaithumyanon P, Punnahitananda S, Tosukhowong P, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon) on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device. *Contraception* 2000; 62: 239–246.
14. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Thaithumyanon P, Praisuwanna P, Tosukhowong P, Dieben T. Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a non-medicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants. *Contraception* 2006; 73: 368–371.
15. World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Effects on hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Stud Fam Plann* 1988; 19: 361–369.
16. Gambrell RD. Immediate postpartum oral contraception. *Obstet Gynecol* 1970; 36: 101–106.
17. Miller GH, Hughes LR. Lactation and genital involution effects of a new low-dose oral contraceptive on breast-feeding mothers and their infants. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 44.
18. Semm K, Dittmar F. Postpartum ovulation: inhibition and milk yield. *Curr Ther Res* 1966; 8: 48.
19. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guidance. Postnatal Sexual and Reproductive Health. Clinical Effectiveness Unit, September 2009
20. WHO. Medical Eligibility Criteria for contraceptive Use. Fifth Edition 2015
21. Lopez LM, Grey TW, Stuebe Am, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD003988.

Verwendete Leitlinien bzw. Reviews

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guidance. Postnatal Sexual and Reproductive Health. Clinical Effectiveness Unit, September 2009

WHO. Medical Eligibility Criteria for contraceptive Use. Fifth Edition 2015

Lopez LM, Grey TW, Stuebe Am, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD003988.

2.5 Nutzen und Risiken bei Beginn der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva außerhalb der Regelblutung

Als Quickstart bezeichnet man den Beginn der kombinierten hormonellen Kontrazeption zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Zyklus. Zuvor sollte eine Schwangerschaft „einigermaßen sicher“ ausgeschlossen werden. Dies ist möglich, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien vorliegen und keine Schwangerschaftsanzeichen bestehen:

- kein Geschlechtsverkehr seit der letzten normalen Regelblutung

- konsistente und korrekte Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode
- Start innerhalb von 7 Tagen seit Beginn der letzten Regel
- Start innerhalb von 4 Wochen post partum bei nicht stillenden Frauen
- Start innerhalb von 7 Tagen nach einem Schwangerschaftsabbruch oder Abort
- Bei vollem Stillen, Amenorrhoe und weniger als 6 Monate post partum

Ein Schwangerschaftstest unterstützt den Ausschluss einer Schwangerschaft, jedoch nur, wenn der letzte ungeschützte Geschlechtsverkehr vor mehr als 3 Wochen stattgefunden hat. [1]. Somit können die Patientinnen sofort nach dem Arztbesuch und zu jedem beliebigen Zeitpunkt während des Zyklusses mit der oralen Kontrazeption beginnen. Dies führt anfänglich zu einer besseren Therapieadhärenz.

Mehrere Studien haben den unmittelbaren Start einer hormonellen Verhütung mit dem konventionellen Beginn zu Beginn der Menstruationsblutung verglichen. Ebenso wurden unterschiedliche Verhütungsmethoden mit Quickstart überprüft. Bei mittlerer Studienqualität finden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutungsmuster und Nebenwirkungen bei unterschiedlichen Startzeitpunkten der Kontrazeption [2].

Der Beginn der kombinierten hormonellen Kontrazeption mittels Quickstart-Methode außerhalb der Regelblutung ist im Vergleich zur klassischen Anwendung mit Beginn am ersten Blutungstag mit keiner signifikanten Erhöhung der Schwangerschaftsrate verbunden [2].

Auf Datenbasis verschiedener Studien sollte bei einem Start einer hormonellen Kontrazeption nach dem 5. Zyklustag eine zusätzliche nicht hormonelle Verhütungsmassnahme, z. B. Kondome, für eine Woche erfolgen [1,3].

Im Vergleich verschiedener Quickstart-Methoden ist die Vaginalring-Nutzung mit weniger verlängerten Blutungen, Zwischenblutungen, weniger Nebenwirkungen und höherer Patientenzufriedenheit im Vergleich zu KOK behaftet [4].

Bei der Quickstart-Methode zeigt sich anfänglich eine bessere Therapieadhärenz, die aber nach ca. vier Zyklen nicht mehr nachweisbar ist [5].

Auch bei jungen Mädchen mit Beginn einer hormonellen Kontrazeption wird zunehmend zur Quickstart-Methode geraten [6].

Quickstart einer hormonellen Kontrazeption

Evidenzbasiertes Statement 2.S16Evidenzgrad **2a**

Die kontrazeptive Sicherheit und das Nebenwirkungsprofil der Quickstart-Methode ist mit der klassischen Anwendung ab dem ersten Blutungstag vergleichbar. Eine initial bessere Adhärenz ist nach ca. 4 Zyklen nicht mehr nachweisbar.

Literatur: Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub3.

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E21Evidenzgrad **2++**Empfehlungsgrad **0**

Frauen, die eine hormonelle Kontrazeption wünschen, kann die Methode des Quickstarts empfohlen werden.

Literatur: Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub3.

Evidenzbasierte Empfehlung 2.E22Evidenzgrad **2++**Empfehlungsgrad **A**

Bei Anwendung der Quickstart-Methode soll in der ersten Woche eine zusätzliche Barriere-Methode angewandt werden.

Literatur: Brahmi D, Curtis KM. When can a woman start combined hormonal contraceptives (CHCs) - a systematic review. Contraception 2013;87: 524–538

Literatur Kapitel 2.5

1. FSRH Guidance (October 2011) Combined Hormonal Contraception (Update due by October 2016)
2. Lopez LM, Newmann SJ, Grimes DA, Nanda K, Schulz KF. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD006260. DOI: 10.1002/14651858.CD006260.pub3.
3. FSRH Guideline Quick Starting Contraception April 2017
4. Westhoff C, Osborne LM, Schafer JE, Morroni C. Bleeding patterns after immediate initiation of an oral compared with a vaginal hormonal contraceptive. *Obstet Gynecol* 2005;106: 89–96.
5. Brahmi D, Curtis KM. When can a woman start combined hormonal contraceptives (CHCs) - a systematic review. *Contraception* 2013;87: 524–538.
6. Edwards SM, Ziemann M, Jones K, Diaz A, Robilotto C, Westhoff C. Initiation of oral contraceptives - start now! *J Adolesc Health* 2008;43: 432–6.

3 Zusatzeffekte

3.1 Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf den Hirsutismus

Unter Hirsutismus versteht man das Vorhandensein von Terminalhaaren bei Frauen an typisch männlichen Prädilektionsstellen. Dazu gehören das Gesicht, der Brustbereich, insbesondere die perimammilläre Region, die Linea alba, der Rücken sowie Oberschenkel und Oberarme. Eine in diesen Bereichen vermehrte Terminalbehaarung kommt in Abhängigkeit von Alter und ethnischer Abstammung bei ca 15% aller Frauen vor (1,2). Klinisch wird das Ausmaß des Hirsutismus nach Ferriman & Gallwey klassifiziert (3).

Hirsutismus ist die Folge einer erhöhten Androgenproduktion mit erhöhten Androgenspiegeln im Serum oder einer erhöhten Empfindlichkeit des Haarfollikels gegenüber Androgenen. Androgene bestimmen Art und Verteilung von Haaren am menschlichen Körper. Unter Einfluss von Androgenen wird in den Haarfollikeln außerhalb des Kopfes die Umwandlung von Vellushaaren in pigmentierte Terminalhaare induziert. Hierbei bestimmt die vom jeweiligen Hautareal abhängige spezifische Expression und Aktivität der 5 α -Reduktase (5 α -R) (Isoenzyme Typ 1 und Typ 2) die Konversionsrate von Testosteron in das biologisch am Haarfollikel wirksame 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) und damit die Wirkung von Androgenen auf die Haarfollikel (4,5).

Erhöhte Androgenspiegel können die Folge einer erhöhten Androgenproduktion durch das Ovar und/oder die Nebennierenrinde sein. Die seltenen hormonproduzierenden Tumoren des Ovars oder der Nebenniere können ebenfalls zu meist massiv erhöhten Androgenspiegeln führen.

Erhöhte Androgenspiegel führen bei der Frau zu Zeichen der Androgenisierung. Dazu gehören Seborrhoe, Akne, Hirsutismus und die androgenetische Alopezie. Bei länger-dauernder Einwirkung erhöhter Androgene können sich Zeichen der Virilisierung entwickeln (Klitorishypertrophie, Tieferwerden der Stimme, maskuliner Habitus) die im Allgemeinen irreversibel sind.

Es ist seit langem bekannt, dass durch kombinierte hormonelle Kontrazeptiva die hypophysäre Sekretion von LH und FSH supprimiert wird. In Folge davon wird die LH-abhängige Bildung von Androstendion und Testosteron reduziert. Durch den Östrogenanteil der kombinierten hormonellen Kontrazeptiva kommt es zur Stimulation der Produktion des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber. Dadurch sinkt der Anteil des biologisch aktiven freien Testosterons im Serum und es kommt zu einer Verminderung der Androgenwirkung (6,7,8).

Darüber hinaus wirken in den kombinierten hormonellen Kontrazeptiva enthaltene antiandrogen wirksame Gestagene (Cyproteronazetat (CPA), Chlormadinonazetat (CMA), Drospirenon (DRSP), Dienogest (DNG) und Nomegestrolazetat (NOMAC)) direkt blockierend am Androgenrezeptor und hemmen dadurch die Wirkung der Androgene an

den entsprechenden Erfolgsorganen (Haut, Haarfollikel). Dadurch werden Erscheinungen der Androgenisierung an der Haut (Seborrhoe, Akne, Hirsutismus) in unterschiedlichem Ausmaß reduziert.

Levonorgestrel (LNG) besitzt dagegen eine androgene Partialwirkung, was in bestimmten Situationen klinisch relevant sein kann (9,10).

Auf Grund pathophysiologischer Überlegungen und auf Grund jahrzehntelanger klinischer Erfahrung stellt die Behandlung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva mit einer antiandrogenen Gestagenkomponente eine sinnvolle Option bei der Therapie des Hirsutismus dar.

Die längsten Erfahrungen bestehen mit der Verwendung von Ethinylestradiol und CPA als Gestagenkomponente.

Bei der niedrigdosierten Standardtherapie werden 2mg Cyproteronacetat mit 35 mcg Ethinylestradiol von Zyklustag 1 bis 21 verabreicht. Ist diese Dosierung nicht ausreichend, so kann die Dosis von CPA auf 10 mg bzw. 50 oder 100 mg erhöht werden.

Akne und Seborrhoe sprechen meist sehr schnell auf die Behandlung an; bereits nach 1-2 Monaten kann eine deutliche Besserung des Beschwerdebildes beobachtet werden. Eine deutliche Verminderung der Behaarung bei Hirsutismus wird meist erst nach 6-9 Monaten verzeichnet, da die antiandrogene Therapie das Nachwachsen der Terminalbehaarung verhindert, nicht jedoch zum beschleunigten Ausfall vorhandener Behaarung führt. Im Gegensatz zu den guten Ergebnissen bei Hirsutismus und Akne werden bei der androgenetischen Alopezie oft nur unbefriedigende Resultate erzielt.

Es gibt nur wenige Studien, in denen ein direkter Vergleich verschiedener Antiandrogene in Kombination mit Ethinylestradiol vorgenommen wurden. In einer 2015 publizierten Cochrane-Analyse kommen die Autoren zu dem Schluß, dass von 157 Studien mit 10550 Frauen lediglich 4 mit einem niedrigen Bias versehen waren, was überwiegend auf die fehlende Verblindung zurückzuführen war. Obwohl die Behandlung mit Desogestrel und CPA als Gestagenkomponente zu einer Reduktion des Hirsutismus führte, war eine direkter Vergleich verschiedener Antiandrogene durch die Heterogenität der einzelnen Studien nicht möglich (11).

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kommen auch die 2008 und 2012 veröffentlichten Leitlinien der Endocrine Society (12) und der AEPPOS-Society (13).

Eine ausführliche Zusammenfassung der aktuellen Literatur findet sich unter (Tabelle 20).

Tabelle 20: Partialwirkungen von Gestagenen (Birkhäuser Gyn Endokrinologie, 2006/2007)

Spektrum der hormonalen Aktivitäten von Gestagenen						
Gestagen	A-E	EST	AND	A-A	GLU	A-M
Progesteron	+	-	-	(+)	+	+
Chlormadinon-Acetat	+	-	-	+	+	-
Cyproteron-Acetat	+	-	-	+	+	-
Medroxyprogesteron-Acetat	+		(+)	-	+	-
Medrogeston	+	-	-	-	?	-
Dydrogestan	+	-	-	-	?	(+)
Norethisteron	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	-	+	-	(+)	+
Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel)	+	-	+	-	(+)	-
Norgestimat	+	-	+	-	?	?
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Tibolon-Metaboliten	+	+	++	-	-	-
Drospirenon	+	-	-	+	-	+
Trimegeston	+	-	-	(+)	-	(+)
Promegeston	+	-	-	-	+	-
Nomegesterol-Acetat	+	-	-	+	-	-
Nestoron	+	-	-	-	-	?

Diese Daten stützen sich v.a. auf Tierexperimente (nach [31]). Die klinische Wirkung der Gestagene hängt von ihrer Gewebekonzentration ab.

A-E antiöstrogen, EST östrogen, AND androgen, A-A antiandrogen, GLU glukokortikoide Aktivität, A-M antimineralokortikoide Aktivität.

++ stark wirksam, + wirksam, (+) schwach wirksam, -unwirksam, ? unbekannt

Evidenzbasiertes Statement 3.S17**Evidenzgrad 2-**

KOK, insbesondere solche mit einer antiandrogenen Gestagenkomponente (CPA, CMA, DRSP, DNG) können sich klinisch günstig auf den Hirsutismus auswirken. Ob Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen antiandrogenen Gestagene bestehen, ist unklar.

Literatur: van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N . Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). Cochrane Database of systematic reviews 2015 issue 4 CD 0100334

Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. (2008) Evaluation and treatment of hirsutism in premeno- pausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 93: 1105–1120.

Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 18:146-70 (2012)

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E23**Evidenzgrad 2-****Empfehlungsgrad 0**

Nach ausführlicher Beratung und unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Hirsutismus sowie des Leidensdrucks der Patientin kann eine Behandlung mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva mit antiandrogenen Gestagenkomponente empfohlen werden.

Literatur: van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N . Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). Cochrane Database of systematic reviews 2015 issue 4 CD 0100334

Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. (2008) Evaluation and treatment of hirsutism in premeno- pausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 93: 1105–1120.

Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 18:146-70 (2012)

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E24**Evidenzgrad 2-****Empfehlungsgrad A**

Auf die möglichen Risiken einer Therapie mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente und auf alternative Behandlungsmethoden soll hingewiesen werden.

Literatur: van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). Cochrane Database of systematic reviews 2015 issue 4 CD 0100334

Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. (2008) Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 93: 1105–1120.

Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 18:146-70 (2012)

Literatur Kapitel 3.1

1. McKnight E. The prevalence of "hirsutism" in young women. Lancet 1964;1:410–3
2. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Feb;89(2):453-62
3. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961;21: 1440–7
4. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin – from basic research to clinical significance. Exp. Dermatol 13: 5-10 (2004)
5. Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives Exp Dermatol 22: 168-71 (2013)
6. Fitzgerald C, Elstein M, Spona J 1999 Effect of age on the response of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis to a combined oral contraceptive. Fertil Steril 71:1079 –1084
7. Dokras A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome-risks versus benefits. Fertil Steril 106:1572-1579 (2016)
8. Zimmerman Y1, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 20: 76-105 (2014)
9. Kuhl H Pharmacology of Progestogens. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology 8: 157-177 (2011)
10. Moltz, L.,E. Kaiser: [Medium-dose oral cyproterone acetate therapy in women with moderate androgenization. Results of a multicenter double-blind study]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 44(1984) 47-524

11. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis NI. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). Cochrane Database of systematic reviews 2015 issue 4 CD 0100334
12. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. (2008) Evaluation and treatment of hirsutism in premeno- pausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 93: 1105–1120
13. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 18:146-70 (2012)
14. RabeT, . Albring C , Blume-Peytavi U , Egarter C , Geisthövel F , König K , Kuhl H , Merkle E , Mueck AO , Reisch N, Schüring A, Stute P, Toth B , Wildt L, Zouboulis CC. Hirsutismus – Medikamentöse Therapie. J Reprod. Med Endokrinologie 12: 102-49 (2015)

3.2 Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf das Körpergewicht

Viele Frauen befürchten eine Gewichtszunahme bei der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva. Hierbei wird vor allem auf individuelle Erfahrungen einzelner Frauen verwiesen. Da das Körpergewicht vielen Einflüssen unterliegt, ist aber unmöglich im Einzelfall eine Gewichtsveränderung kausal mit der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Verbindung zu setzen.

Östrogene können langfristig durch eine Verstärkung der mineralokortikoiden Wirkung und damit assoziierter Wasserretention im Unterhautgewebe eine Gewichtszunahme von 1-2kg verursachen (1). Im Übrigen sind Östrogene Anorektika. Eine der unangenehmen Nebenwirkung sind dosisabhängig Übelkeit und Erbrechen (2). Im ersten Fallbericht über ein thromboembolisches Ereignis unter einer KOK wurde als Ursache eine Hämokonzentration durch unstillbares Erbrechen diskutiert (3). Die Steigerung des Sättigungsgefühls bis hin zur Übelkeit wird durch eine Verstärkung der Cholezystokininwirkung erklärt (4).

Progesteron besitzt eine schwache antimineralokortikoide Wirkung (5). Dies ist nur bei zwei synthetischen Gestagenen, die in kombinierten hormonellen Kontrazeptiva verwandt werden, nachgewiesen: Gestoden und Drospirenon (6). Drospirenon ist ca. 8x effektiver als Spironolacton (7). Daher wird im speziellen unter Drospirenon die östrogenbedingte Wasserretention aufgehoben. Bei Gestoden kann dieser Effekt in der verwendeten Dosis nicht erwartet werden (8). Gestagene antagonisieren die Wirkung von Östrogenen auf Cholezystokinineffekte (9,10). Dadurch besitzen sie durchaus das Potential, über eine Appetitsteigerung das Körpergewicht zu erhöhen.

Eine Cochrane-Analyse (11) zur Wirkung von KOK auf das Körpergewicht kommt zu dem Schluss, dass diese keinen signifikanten Einfluss auf Gewicht oder BMI haben. Insgesamt wurden 49 klinische Studien in die Analyse einbezogen. Vier Studien kontrollierten Gewichtsveränderungen gegen eine Plazebo-Gruppe. Auch bei diesem Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung des Körpergewichtes.

Bei den Gestagen-Mono-Kontrazeptiva zeigt sich ein Gewichtsanstieg bei der langfristigen Anwendung der Dreimonatsspritze mit DMPA. Diese Gewichtszunahme ist bereits nach einem Anwendungsjahr signifikant gegenüber Vergleichsgruppen z.B. mit anderen hormonellen Kontrazeptiva und steigt mit zunehmender Anwendungsdauer weiter an. Drei Studien, die eine Zunahme des Körperfettanteils zeigten, wurden mit LNG-IUSs (2 Studien) oder mit einem Desogestrel-Mono-Präparat (1 Studie) durchgeführt (12). Eine Zulassungsstudie für 4 mg Drospirenon als Gestagen-Mono-Kontrazeptivum zeigte dagegen keinerlei Gewichtsveränderungen bei den Probandinnen (13).

Evidenzbasiertes Statement 3.S18

Evidenzgrad 2-

Bei der Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva wurde kein signifikanter Anstieg des Körpergewichts beobachtet. Unter DMPA wurde ein anwendungsdauerabhängiger Anstieg des Körpergewichts beobachtet.

Literatur: Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM (2014) Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 29;(1):CD003987. doi: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Otterness C, Trussell J, (2016) Progestin-only contraceptives: effects on weight. 2016 Aug 28;(8):CD008815. doi: 10.1002/14651858.CD008815.pub4.

Literatur Kapitel 3.2

1. Burkman RT, Fisher AC, LaGuardia KD (2007) Effects of low-dose oral contraceptives on body weight: results of a randomized study of up to 13 cycles of use. *J Reprod Med.* 52: 1030-1034
2. Asarian L, Geary N (2006) Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 361: 1251-1263
3. Jordan WM (1961) Pulmonary embolism. *The Lancet* 278: 1146-1147
4. Geary N (2002) Estradiol, CCK and satiation. *Peptides.* 22: 1251-1263
5. Quinkler M, Diederich S. (2002) Difference of in vivo and in vitro antimineralocorticoid potency of progesterone. *Endocr Res.* 28: 465-470
6. Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M (1985) Progestogene mit antimineralokortikoider Aktivität. *Arzneimittelforschung.* 1985;35(2):459-71.

7. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R (1995) Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 80: 1816-1821
8. Hoppe G (1987) Gestoden, an innovative progestogen. *Adv Contracept.* 3: 159-166
9. Pelkman CL, Chow M, Heinbach RA, Rolls BJ (2001) Short-term effects of a progestational contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure, and body weight in young women. *Am J Clin Nutr.* 73: 19-26
10. Bonny AE, Britto MT, Huang B, Succop P, Slap GB (2004) Weight gain, adiposity, and eating behaviors among adolescent females on depot medroxyprogesterone acetate (DMPA). *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 17: 109-115
11. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM (2014) Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 29;(1):CD003987. doi: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
12. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM (2016) Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 28;(8):CD008815. doi: 10.1002/14651858.CD008815.pub4.
13. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D (2015) Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception.* 92: 439-444

3.3 Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ I und II

Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ I (T1DM) beträgt ca. 15/100.000 und Jahr. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Es finden sich familiäre Häufungen und eine überzufällige Ko-Inzidenz mit bakteriellen Infektionen (1).

Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ II (T2DM) ist altersabhängig. Über die gesamte Bevölkerung verteilt beträgt sie 350/100.000/Jahr. Im Alter über 60 Jahren steigt sie auf 1.200/100.000 Fälle/Jahr an. Unbekannt bleibt die hohe Dunkelzahl nicht diagnostizierter Fälle (2).

Hormelle Kontrazeptiva sind mit Veränderungen des Glukosestoffwechsels assoziiert worden (3). Insbesondere werden hierbei eine reduzierte Glukosetoleranz und erhöhte Insulinresistenz genannt (4). Beide Situationen sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines T2DM (5). Allerdings gibt es keine Hinweise, dass hormonelle Kontrazeptiva selbst bei Frauen mit anamnestischen Gestationsdiabetes das Risiko für das Eintreten eines manifesten T2DM erhöhen. Der Lipidmetabolismus wird ebenfalls nicht negativ beeinflusst. Die Literaturinformationen hinsichtlich der Effekte von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva auf den Lipidmetabolismus bei bereits bestehender Fettstoffwechselstörung sind inkonsistent. Eine verlässliche Beurteilung von Nutzen und Risiken ist daher nicht möglich (6).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten Diabetes-assoziierten Erkrankungen. Ca. 75% der Typ II Diabetiker versterben an einem Myokardinfarkt oder Hirninsult (7). Daher ist es wichtig zu beurteilen, ob hormonelle Kontrazeptiva diese Risikofaktoren beeinflussen.

Falls keine hereditären Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegen, so tragen kombinierte hormonelle Kontrazeptiva mit einer Ethinylestradioldosierung <50 µg/Tablette bei Frauen, die jünger sind als 35 Jahre, nicht zu einer signifikanten Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse bei. Bei Frauen in höherem Alter oder mit lebensstilbedingten Risiken (z.B. Rauchen) bzw. mit anderen kardiovaskulären Risiken (z.B. Hypertonus) steigt das kardiovaskuläre Risiko jedoch signifikant an. Die gleichen Riskofaktoren gelten für ischämische oder hämorrhagische Hirninsulte (8,9,10,11).

Vor der Erstverordnung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums sollte in jedem Fall ein Hypertonus ausgeschlossen sein (12). Falls es Hinweise auf einen erhöhten Blutdruck gibt, ist eine sorgfältige Diagnostik zur Erfassung der Ursachen indiziert. Einzelne Blutdruckmesswerte sind nicht ausreichend. Liegt ein manifester Hypertonus gleich welcher Ursache vor, so überwiegen die Risiken den Nutzen einer Kontrazeption mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (9,13,14).

Aus Furcht vor der Aggravation kardiovaskulärer Probleme erhalten Diabetikerinnen oftmals keine wirksame Kontrazeption. Dies muss jedoch vor dem Hintergrund der deutlichen Risiken durch einen Diabetes mellitus in der Schwangerschaft kritisch bedacht werden (15). Wichtig ist vor der Verordnung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva an Frauen mit einem Diabetes mellitus den Zustand der Gefäße und deren Funktion abzuklären. Prinzipiell stehen hierzu zwei relativ zuverlässige Methoden zur Verfügung: 1. Spiegelung des Augenhintergrundes (Cotton-Wool-Befunde) (16) und/oder Ermitteln der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, Nierenperfusion) (17).

Eine Cochrane Analyse (18) fasst die Ergebnisse von vier randomisierten kontrollierten Untersuchungen zusammen (19,20,21,22,23). In dieser Meta-Analyse werden Daten für kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, Gestagen-Mono-Kontrazeptiva und nicht-hormonelle Methoden miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich kein negativer Einfluss der hormonellen Kontrazeptiva auf kardiovaskuläre Risiken bei Diabetikerinnen ohne Gefäßschäden. Jedoch wurde die Qualität der einzelnen Studien wegen methodischer Mängel als gering eingestuft. Ihre Signifikanz ist daher schwach. Ebenso empfiehlt die WHO in ihrer Bewertung eine kombinierte hormonelle Kontrazeption bei Diabetikerinnen nur dann, wenn keine sekundären Gefäßschäden oder ein Hypertonus nachweisbar sind. Der Nutzen überwiegt in dieser Situation die Risiken (24)

Liegen jedoch bereits Gefäßschäden entweder durch den Diabetes mellitus oder durch Komorbiditäten wie z.B. Hypertonus vor, so darf keine kombinierte hormonelle Kontrazeption verordnet werden.

Evidenzbasierte Empfehlung 3.S19**Evidenzgrad 2-**

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva können bei Frauen mit Diabetes (Typ I und Typ II) angewandt werden, wenn sekundäre Gefäßschäden ausgeschlossen sind. Zusätzliche Risiken, wie Hypertonus oder Rauchen, stellen eine Kontraindikation für kombinierte hormonelle Kontrazeptiva dar.

Literatur: WHO: medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition, 2015
 Cochrane Meta-Analyse: Visser J, Snel M, Van Vliet HA (2013) Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. Cochrane Database Syst Rev. Mar 28;(3): CD003990

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E25**Evidenzgrad 2-****Empfehlungsgrad 0**

Bei Frauen mit Diabetes (Typ I und Typ II) unter 35 Jahren und ohne weiteren Komorbiditäten (z. B. Hypertonus, Gefäßschäden, Rauchen) überwiegt der Nutzen die Risiken durch kombinierte hormonelle Kontrazeptiva.

Literatur: WHO: medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition, 2015
 Cochrane Meta-Analyse: Visser J, Snel M, Van Vliet HA (2013) Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. Cochrane Database Syst Rev. Mar 28;(3): CD003990

Literatur Kapitel 3.3

1. Lipman TH, Chang Y, Murphy KM. (2002) The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia 1990-1994: evidence of an epidemic. *Diabetes Care*. 25: 1969-1975
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27: 1047-1053
3. Dorflinger LJ (2002) Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 65: 47-62
4. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. (2003) Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care*. 26: 216-225
5. Reaven GM (2005) The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 25: 391-406
6. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF (2014) Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 30, 4:CD006133
7. Seißler J (2010) Diabetes mellitus. In: Allolio B, Schulte HM, *Praktische Endokrinologie*, Elsevier Verlag GmbH München, pp 516-547
8. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM (1999) Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 180: 241-249

9. [No authors listed] (1997) Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 349: 1202-1209
10. [No authors listed] (1996) Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 348: 498-505
11. [No authors listed] (1996) Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 348: 505-510
12. Tepper NK, Curtis KM, Steenland MW, Marchbanks PA (2013) Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception*. 87: 631-638
13. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB (2006) Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception*. 73: 179-188
14. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC (2000) Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 284: 72-78
15. Ma RC, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM (2016) Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 4: 1037-1049
16. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ (2001) Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*. 46: 59-80
17. Baumelou A, Bruckert E, Bagnis C, Deray G (2005) Renal disease in cardiovascular disorders: an underrecognized problem. *Am J Nephrol*. 25: 95-105
18. Visser J, Snel M, Van Vliet HA (2013) Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 28;(3): CD003990
19. Rådberg T, Gustafson A, Karlsson K, Skryten A (1979) Oral contraception in diabetic women. Diabetes control, serum and high density lipoprotein lipids during low-dose progestogen, combined oestrogen/progestogen and non-hormonal contraception [Hormonell och icke-hormonell contraception relation till diabeteskontroll och lipidmetabolism]. *Acta Societatis Medicorum Suecanae* 88: 212
20. Rådberg T, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K (1982) Oral contraception in diabetic women. A cross-over study on serum and high density lipoprotein (HDL) lipids and diabetes control during progestogen and combined estrogen/progestogen contraception. *Horm Metab Res*. 14: 61-65
21. Skouby SO, Mølsted-Pedersen L, Kühl C, Bennet P (1986) Oral contraceptives in diabetic women: metabolic effects of four compounds with different estrogen/progestogen profiles. *Fertil Steril*. 46: 858-864
22. Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, Chen PL, Pierre-Louis B, Prilepskaya V, Kulakov V (2005) Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 105: 811-815
23. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, Shestakova MV, Melnichenko GA, Dedov II (2006) Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 22: 198-206
24. WHO (2015) Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition

3.4 Auswirkung von hormonellen Kontrazeptiva auf das Leberadenom-Risiko

Zu den gutartigen Lebertumoren gehören die Leberhämangiome, die fokal nodulären Hyperplasien (FNH) und die hepatozellulären Adenome. Das maligne hepatozelluläre Karzinom resultiert meist aus einer langjährigen chronischen Lebererkrankung, bei der häufig eine virale Infektion vorausgehend war.

In der Literatur wird häufig ein Zusammenhang bei der Entwicklung von v.a. benignen Lebertumoren und der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva genannt. (1,2)

3.4.1 Leberhämangiom

Mit einer Inzidenz von 5% ist das Hämangiom am häufigsten präsent; meist hat es eine Größe von unter $\leq 3\text{cm}$. Es gehört zu den mesenchymalen Tumoren und entspricht histologisch dem kavernösen Typ.(3) Es ist meist ein symptomloser Zufallsbefund im Rahmen einer Oberbauchsonographie. Ein Zusammenhang mit hormonellen Kontrazeptiva konnte bislang nicht eindeutig aufgezeigt werden. (4,5)

3.4.2 Fokal noduläre Hyperplasie

Die FNH gehört zu den epithelialen Leberzellneoplasien und tritt im Vergleich häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Sie ist knotig mit einem zentralen bindegewebigen Bezirk, von dem Septen in die Peripherie ausstrahlen. Sie können solitär, aber auch multipel auftreten und sind in der Größe sehr heterogen. Sie können bis zu 15cm groß werden. Sie sind meist asymptomatisch und stellen Zufallsbefunde im Rahmen anderer diagnostischer Maßnahmen (Sonographie, CT, MRT) dar. Ein erhöhtes Komplikationsrisiko besteht nicht. (3,6)

Da die FNH primär bei Frauen aufgefallen ist, die auch hormonelle Kontrazeptiva eingenommen haben, ist ein kausaler Zusammenhang vermutet worden.(2) Kapp et al. haben die Zusammenhänge zwischen Lebertumoren und hormonellen Kontrazeptiva mittels einer Literaturübersicht (einschl. 07/2008) analysiert, um die Entwicklung der WHO Leitlinien 2009 bzgl. dieses Themas zu unterstützen.(5) Bei der Recherche wurden 148 Arbeiten identifiziert, allerdings lieferten lediglich 2 Studien adäquate Ergebnisse. Es konnten keine Studien gefunden werden bzgl. der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva und dem Vorhandensein von hepatozellulären Adenomen bzw. malignen Lebertumoren. Die beiden eingeschlossenen Studien befassten sich mit FNH. Beide konnten keinen Zusammenhang bei der Progression oder Regression der FNH und der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva sowohl mit Kombinations- als auch Monopräparaten finden. (7,8) Die aktuelle Empfehlung der WHO 2015 basiert weiterhin auf dieser Literaturrecherche von Kapp et al. 2009. (5,9)

3.4.3 Hepatozelluläres Adenom

Das hepatozelluläre Adenom gehört zu den benignen epithelialen Lebertumoren. Es ist heterogen in der Größe (2-20cm) und zeigt häufig Nekrosen und Blutungen. Es ist umgeben von einer Bindegewebskapsel und komprimiert ggf. das umliegende Gewebe. Es kann zu Komplikationen kommen v.a. bei oberflächlich liegenden Adenomen, wenn diese rupturieren. Folglich kann es zu starken Oberbauchschmerzen mit starken abdominalen Blutungen kommen. (3,6) Hormonelle Kontrazeptiva werden in der Pathogenese als Kausalität angenommen. 90% der erkrankten Frauen nehmen hormonelle Kontrazeptiva meist über einen längeren Zeitraum ein. (1,7,10)

Das Risiko, ein Adenom unter hormoneller Kontrazeption zu entwickeln, wird in der amerikanischen Roten Liste mit 3,3/100'000 angegeben. (11)

Wie bereits oben erwähnt, hat die Literaturrecherche um Kapp et. al keine Arbeiten gefunden bzgl. der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva und hepatozellulären Adenomen. (5) So kann letztlich keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden. Da in epidemiologischen Studien zumindest eine Assoziation beschrieben ist, wird keine Anwendung sowohl von Kombinations- als auch Monopräparaten empfohlen. (1,9)

3.4.4 Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom gehört zu den epithelialen Malignomen und weist in Europa/USA eine Inzidenz von 3/100'000/Jahr auf. In den afrikanischen und südostasiatischen Gebieten liegt die Inzidenz wesentlich höher (150/100'000 Einwohner). Ätiologisch spielt die Infektion mit Hepatitis B eine wesentliche Rolle. Andere ätiologische Faktoren sind u.a. Hepatitis C, Aflatoxine, Alkoholabusus und Stoffwechselerkrankungen zu nennen.

Die Kombination von verschiedenen Risikofaktoren kann das Malignomrisiko erhöhen. (3,10)

Eine kausale Verbindung zwischen dem hepatozellulärem Karzinom und der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva konnte wie bereits oben erwähnt in der Literaturübersicht von Kapp et. al nicht dargestellt werden. (5) Die amerikanische Rote Liste beschreibt ein erhöhtes Karzinomrisiko bei Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva über einen Anwendungszeitraum von über 8 Jahren. Allerdings liegt dieses Risiko bei weniger als 1/1'000'000. (11)

Daraus resultierend kann auch in diesem Fall keine evidenzbasierte Empfehlung bzgl. der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva und hepatozellulärem Karzinom ausgesprochen werden.

Da allerdings ein erhöhtes Risiko vermutet wird, spricht sich die WHO 2015 gegen die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva bei Vorliegen eines malignen Lebertumors aus. (9)

Tabelle 21: Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Erkrankung	Kategorie				Erläuterungen / Evidenz
	KOK	P	KVR	KIK	
Lebertumore					Evidenz: Es besteht eine limitierte, direkte Evidenz, dass die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva die Progression oder Regression von Leberzellveränderungen bei fokal nodulären Hyperplasien nicht beeinflusst. ^{5,7,8}
a) benigne					
i) Fokal noduläre Hyperplasie (FNH)	2	2	2	2	
ii) Hepatocelluläres Adenom	4	4	4	3	
b) maligne	4	4	4	3/4	

Abkürzungen: KOK = kombiniertes orales Kontrazeptivum; P = kombiniertes kontrazeptives Pflaster; KVR = kombinierter kontrazeptiver vaginaler Ring; KIK = kombinierte injizierte Kontrazeptiva

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E26

Evidenzgrad 3	Empfehlungsgrad 0	
Die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva bei Patientinnen mit einer fokal nodulären Hyperplasie ist unbedenklich und kann durchgeführt werden.		
Literatur: Leitlinienadaptation: Department of Reproductive Health, World Health Organization, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth Edition, 2015		

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E27

Evidenzgrad 3	Empfehlungsgrad 0	
Bei hepatozellulären Leberadenomen und malignen Lebertumoren stellt die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva ein nicht akzeptables Gesundheitsrisiko dar.		
Literatur: Leitlinienadaptation: Department of Reproductive Health, World Health Organization, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth Edition, 2015		

Tabelle 22: Gestagen-Mono-Kontrazeption

Erkrankung	Kategorie			Erläuterungen/Evidenz
	POP	DMPA/ NET- EN	LNG/ ETG	
Lebertumore				Evidenz: Es besteht eine limitierte, direkte Evidenz, dass die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva die Progression oder Regression von Leberzellveränderungen bei fokal nodulären Hyperplasien nicht beeinflusst. ⁵
a) benigne				
i) Fokal noduläre Hyperplasie (FNH)	2	2	2	
ii) Hepatocelluläres Adenom	3	3	3	
b) maligne	3	3	3	

Abkürzungen: POP = Progesteron-only pill; DMPA = Depot medroxy-progesteronacetat (Injektion); NET-EN = Norethisterone Enanthate (Injektion); LNG / ETG = Levonorgestrel und Etonogestrel (Implantate)

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E28		
Evidenzgrad 3	Empfehlungsgrad 0	
Die Anwendung von Gestagen-Mono-Kontrazeptiva ist bei Patientinnen mit einer fokal nodulären Hyperplasie unbedenklich und kann durchgeführt werden.		
Literatur: Leitlinienadaptation: Department of Reproductive Health, World Health Organization, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth Edition, 2015		

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E29		
Evidenzgrad 3	Empfehlungsgrad 0	
Bei hepatozellulären Leberadenomen und malignen Lebertumoren stellt die Anwendung von Gestagen-Mono-Kontrazeptiva ein nicht akzeptables Gesundheitsrisiko dar.		
Literatur: Leitlinienadaptation: Department of Reproductive Health, World Health Organization, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth Edition, 2015		

Das Entwicklungsrisiko von Lebertumoren bei Frauen im reproduktiven Alter ist insgesamt gesehen sehr gering. In epidemiologischen, deskriptiven Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und der Pathogenese

von benignen Lebertumoren dargestellt werden, so dass von einem partiellen Induktionsrisiko ausgegangen werden kann. In der Literaturübersicht konnten aber lediglich zwei Studien identifiziert werden, die als adäquat eingestuft worden sind.

Diese beiden Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen FNH und der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva. Die Ergebnisse lassen kein Induktionspotential hormoneller Kontrazeptiva bei der Pathogenese von fokal nodulären Hyperplasien erkennen, so dass die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva in dieser Patientengruppe weiterhin möglich ist. Bezüglich der anderen Lebertumoren kann keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden und daher wird keine Anwendung empfohlen.

Literatur Kapitel 3.4

1. Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F, Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*. 1973 Oct 27;2(7835):926-9.
2. Scalori A1, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Feb;186(2):195-7.
3. Böcker, Denk, Heitz. *Pathologie*; Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München 3. Auflage 04/2003
4. Gemer O, Moscovici O, Ben-Horin CL, Linov L, Peled R, Segal S. Oral contraceptives and liver hemangioma: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Dec;83(12):1199-201
5. Kapp N, Curtis KM. Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception*. 2009 Oct;80(4):387-90.
6. Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD005164.
7. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology*. 2000 Mar;118(3):560-4.
8. D'halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, Rocher L, Belghiti J, Erlinger S, Buffet C. [Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Nov;25(11):1008-10.
9. Department of Reproductive Health, World Health Organization, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth Edition, 2015
10. Rabe T. Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie. Ein Praxisleitfaden; Thomas Rabe Verlag, Heidelberg; 1. Auflage 2012
11. <http://www.rxlist.com/yasmin-drug/warnings-precautions.htm>

3.5 Unterschiede im Nutzen-Risiko-Profil hormoneller Kontrazeptiva im Langzeitzyklus

Bei der Entwicklung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva war die ursprüngliche Idee, eine „physiologische“ Abfolge der uterinen Veränderungen zu gewährleisten. Es zeigte sich jedoch, dass dieser Ansatz medizinisch nicht zu begründen ist. Eine regelmäßige, 4-wöchige Menstruationsblutung wird von vielen Frauen nicht gewünscht. Daher entstanden zahlreiche Regime mit verlängerten, kontinuierlichen Einnahmezyklen. Die Zeiträume der kontinuierlichen KOK Anwendung reicht dabei von 90 Tagen bis zur ununterbrochenen kontinuierlichen Einnahme. Dabei ergeben sich Fragen hinsichtlich der kontrazeptiven Sicherheit, der gesundheitlichen Sicherheit und des Wohlbefindens.

In einer Cochrane Analyse (1) entsprachen 12 Studien den strikten Kriterien. Auf Grund der unterschiedlichen Studiendesigns konnte keine Meta-Analyse erstellt werden. Die einzelnen Aspekte der Untersuchungen wurden jedoch zu verschiedenen Aussagen aggregiert. Die Evidenz der inkludierten Studien wird als gut beurteilt.

Die kontrazeptive Sicherheit ist sowohl bei der konventionellen Einnahme wie auch bei der langfristigen Einnahme in jeder Form sehr gut. Die Sicherheitsaspekte hinsichtlich des Endometriums zeigten ebenso bei beiden Therapieansätzen keine pathologischen Veränderungen (2). Weitere gesundheitliche Risiken (Thrombose, Embolie, Herzinfarkt, Schlaganfall) waren bei beiden Anwendungsschemata gleich (3). Die Langzyklusanwendung war der konventionellen Einnahme überlegen sofern menstruelle Beschwerden wie Dysmenorrhoe, katameniale Kopfschmerzen (Migräne), intestinale Irritationen und Blutungstage beurteilt wurden (4). Als weiterer Benefit wird die Langzeitprotektion gegenüber den Risiken eines Endometrium- oder Ovarialkarzinoms bei beiden Anwendungsformen gesehen (5).

Evidenzbasiertes Statement 3.S20

Evidenzgrad 2-

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva besitzen im konventionellen Einnahmezyklus und im Langzyklus eine gleich hohe kontrazeptive Sicherheit. Es gibt keinen Hinweis auf unterschiedliche Gesundheitsrisiken. Menstruations-assoziierte Beschwerden treten in Langzyklen in geringerem Maße auf als bei einer konventionellen KOK Anwendung.

Literatur: Cochrane Meta-Analyse: Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use combined hormonal contraceptives for contraception (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7, Art.No: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.

Evidenzbasierte Empfehlung 3.E30

Evidenzgrad 2-

Empfehlungsgrad 0

Bei menstruations-assoziierten Beschwerden (Dysmenorrhoe, katameniale Kopfschmerzen (Migräne), intestinale Irritationen und Blutungstage) sind kombinierte hormonelle Kontrazeptiva im Langzyklus der konventionellen Anwendung überlegen.

Literatur: Cochrane Meta-Analyse: Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use combined hormonal contraceptives for contraception (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7, Art.No: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.

Literatur Kapitel 3.5

1. Cochrane Meta-Analyse: Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use combined hormonal contraceptives for contraception (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7, Art.No: CD004695. DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
2. Levy D, Christin-Maitre S, Leroy I, Bergeron C, Garcia E, Freitas S, Coelingh-Bennink HJ, Bouchard P. (1997) The endometrial approach in contraception. Ann N Y Acad Sci. 828: 59-83
3. Wasik M (2009) An update on contraceptive therapy options. Am J Ther. 16: 44-55
4. Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, Garrick R, Tomlinson SE. (2018) Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. Cephalalgia. 38: 754-764
5. Nappi RE, Kaunitz AM, Bitzer J (2016) Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. Eur J Contracept Reprod Health Care. 21: 106-115
6. ESHRE Capri Workshop Group. (2001) Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. Hum Reprod. 16: 1527-1535

4 Wirksamkeit

4.1 Auswirkungen von Adipositas auf den Pearl-Index

Übergewicht und Adipositas stellen ein zunehmendes Problem in den USA, aber auch in Deutschland dar (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html). Nach Angaben des Robert Koch-Instituts konnte auch bei Frauen im reproduktiven Alter eine signifikante Zunahme der Adipositas festgestellt werden (1). Eine Adipositas besteht, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht der Frauen 30% übersteigt. Mit Hilfe des Body Mass Index (BMI) kann die Fettmasse indirekt abgeschätzt werden. Bei einem BMI von 30-34,9 kg/m² liegt eine Adipositas I. Grades, bei einem BMI von 35,0-39,9 kg/m² eine Adipositas II. Grades und bei einem BMI ≥ 40 kg/m² eine Adipositas III. Grades vor.

Verglichen mit normalgewichtigen haben adipöse Frauen ein deutlich höheres Risiko, an kardiovaskulären und thrombembolischen Ereignissen, an Diabetes mellitus Typ 2 und an Krebs zu erkranken (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html). Weltweit stellt Adipositas die fünfthäufigste Mortalitätsursache dar (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html).

Auch in der Schwangerschaft ist Adipositas mit einer Vielzahl an Risiken verbunden (Gestationsdiabetes, Präeklampsie, gesteigerte peripartale Komplikationen) (2). Zudem ist die Wahrscheinlichkeit, dass adipöse Frauen ihr Ausgangsgewicht von vor der Schwangerschaft postpartal wieder erreichen, reduziert (3). Sofern keine Schwangerschaft gewünscht ist, ist daher die Wahl einer sicheren und effektiven Kontrazeptionsmethode bei adipösen Patientinnen von Bedeutung.

Die Effektivität hormonaler Kontrazeption bei adipösen Frauen ist seit Jahren in der Diskussion (4). Dabei wird die Effektivität einer hormonellen Kontrazeption durch die Adhärenz der kontrazeptiven Methode, der Fekundität der individuellen Nutzerin, der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und der Wirksamkeit bestimmt (5).

Ob die Wirksamkeit kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) vom BMI oder dem Körpergewicht abhängig ist, wird in den einzelnen Studien kontrovers diskutiert (6-12). Grund ist häufig die eingeschränkte Qualität der Studien (z.B. fehlende Dokumentation von Einnahmefehlern der KOK, Angabe des Gewichts/BMI erst nach Eintreten des Pillenversagens) (5). Es ist jedoch bekannt, dass pharmakokinetische Prozesse (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion) von Medikamenten bei erhöhtem Körpergewicht oder gesteigerter Fettmasse verändert sein können (5). Eine lineare Veränderung pharmakokinetischer Prozesse in Abhängigkeit vom Körpergewicht/BMI ist jedoch nicht bekannt; zudem spielen individuelle Aspekte eine zusätzliche Rolle (z.B. individuell unterschiedliche Aktivität der CYP Enzyme), so dass keine generelle Aussage möglich ist, ab welchem Körpergewicht/BMI eine Beeinflussung pharmakokinetischer / -dynamischer Prozesse beginnt.

In den Medical eligibility criteria for oral contraceptive use (WHO, 2015) wird darauf hingewiesen, dass es Anzeichen dafür gibt, dass die kontrazeptive Effektivität bei adipösen Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva erhalten bleibt (6-21). Allerdings ist die Datenlage bei Frauen mit sehr hohem BMI inkonsistent (14, 18, 21). Auch die aktuelle Cochrane Analyse (Einschluss von neun Studien, respektive 49712 Frauen; Qualität der Evidenz: niedrig) folgert, dass generell keine Assoziation zwischen BMI und der Effektivität hormoneller Kontrazeption besteht (12). Lediglich in einer Studie (post hoc Analyse des BMI und Gewichts, hohes Risiko für Bias) konnte ein gesteigertes Schwangerschaftsrisiko bei Frauen mit einem BMI > 25 kg/m² oder mehr im Vergleich zu Frauen mit einem BMI < 25kg/m² unter Anwendung eines KOK mit 20µg Ethinylestradiol und NETA festgestellt werden (RR 2,49; 95% CI 1,01-6,13) (13). Ebenfalls eingeschlossen in die Cochrane Analyse wurden Untersuchungen zum kombinierten homonellen Pflaster. Bei Anwendung des kombinierten hormonellen Pflasters konnten 15 Schwangerschaften bei 3319 Frauen im Laufe eines Jahres festgestellt werden (22). Dabei konnte eine signifikante Assoziation mit dem Körpergewicht (p<0,001), aber nicht dem BMI nachgewiesen werden. Fazit der WHO 2015 ist, dass keine Assoziation zwischen BMI und Schwangerschaftsrisiko besteht (14, 18, 21). In den im Rahmen der Cochrane Analyse eingeschlossenen Studien zu Gestagen-Mono-Kontrazeptiva konnte nur eine Schwangerschaft bei Anwendung eines Gestagenimplantats (1377 Frauenjahre untersucht, 28% der Nutzer übergewichtig, 35% adipös) nachgewiesen werden (23). Untersuchungen zur Anwendung von subkutanem Depot-Medroxyprogesteronacetat konnten keine Schwangerschaften bei adipösen Patientinnen nachweisen (12).

Ab einem BMI von 40 kg/m² bzw. einem BMI von 35 kg/m² mit bereits vorliegenden Komorbiditäten kann gemäß der nationalen und internationalen Leitlinien auch die Indikation zur chirurgischen Intervention gestellt werden. Untersuchungen ergaben, dass nach bariatrischen Maßnahmen die Fertilität der therapierten Frauen verbessert ist (24). Gleichzeitig kann es infolge der Operation zu Resorptionsstörungen hormoneller Kontrazeptiva kommen, so dass das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft erhöht ist. Treten Schwangerschaften innerhalb der ersten zwei Jahre postoperativ ein, sind diese vermehrt mit Komplikationen assoziiert (z.B. gesteigerte Frühgeburtenrate) (24). In den ersten beiden Jahren postoperativ ist daher eine sichere Kontrazeption notwendig.

Nach Ansicht der Autoren der U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use ist im Falle von operativen Maßnahmen, die die Magenkapazität reduzieren (z.B. Magenband, sleeve gastrectomy) die Einnahme von oralen hormonellen Kontrazeptiva uneingeschränkt möglich (Kategorie 1) (25). Bei Maßnahmen mit malabsorptiver Komponente (z.B. Roux-Y-Magenbypass) besteht jedoch die Möglichkeit einer Reduktion der Effektivität oraler hormoneller Kontrazeptiva (26). In diesen Fällen wäre die Anwendung transdermaler hormoneller Kontrazeptiva und des Vaginalrings möglich (Kategorie 1). Ebenfalls möglich nach bariatrischer Operation ist der Einsatz von long acting reversible contraceptives (Depot-MPA, transdermalen Implantaten oder Intrauterinsystemen)

gerade im Hinblick einer sicheren Kontrazeption über einen längeren Zeitraum (Kategorie 1) (25).

Evidenzbasiertes Statement 4.S21

Evidenzgrad 2-

Es gibt keine Belege, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva bei adipösen Frauen reduziert ist. Allerdings sind die Daten für Adipositas Grad II (BMI 35,0-39,9 kg/m²) oder III (BMI ≥40 kg/m²) widersprüchlich. Möglicherweise besteht eine reduzierte Wirksamkeit bei Anwendung des kombinierten hormonellen Pflasters und höherem Körpergewicht.

Literatur: Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015, US Medical eligibility criteria ; Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008452;

Konsensbasierte Empfehlung 4.E31

Expertenkonsens

Bei Adipositas Grad II (BMI 35,0-39,9 kg/m²) und III (BMI ≥40 kg/m²) sollten IUS oder nicht-hormonelle Kontrazeptiva angeboten werden.

Literatur: Die Empfehlung wurde adaptiert nach Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015, US Medical eligibility criteria
Sowie einer Cochrane Analyse (Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. Cochrane Database Syst Rev. 2013(4):CD008452). Die methodische Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde als niedrig eingeschätzt.

Literatur Kapitel 4.1

1. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):786-94.
2. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(4):1091-7.
3. Phelan S. Pregnancy: a "teachable moment" for weight control and obesity prevention. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(2):135 e1-8.
4. Simmons KB, Edelman AB. Contraception and sexual health in obese women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(4):466-78.

5. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril*. 2016.
6. Brunner Huber LR, Hogue CJ, Stein AD, Drews C, Zieman M. Body mass index and risk for oral contraceptive failure: a case-cohort study in South Carolina. *Ann Epidemiol*. 2006;16(8):637-43.
7. Brunner Huber LR, Toth JL. Obesity and oral contraceptive failure: findings from the 2002 National Survey of Family Growth. *Am J Epidemiol*. 2007;166(11):1306-11.
8. Brunner LR, Hogue CJ. The role of body weight in oral contraceptive failure: results from the 1995 national survey of family growth. *Ann Epidemiol*. 2005;15(7):492-9.
9. Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):46-52.
10. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):820-7.
11. Vessey M. Oral contraceptive failures and body weight: findings in a large cohort study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2001;27(2):90-1.
12. Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD008452.
13. Burkman RT, Fisher AC, Wan GJ, Barnowski CE, LaGuardia KD. Association between efficacy and body weight or body mass index for two low-dose oral contraceptives. *Contraception*. 2009;79(6):424-7.
14. Dinger J, Minh TD, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):33-40.
15. Dinger JC, Cronin M, Mohner S, Schellschmidt I, Minh TD, Westhoff C. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(3):263 e1-9.
16. Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA, Jick H. The risk of unintended pregnancies in users of the contraceptive patch compared to users of oral contraceptives in the UK General Practice Research Database. *Contraception*. 2009;80(2):142-51.
17. Kaunitz AM, Portman D, Westhoff CL, Archer DF, Mishell DR, Jr., Rubin A, et al. Low-dose levonorgestrel and ethinyl estradiol patch and pill: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):295-303.
18. McNicholas C, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):585-92.
19. Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011;84(4):390-401.
20. Urdl W, Apter D, Alperstein A, Koll P, Schonian S, Bringer J, et al. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;121(2):202-10.

21. Westhoff CL, Hait HI, Reape KZ. Body weight does not impact pregnancy rates during use of a low-dose extended-regimen 91-day oral contraceptive. *Contraception*. 2012;85(3):235-9.
22. Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*. 2002;77(2 Suppl 2):S13-8.
23. Xu H, Wade JA, Peipert JF, Zhao Q, Madden T, Secura GM. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):21-6.
24. Parent B, Martopullo I, Weiss NS, Khandelwal S, Fay EE, Rowhani-Rahbar A. Bariatric Surgery in Women of Childbearing Age, Timing Between an Operation and Birth, and Associated Perinatal Complications. *JAMA Surg*. 2017;152(2):1-8.
25. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(3):1-103.
26. Vilallonga R, Himpens J, van de Vrande S. Long-Term (7 Years) Follow-Up of Roux-en-Y Gastric Bypass on Obese Adolescent Patients (<18 Years). *Obes Facts*. 2016;9(2):91-100.

4.2 Auswirkung von Adipositas auf die Wirksamkeit von hormoneller Notfallkontrazeption

Notfallkontrazeptiva kommen postkoital vor der Implantation zum Einsatz, wenn kontrazeptive Maßnahmen versagen oder nicht adäquat/nicht eingesetzt wurden (1). Als reguläre Verhütungsmaßnahme sollten Notfallkontrazeptiva nicht eingesetzt werden. Es stehen zwei Optionen zur Notfallkontrazeption zur Verfügung: 1) hormonelle Notfallkontrazeptiva sowie 2) die Einlage eines Kupfer-haltigen Intrauterinsystems. In Deutschland erhältlich sind zwei hormonelle Postkoitalpräparate: Gestagen-Monopräparate mit Levonorgestrel (LNG) sowie ein selektiver Progesteronrezeptor-modulator (Ulipristalacetat, UPA). Notfallkontrazeptiva sollten möglichst früh nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen werden (2-4). LNG verzögert dabei die Follikulogenese bei Anwendung vor dem LH-Anstieg (5). Bei Einnahme nach dem präovulatorischen LH-Anstieg ist eine Verhinderung der Ovulation nicht mehr möglich (6-8). UPA ist ein selektiver Progesteronrezeptormodulator mit antagonistischen und partiell agonistischen Effekten (9). Der primäre Wirkmechanismus von UPA ist eine Verhinderung oder Verzögerung der Ovulation (8, 10). Der Einsatz von UPA sollte in einem Zeitfenster von bis zu 120h nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden (9, 11).

Ob die Wirksamkeit hormoneller Notfallkontrazeptiva durch das Gewicht beeinflusst wird, wurde 2011 in einer Metanalyse von zwei randomisierten Kontrollstudien untersucht. Hierbei wurde eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate (OR 3,60; 95% CI 1,96-6,53) bei adipösen Anwenderinnen (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) im Vergleich zu Normalgewichtigen (BMI $< 25\text{kg/m}^2$) nachgewiesen (12). Dabei war das Risiko nur bei adipösen LNG-Anwenderinnen signifikant höher (LNG: OR 4,41; 95% CI 2,05-9,44; $p=0,002$ vs. UPA: OR 2,62; 95% CI 0,89-7,00; ns). Eine Re-Analyse der Daten konnte 2015 die erhöhte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von LNG bei erhöhtem BMI/Körpergewicht bestätigen (13). 2016 wurde erneut in einem systematischen Review die Effektivität der hormonellen Notfallkontrazeptiva bei adipösen Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen untersucht (14). Die Autoren identifizierten dabei vier Sekundäranalysen (Qualität: schlecht bis ausreichend), davon zwei mit UPA; drei untersuchten die Effektivität von LNG-Präparaten. In zwei der drei eingeschlossenen Studien zur Wirksamkeit von LNG konnte eine Steigerung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei adipösen Anwenderinnen (BMI $> 30\text{kg/m}^2$; OR 4,41; 95% CI 2,05-9,44) bzw. bei einem Körpergewicht von 80kg (Steigerung der Schwangerschaftsrate auf bis zu 6%) nachgewiesen werden. Unter UPA wurden bei adipösen Anwenderinnen (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) im Vergleich zu normalgewichtigen tendenziell höhere Schwangerschaftsraten festgestellt, wobei das Signifikanzniveau jedoch verfehlt wurde (OR 2,1; 95% CI 1,0-4,3 und OR 2,6; 95% CI 0,9-7,0).

In den Medical eligibility criteria for contraceptive use (WHO, 2015) wird darauf hingewiesen, dass Notfallkontrazeptiva bei adipösen Patientinnen eingesetzt werden

dürfen. Allerdings besteht eine geringere Effektivität bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ als bei Frauen mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$. Die Evidenzlage sei bislang gering (12, 15). Der Canadian Contraception Consensus sieht derzeit aufgrund der limitierten Datenlage noch keine Indikation, Frauen LNG-Präparate aus Gewichtsgründen vorzuenthalten. Ab einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ sollte die Einlage eines Kupfer-IUS empfohlen werden. Sofern möglich, sollten Frauen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ UPA als Notfallkontrazeptivum erhalten. Ob eine Steigerung der LNG Dosis vorgenommen werden sollte, könne anhand der derzeitigen Datenlage nicht beantwortet werden.

Evidenzbasiertes Statement 4.S22

Evidenzgrad 1-

Es gibt Hinweise, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von hormonellen Notfallkontrazeptiva, insbesondere von LNG-haltigen Notfallkontrazeptiva, bei adipösen Frauen reduziert ist.

Literatur: Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015, Canadian Contraception Consensus (2016); Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. Contraception. 2016

Evidenzbasierte Empfehlung 4.E32

Evidenzgrad 1-

Empfehlungsgrad B

Adipöse Frauen mit dem Wunsch nach einer Notfallkontrazeption sollten über die Effektivität aller Optionen, inklusive des Kupfer-IUS aufgeklärt werden, welches unabhängig vom Körpergewicht die effektivste Methode zur Notfallkontrazeption darstellt. Ab einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sollte ein Kupfer-IUS als Notfallkontrazeption empfohlen werden.

Literatur: Die Empfehlung wurde adaptiert nach Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015, Canadian Contraception Consensus (2016) sowie einem Review: Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. Contraception. 2016. Die methodische Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde als schlecht bis ausreichend eingeschätzt.

Literatur Kapitel 4.2

1. Lete I, Cabero L, Alvarez D, Olle C. Observational study on the use of emergency contraception in Spain: results of a national survey. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2003;8(4):203-9.
2. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet. 2002;360(9348):1803-10.

3. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod.* 1993;8(3):389-92.
4. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet.* 1999;353(9154):721.
5. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(10):685-7.
6. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception.* 2004;69(5):373-7.
7. Noe G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Munoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception.* 2011;84(5):486-92.
8. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P GLL. Emergency contraception -- mechanisms of action. *Contraception.* 2013;87(3):300-8.
9. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9714):555-62.
10. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2256-63.
11. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1089-97.
12. Glasier A, Cameron ST, Bliethe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception.* 2011;84(4):363-7.
13. Kapp N, Abitbol JL, Mathe H, Scherrer B, Guillard H, Gainer E, et al. Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception.* 2015;91(2):97-104.
14. Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception.* 2016.
15. Moreau C, Trussell J. Results from pooled Phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception.* 2012;86(6):673-80.

4.3 Unterschied der Wirksamkeit von UPA und LNG

Eine Konzeption innerhalb des natürlichen Zyklus ist aufgrund der begrenzten Überlebenszeit der Oozyte postovulatorisch (12-24h) bzw. der Spermien (bis zu fünf Tage) nur während eines limitierten Zeitfensters möglich (1). Dabei besteht die höchste Konzeptionswahrscheinlichkeit, wenn der Geschlechtsverkehr 1-2 Tage präovulatorisch stattfindet (2,3). Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr beträgt im Durchschnitt, in Abhängigkeit vom Ovulationszeitpunkt bei Paaren im 3. Lebensjahrzehnt, 3 Tage vor der Ovulation 15%, 1-2 Tage vor der Ovulation 30%, am Ovulationstag 12% und 1-2 Tage nach der Ovulation fast 0%.

Beide hormonellen Notfallkontrazeptiva sind ineffektiv bei postovulatorischem Einsatz (4,5). LNG ist in der Lage, die Follikulogenese zu beeinträchtigen; allerdings ist keine Verhinderung der Ovulation bei präovulatorisch ansteigendem LH mehr möglich (1, 6-8). Die höchste Effektivität von UPA ist ebenfalls vor Start des LH Anstiegs gegeben (5), jedoch kann UPA auch bei beginnendem LH-Anstieg noch effektiv eingesetzt werden (8). Am Tag des LH Peaks ist kein kontrazeptiver Effekt mehr durch UPA zu erreichen.

In einer Meta-Analyse dreier randomisiert-kontrollierter Studien konnte eine signifikant höhere Effektivität von UPA im Vergleich zu LNG festgestellt werden (angenommene Schwangerschaftswahrscheinlichkeit unter LNG-Anwendung 22 von 1000 Frauen vs. 8-22 von 1000 Frauen unter UPA Anwendung (9). Darüber hinaus zeigte eine Metaanalyse der Daten von drei pharmakodynamischen Studien eine effektivere Verschiebung der Ovulation bei bereits begonnenem LH-Anstieg (UPA: 79% vs LNG 14%; $p=0,0018$) (8). Die höchste Effektivität von LNG ist bei möglichst früher Einnahme gegeben (11, 12). Auch wenn drei randomisierte Kontrollstudien eine Effektivität von LNG 72-120h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr nachwiesen (13, 14), wurde in den meisten Studien eine reduzierte Effektivität nach 72h festgestellt (13, 15-18). Daher empfiehlt auch der Canadian Contraception Consensus eine möglichst frühe Einnahme hormoneller Notfallkontrazeptiva.

Für beide Optionen hormonaler Notfallkontrazeption führt nochmaliger ungeschützter Geschlechtsverkehr im gleichen Zyklus zu einer vier bis 26-fachen Steigerung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (16, 19, 20).

Evidenzbasiertes Statement 4.S23**Evidenzgrad 1-**

Für die hormonelle Notfallkontrazeption stehen als effektive Medikamente LNG und UPA zur Verfügung.

Literatur: Die Empfehlung wurde adaptiert nach Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015, Canadian Contraception Consensus (2016) sowie den Reviews: Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. Contraception. 2016. Shen J, Che Y, et al. Interventions for emergency contraception (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; Issue 8. Art. No.: CD001324. Die methodische Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde als schlecht bis ausreichend eingeschätzt.

Evidenzbasierte Empfehlung 4.E33**Evidenzgrad 1-****Empfehlungsgrad B**

Hormonelle Notfallkontrazeptiva sollen so früh wie möglich nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingesetzt werden.

Literatur: Die Empfehlung wurde adaptiert nach Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015, Canadian Contraception Consensus (2016) sowie den Reviews: Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. Contraception. 2016. Shen J, Che Y, et al. Interventions for emergency contraception (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; Issue 8. Art. No.: CD001324. Die methodische Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde als schlecht bis ausreichend eingeschätzt.

Abbildung 2: Vergleichende Effektivität LNG UPA zur Notfallkontrazeption (9)

Die Abbildung aus der zitierten Arbeit darf aus Copyrightgründen mit fehlender bzw. nicht vorliegender Genehmigung bzw. Überlassung des Nutzungsrechtes nicht in diesem Dokument dargestellt werden (Stand: 1/2020, DGGG-Leitliniensekretariat Erlangen)

Literatur Kapitel 4.3

1. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P GLL. Emergency contraception -- mechanisms of action. *Contraception*. 2013;87(3):300-8
2. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson DB, McConaughey DR, Kesner JS, Weinberg CR. On the frequency of intercourse around ovulation: evidence for biological influences. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1539-43
3. Bilian X, Heng Z, Shang-chun W, Xiao-ping J, Chang-hai H, Wen-qi S, et al. Conception probabilities at different days of menstrual cycle in Chinese women. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1208-11
4. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception*. 2007;75(2):112-8
5. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2256-63
6. Noe G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Munoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*. 2011;84(5):486-92
7. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(10):685-7
8. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*. 2013;88(5):611-8
9. Shen J, Che Y, et al. Interventions for emergency contraception (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 8. Art. No.: CD001324
10. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril*. 2010;93(6):2035-41
11. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*. 1999;353(9154):721
12. Cheng L, Gulmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD001324
13. Ngai SW, Fan S, Li S, Cheng L, Ding J, Jing X, et al. A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Hum Reprod*. 2005;20(1):307-11
14. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9348):1803-10

15. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9714):555-62
16. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):CD001324
17. Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*. 2011;84(1):35-9
18. Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H, Nigerian Network for Reproductive Health R, Training. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception*. 2010;82(4):373-8
19. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception*. 2011;84(4):363-7
20. Moreau C, Trussell J. Results from pooled Phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception*. 2012;86(6):673-80

4.4 Einfluss der Fortführung der hormonellen Kontrazeption auf die Wirksamkeit der Notfallkontrazeption

Da durch Anwendung hormoneller Notfallkontrazeptiva eine Verzögerung der Ovulation bewirkt werden kann, ist im selben Zyklus der Eintritt einer Schwangerschaft noch möglich. Daher sollten Barrieremethoden unmittelbar nach Anwendung der Notfallkontrazeption begonnen werden (1).

Nach Empfehlung des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sollte unmittelbar nach **LNG-Einnahme** mit einer regulären Kontrazeption gestartet werden, allerdings sollten die Frauen sieben Tage lang zusätzliche Barrieremethoden anwenden oder abstinenter bleiben (1, 2). Dieser Empfehlung schließt sich der Canadian Contraception Consensus an, der den Beginn oraler Kontrazeption, Pflaster, Ring oder Depot-MPA am gleichen Tag oder am Folgetag der LNG-Anwendung („Quick-Start Method“) befürwortet (3). Was die Anwendung von **UPA** als Notfallkontrazeptivum anbelangt, bestanden theoretische Bedenken, dass ein Quick-Start / Fortführung vergessener hormoneller Kontrazeptiva die Wirksamkeit von UPA einschränken könnte. Da UPA als selektiver Progesteronrezeptormodulator an Progesteronrezeptoren bindet, um die Ovulation zu verzögern, könnte möglicherweise die Effektivität von Gestagen-enthaltenden kontrazeptiven Methoden, von UPA selbst oder beidem reduziert sein (4).

Bislang liegen zu dieser Fragestellung nur wenige Studien vor. Ergebnisse einer doppelblind-randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie, in der Frauen ein KOK mit 30µg EE und 150µg LNG einnahmen, zeigten eine vergleichbare Ovulations-suppression/ Follikelgröße / Serumprogesteron/Serumestradiol mit/ohne UPA Einnahme bei gleichzeitiger KOK Einnahme (5). In einer weiteren prospektiven, randomisierten Studie zur Frage des Quick-Starts eines Gestagen-Mono-Kontrazeptivums (Desogestrel 75µg) ein Tag nach UPA Gabe wurde die Inzidenz der Ovulation mit Desogestrel und UPA vs. UPA allein untersucht. Dabei konnte eine signifikante Minderung der Effizienz von UPA bei folgender Desogestrel-Einnahme (signifikant höhere Ovulationsrate in den 6 Tagen nach Desogestrel und UPA vs. UPA allein: 45% vs.3%; $p = 0.0054$) festgestellt werden (6).

Bislang gibt es allerdings keine Daten, ob ein Quick Start hormoneller Kontrazeptiva nach hormoneller Notfallkontrazeption eine Schwangerschaft negativ beeinflussen könnte im Falle eines Versagens der Notfallkontrazeption (7). Nach Empfehlung des Canadian Contraception Consensus sollte nach fünf Tagen nach UPA Anwendung mit einer hormonellen Kontrazeption begonnen/diese fortgeführt werden. Während dieser fünf Tage sollte eine Barrieremethode eingesetzt bzw. Abstinenz erfolgen. Gleiches gilt in den ersten 14 Tagen nach Start der hormonellen Kontrazeption. Sollte der Start hormoneller Kontrazeptiva erst mit Beginn der nächsten Menstruation gewünscht sein, wird ebenfalls die Anwendung von Barrieremethoden in der Zwischenzeit empfohlen.

Evidenzbasiertes Statement 4.S24

Evidenzgrad 1-

Hormonelle Kontrazeptiva können gemeinsam mit einer back-up Kontrazeption (zusätzliche z. B. Barrieremethode) / Abstinenz für die nächsten sieben Tage am gleichen Tag oder am Folgetag der LNG-Einnahme begonnen werden. Hormonelle Kontrazeptiva können fünf Tage nach UPA-Einnahme begonnen werden. In der Zwischenzeit sollte eine back-up Kontrazeption / Abstinenz erfolgen.

Literatur: Canadian Contraception Consensus (2016); ACOG Practice Bulletin No 152: Emergency Contraception (2015).

Evidenzbasierte Empfehlung 4.E34

Evidenzgrad 1-

Empfehlungsgrad B

Frauen, die eine hormonelle Notfallkontrazeption anwenden, sollten über weiterführende kontrazeptive Methoden beraten und diese ggf. zur Verfügung gestellt bekommen.

Hormonelle Kontrazeptiva sollten innerhalb von 24 Stunden nach **LNG Einnahme** begonnen werden. Zusätzlich sollte eine Back-up Kontrazeption z.B. per zusätzliche Barrieremethode für die nächsten sieben Tage erfolgen oder sieben Tage Abstinenz erfolgen.

Frauen, die **UPA** als Notfallkontrazeption einnehmen, sollten die hormonelle Kontrazeption nach fünf Tagen beginnen. Zusätzlich sollte eine Back-up Kontrazeption z.B. per zusätzliche Barrieremethode oder Abstinenz während dieser 5 Tage und 14 Tage nach Start der hormonellen Kontrazeption erfolgen.

Literatur: Die Empfehlung wurde adaptiert nach dem Canadian Contraception Consensus (2016) sowie dem ACOG Practice Bulletin No 152: Emergency Contraception (2015). FSRH 2011: Combined hormonal contraception; FSRH 2011: Drug Interactions with hormonal contraception

Literatur Kapitel 4.4

1. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e1-11.
2. Division of Reproductive Health NCfCDP, Health Promotion CfDC, Prevention. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-05):1-60.
3. Salcedo J, Rodriguez MI, Curtis KM, Kapp N. When can a woman resume or initiate contraception after taking emergency contraceptive pills? A systematic review. *Contraception.* 2013;87(5):602-4.
4. Dragoman MV, Jatlaoui T, Nanda K, Curtis KM, Gaffield ME. Research gaps identified during the 2014 update of the WHO medical eligibility criteria for contraceptive use and selected practice recommendations for contraceptive use. *Contraception.* 2016;94(3):195-201.
5. Cameron ST, Berger C, Michie L, Klipping C, Gemzell-Danielsson K. The effects on ovarian activity of ulipristal acetate when 'quickstarting' a combined oral contraceptive pill: a prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1566-72.
6. Brache V, Cochon L, Duijkers IJ, Levy DP, Kapp N, Monteil C, et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2785-93.
7. Yovich JL, Turner SR, Draper R. Medroxyprogesterone acetate therapy in early pregnancy has no apparent fetal effects. *Teratology.* 1988;38(2):135-44.

4.5 Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva auf die Dysmenorrhoe

Die Dysmenorrhoe (schmerzhafte Menstruationsbeschwerden) ist weit verbreitet (1). Die Dysmenorrhoe verursacht erhebliche Störungen in der Lebensqualität der Frauen und führt u.a. zu Arbeitsunfähigkeit von 1-3 Tagen pro Monat (2). Man unterscheidet die primäre von der sekundären Dysmenorrhoe.

Unter der primären Dysmenorrhoe versteht man die schmerzhaften Menstruationsbeschwerden ohne erkennbare Pathologie des kleinen Beckens. Sie tritt je nach Angaben bei 50% der menstruierenden Frauen (3) und bis zu 72 % bei jungen Frauen (4) auf. Nach heutigem Wissen wird eine übermäßige Menge an Prostanoiden (Prostaglandine, Prostacyclin und Thromboxane) vom Endometrium während der Menstruation synthetisiert und in das Menstruationsblut freigesetzt. Dies führt zur uterinen Hyperkontraktibilität, die wiederum die uterine Durchblutung reduziert und die periphere Nervensensibilität erhöht und somit die Schmerzen auslöst (3).

Von einer sekundären Dysmenorrhoe spricht man, wenn eine Pathologie wie Myome, Zysten oder die häufigste Ursache der sekundären Dysmenorrhoe, die Endometriose, ursächlich ist. Man schätzt, dass in Deutschland jährlich ca. 40'000 Neuerkrankungen von Endometriose auftreten (5).

Hormonelle Kontrazeptiva werden in der Behandlung der primären und sekundären Dysmenorrhoe off label verordnet. Die evidenzbasierte Datenlage ist aber gering.

4.5.1 Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Cochrane-Reviews haben gezeigt, dass es nur eine begrenzte Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zur Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva zur Verbesserung der primären Dysmenorrhoe und Verringerung des Blutverlustes im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen gibt (1,6,7). Dahingegen legen Daten aus Beobachtungsstudien nahe, dass KOK eine positive Wirkung haben (6, 8-13). Diese Meinung findet sich in der Leitlinie des NGC, die dieses Wissen durch mehrere große epidemiologische Studien belegt sieht (14).

Der nicht-kontrazeptive Vorteil, wie hier z.B. auf die Dysmenorrhoe, kann die Anwendungsdauer der Empfängnisverhütung beeinflussen. Eine Studie in den USA zeigte, dass Frauen, die vor der Pilleneinnahme unter einer Dysmenorrhoe litten, 8 mal häufiger die Pilleneinnahme fortsetzten als Frauen, die keine Dysmenorrhoe angaben (15,16).

In einem systematischen Review ist zusammengefasst worden, dass ein Langzyklus, d. h. die Einnahme mit einer Aussparung der Pillenfreien-Intervalle, Zyklusprobleme reduziert (17).

Es gibt keinen Beweis für einen Unterschied der Wirksamkeit innerhalb der verschiedenen Zusammensetzung (Östrogendosis und Gestagenwahl) (1).

Darüber hinaus kann eine Dysmenorrhoe aber auch erst durch die Nutzung einer Verhütungsmethode auftreten. Unter Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva scheinen Anwenderinnen des Verhütungspflasters häufiger über Dysmenorrhoe zu berichten als KOK-Nutzerinnen (13).

4.5.2 Gestagen-Mono-Kontrazeptiva

Gestagen-Mono-Kontrazeptiva wie die östrogenfreie Pille, das Gestagen-Implantat und die Drei-Monatsspritze scheinen die primäre Dysmenorrhoe zu lindern (6,18,19). Während es mangelnde Daten aus randomisiert kontrollierten Studien zu Gestagen-Mono-Kontrazeptiva zur Behandlung von endometrioseassoziiert Dysmenorrhoe gibt (6,20), deuten Studien darauf hin, dass das LNG-IUS und die 3-Monatsspritze (DMPA) positive Auswirkungen haben (6,21-26). Sowohl das LNG-IUS und DMPA werden als mögliche Option zur Behandlung der Endometriose in der Leitlinie des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) genannt (6,27).

Evidenzbasierte Empfehlung 4.S25**Evidenzgrad 1-**

Die Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva kann helfen, Menstruations-schmerzen zu verringern.

Literatur:

FSRH Clinical Guidance: Contraception for Women Aged Over 40 Years Clinical Effectiveness Unit July 2010

FSRH Clinical Guidance: Combined Hormonal Contraception October 2011 (Updated August 2012)

NGC Contraception for women aged over 40 years (July 2010)

WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use (2105)

FSRH: Contraceptive Choices for Young People. March 2010

Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea (Review). Cochrane Database of Systematic Review 2009; 2: CD002120.

Literatur Kapitel 4.5

1. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea (Review). *Cochrane Database of Systematic Review* 2009.
2. Dawood MY. Dysmenorrhoea and prostaglandins: pharmacological and therapeutic considerations. *Drugs*. 1981 Jul;22(1):42-56.
3. Dawood MY¹. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):428-41.
4. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:655–60.
5. Ulrich U et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Endometriose. 015/045
6. FSRH Clinical Guidance: Combined Hormonal Contraception October 2011 (Updated August 2012)
7. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009
8. Callejo J, Díaz J, Ruiz A, García RM. Effect of a low-dose oral contraceptive containing 20 mg ethinylestradiol and 150 mg desogestrel on dysmenorrhea. *Contraception* 2003; 68: 183–188.
9. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1142–1149.
10. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002; 66: 393–399.
11. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 340–347
12. Roumen FJME, op ten Berg MMT, Hoomans EHM. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing): first experience in daily clinical practice in the Netherlands. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11: 14–22.
13. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2347–2355.
14. NGC Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. June 2006
15. Robinson JC, Plichta S, Weisman CS, Nathanson CA, Ensminger M. Dysmenorrhea and use of oral contraceptives in adolescent women attending a family planning clinic. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:578–83
16. RCOG: Long acting reversible contraception. October 2005 (Update 2013)

17. Hee L, Ozer Kettner L, Vejtrup M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology 92 (2013) 125–136
18. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13(Suppl. 1): 13–28.
19. Ahrendt HJ, Karckt U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 354–361.
20. Prentice A, Deary A, Bland ES. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002122.
21. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305–309.
22. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005072.
23. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of the levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhoea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009; 79: 189–193.
24. Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, et al. Clinical effects of the levonogestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 373.e1–373.e7.
25. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006; 85: 314–325.
26. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006; 21: 248–256.
27. The Investigation and Management of Endometriosis. 2006. guideline on the management of women with endometriosis

4.6 Nutzen von hormonellen Kontrazeptiva bei der Therapie der Hypermenorrhoe

Die Hypermenorrhoe steht für eine starke Menstruationsblutung, die vor allem im englischsprachigem Raum auch als Heavy Menstrual Bleeding bezeichnet wird. Die Hypermenorrhoe ist definiert als übermäßiger Menstruationsblutverlust, der allein oder in Kombination mit anderen Symptomen auftritt und einen negativen Einfluss auf die physische, soziale und emotionale Lebensqualität einer Frau hat [1,2]. Ungefähr 30% der Frauen sind während der reproduktiven Phase aufgrund der starken Menstruationsblutungen beeinträchtigt, (1,2) was zu erhöhten Kosten im Gesundheitswesen führt (3). Besonders häufig findet sich die Hypermenorrhoe bei Frauen jenseits des 40. Lebensjahres (4). Mehr als 80% der Frauen mit Hypermenorrhoe haben keine Uterusanomalien (2).

Vor Einleitung einer hormonellen Therapie mit Kontrazeptiva zur Behandlung der Hypermenorrhoe müssen organische Pathologien ausgeschlossen werden. Hierzu gehören die Anamnese (u.a. Zykluskalender), die gynäkologische Untersuchung mit Spekulum (Beurteilung Zervix), Palpation, und Vaginalsonographie (Beurteilung Myometrium, Endometrium und Ovarien), sowie ggf. die Hysteroskopie.

Zur medikamentösen Therapie werden hormonelle Kontrazeptiva (orale und Intrauterinsysteme), die zyklische Gabe von Gestagenen, NSAID und Transexamsäure eingesetzt (5).

4.6.1 Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Cochrane-Reviews haben gezeigt, dass es nur eine begrenzte Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zur Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva zur Verbesserung der primären Dysmenorrhoe und Verringerung des Blutverlustes im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen gibt (6-8). Dahingegen legen Daten aus Beobachtungsstudien nahe, dass KOK eine positive Wirkung haben (6, 8-13). Die KOK in der Zusammensetzung Östradiolvalerat mit Dienogest ist für die Indikation Hypermenorrhoe zugelassen. Diese Meinung findet sich in der Leitlinie des NGC, die dieses Wissen durch mehrere große epidemiologische Studien belegt sieht (14).

4.6.2 Gestagen-Mono-Kontrazeptiva

Das LNG-IUS hat die Zulassung für die Behandlung einer idiopathischen Hypermenorrhoe (4, 7) und kann daher eine sehr nützliche Behandlungsoption für schwere Menstruationsblutungen sein. Eine Cochrane-Überprüfung hat gezeigt, dass das LNG-IUS effektiver als zyklisches Norethisteron ist (4, 15). Die Reduktion des Menstruationsblutverlustes wirkt sich günstig auf den Hämoglobinspiegel aus und führt damit zu einer verbesserten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (16).

Konsensbasiertes Statement 4.S26**Expertenkonsens**

Die Verwendung von hormonellen oralen Kontrazeptiva kann dazu beitragen, Hypermenorrhoe zu reduzieren.

Literatur:

Leitlinienadaptation aus Leitlinie: FSRH Clinical Guidance
Contraception for Women Aged Over 40 Years Clinical Effectiveness Unit
July 2010
FSRH: Combined Hormonal Contraception October 2011 (Updated August 2012)
NGC Contraception 40+

Evidenzbasierte Empfehlung 4.E35**Evidenzgrad 1-****Empfehlungsgrad B**

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass das Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinesystem (LNG-IUS) zur effektiven Behandlung der Hypermenorrhoe eingesetzt werden kann. Zuvor sollten anderweitige Pathologien ausgeschlossen werden.

Literatur:

Leitlinienadaptation aus Leitlinie: FSRH Contraception for Women Aged Over 40 Years 2010
NGC Contraception 40+
Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7, Intrauterine Contraception
Qiu J et al.: LNG-IUS vs. medical therapy for menorrhagia. Med Sci Monit, 2014; 20: 1700-1713

Literatur Kapitel 4.6

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding, 2007
2. Qiu J et al. : LNG-IUS vs. medical therapy for menorrhagia. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 1700-1713
3. Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F et al: Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012; 21: 539–47
4. FSRH Contraception for Women Aged Over 40 Years Guideline 2010
5. Apgar B, et al. Treatment of Menorrhagia. *AAFP*, 2007; 12:1813-18
6. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea (Review). *Cochrane Database of Systematic Review* 2009.
7. FSRH Clinical Guidance: Combined Hormonal Contraception October 2011 (Updated August 2012)
8. Farquar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009
9. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1142–1149.
10. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002; 66: 393–399.
11. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 340–347
12. Roumen FJME, op ten Berg MMT, Hoomans EHM. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing): first experience in daily clinical practice in the Netherlands. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11: 14–22.
13. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2347–2355.
14. NGC Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. June 2006
15. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD002126.
16. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7 Intrauterine Contraception

5 Knochen / Psyche

5.1 Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva auf das prämenstruelle Syndrom

Als prämenstruelles Syndrom (PMS) werden in der Lutealphase zyklisch wiederkehrende physische, psychische Symptome und Verhaltensmuster definiert, die zu einer Beeinträchtigung der persönlichen und sozialen Beziehungen, aber auch des normalen Lebensalltages führen, und somit die Lebensqualität erheblich beeinflussen (1). Die schwere Form des PMS, unter der 3-8% der Frauen leiden, wird nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) als „premenstrual dysphoric disorder“ (PMDD) bezeichnet (2, 3). Klinische Kriterien für das Vorliegen einer PMDD sind dabei das Auftreten von mindestens fünf spezifischen Symptomen (Diagnosekriterien mit Zusatzkriterien seit dem Montreal Konsensus 1994, siehe Tabelle 23; prospektive Erhebung der physischen und psychischen Symptome).

Erste randomisierte, prospektive Studien zum Einsatz von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) zur Linderung der PMS-Symptomatik konnten keine Besserung der Symptome nachweisen. Es wurde angenommen, dass dies durch die enthaltene Gestagenkomponente (19-Nortestosteron) bedingt war, welche ebenfalls zu PMS-ähnlichen Symptomen führen kann (4, 5). 2006 wurde durch die US-Amerikanische Food and Drug Administration der Einsatz von Drospirenon-haltigen KOK zur Behandlung von PMDD zugelassen. In einer Cochrane Analyse von 2012 wurde die Wirkung Drospirenon-haltiger KOK im Vergleich zu Placebo und anderen KOK untersucht (6). In einem Untersuchungszeitraum von 3 Monaten konnten Drospirenon-haltige KOK im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion von PMDD-Symptomen beitragen (mean daily rating of problem severity Median -7,92; 95% KI -11,16 bis -4, 514 Teilnehmerinnen). Ebenso wurde eine Verbesserung der Produktivität (Median -0,31; 95% KI -0,55 bis -0,08) und eine Steigerung der sozialen Aktivitäten (Median -0,29; 95% KI -0,54 bis -0,04) erzielt. Allerdings konnte auch bei der Placebo-Gruppe eine Linderung der Beschwerden festgestellt werden (bis zu 43% bei Freeman et al.(7)). In zwei weiteren eingeschlossenen Studien wurde der Effekt von Drospirenon 3mg und 30µg Ethinylestradiol (EE) mit anderen Gestagenen (Desogestrel 150µg, 30µg EE(8)) bzw. Levonorgestrel (150µg, 30µg EE(9)) verglichen. In einer Untersuchungsdauer von 26 Zyklen konnten keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität festgestellt werden (0,84, 95% KI 0,53-1,32)(6). Die im Vergleich zu den anderen Studien fehlende Überlegenheit kann durch die längere Dauer der Untersuchung begründet sein.

Auch die Frage, ob eine Besserung der PMS-Symptome durch eine Verkürzung bzw. Elimination des Hormon-freien Intervalls erzielt werden kann, ist nicht eindeutig geklärt. Einige Untersuchungen deuten auf eine Reduktion der Beschwerden hin (10-12). Aufgrund der Variation der Länge der kontinuierlichen Einnahme der KOK und der häufig

fehlenden exakten Diagnosekriterien für ein PMS/PMDD ist jedoch auch hier noch keine eindeutige Aussage möglich.

Tabelle 23: Diagnosekriterien eines PMDD: Vorhandensein von mindestens fünf Symptomen (davon mindestens ein psychisches Symptom in der Lutealphase)

▪ depressive Verstimmung, Dysphorie
▪ Hoffnungslosigkeit
▪ Selbstabwertung
▪ Angst, Anspannung
▪ Affektlabilität
▪ Wut, Reizbarkeit, Impulsivität
▪ interpersonelle Konflikte
▪ Vermindertes Interesse an Aktivitäten
▪ Konzentrationsstörungen
▪ Lethargie, Fatigue
▪ Veränderungen des Essverhaltens (z.B. Heisshungerattacken)
▪ Schlafstörungen
▪ Kontrollverlust
Seit 1994 im Montreal Konsensus:
▪ Ovulation in Diagnosekriterien enthalten
▪ Körperliche Symptome genauso relevant wie psychische
▪ Symptomfreiheit in der Follikelphase
▪ Keine zugrundeliegende psychiatrische Erkrankung
▪ Funktionelle Belastung

Evidenzbasiertes Statement 5.S27**Evidenzgrad 1-**

Es gibt keinen Nachweis eines Einflusses der zyklischen Gabe kombinierter hormoneller Kontrazeptiva und Gestagen-Mono-Kontrazeptiva auf das PMS. Allerdings können im Langzyklus kombinierte hormonelle Kontrazeptiva zu einer Beschwerdelinderung beitragen. Bei PMDD können drospirenonhaltige kombinierte orale Kontrazeptiva zu einer Reduktion der Beschwerden führen. Allerdings wurde auch ein großer Plazebo-Effekt nachgewiesen. Es ist derzeit unklar, ob der Effekt auch nach drei Monaten Therapiedauer erhalten bleibt.

Literatur: Lopez LM, Kaptain AA, et al., 2012, Cochrane Database. Edelman A, Micks E, et al., 2014, Cochrane Database
Bahamondes L, Bahamondes M, 2015, Human Reproduction Update

Konsensbasierte Empfehlung 5.E36**Expertenkonsens**

Der Einsatz kombinierter oraler Kontrazeptiva im Langzyklus zur Therapie des PMS sowie der Einsatz kombinierter Drospirenon-haltiger Kontrazeptiva zur Therapie von PMDD kann unter individueller Risikoabwägung (Thrombose) erwogen werden.

Literatur: Lopez LM, Kaptain AA, et al., 2012, Cochrane Database. Edelman A, Micks E, et al., 2014, Cochrane Database
Bahamondes L, Bahamondes M, 2015, Human Reproduction Update

Literatur Kapitel 5.1

1. Reid RL. Premenstrual Syndrome. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
2. Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause Int.* 2012;18(2):48-51.
3. Rapkin AJ, Lewis EI. Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Womens Health (Lond).* 2013;9(6):537-56.
4. Kurshan N, Neill Epperson C. Oral contraceptives and mood in women with and without premenstrual dysphoria: a theoretical model. *Arch Womens Ment Health.* 2006;9(1):1-14.
5. Kroll R, Rapkin AJ. Treatment of premenstrual disorders. *J Reprod Med.* 2006;51(4 Suppl):359-70.
6. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):CD006586.
7. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gen Based Med.* 2001;10(6):561-9.
8. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(2):124-34.
9. Kelly S, Davies E, Fearn S, McKinnon C, Carter R, Gerlinger C, et al. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women: a randomized, single-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(5):325-36.
10. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005;72(6):414-21.
11. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1311-9.
12. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD004695.

5.2 Einfluss von KOK auf die Frakturrate

In den vergangenen Jahren sind eine größere Anzahl von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) zum Einfluss von KOK's auf den Knochenstoffwechsel sowie die Knochendichte veröffentlicht worden. Es existieren derzeit keine prospektiven Langzeit-Studienergebnisse zur Einnahme von KOK's und Frakturen. Methodisch handelt es sich hierbei zum einen um Plazebo-kontrollierte Studien sowie vorwiegend um direkte Vergleichsstudien („head-to-head“ Studien) von KOK's.

Wichtig im Sinne der Fragestellung ist besonders der Zeitpunkt der KOK-Einnahme in Bezug auf das Lebensalter sowie die verwendeten EE und Gestagen-Dosierungen zu berücksichtigen. Dies gilt ebenso für Studienergebnisse zu Depot-MPA.

Der Einfluss unterschiedlicher KOK's auf den Knochen bei Frauen steht in engem Zusammenhang mit dem Lebensalter des Beginns der Einnahme, der Therapiedauer sowie weiterer Risikofaktoren. Bis zum 20. Lebensjahr wird die Peak Bone Mass (PBM) aufgebaut; danach bleibt die Knochendichte, solange keine den Knochenstoffwechsel beeinflussende Erkrankungen, Anorexia nervosa oder medikamentöse Therapien hinzukommen, bis zur Menopause weitestgehend stabil. Danach kommt es zu einem physiologischen, durch den Östrogenmangel bedingten gesteigerten Abbau der Knochendichte. Dies bedeutet, dass die Anwendung von KOK's in der Prämenopause den Knochenstoffwechsel bis zum Erreichen der PBM, aber auch darüber hinaus beeinflussen kann. Ob sich hieraus eine erhöhte Inzidenz der Osteoporose bzw. osteoporoseassoziiierter Frakturen ableiten lässt, ist derzeit noch offen. Hierbei beeinflussen Ethinylestradiol, Estradiol und synthetische Gestagene den Knochen in unterschiedlichem Ausmaß.

Mit der Fragestellung des Einflusses von KOK's auf den Surrogatparameter Knochendichte hat sich in den letzten Jahren eine Anzahl von Studien befasst. Die Ergebnisse weichen z.T. stark voneinander ab (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Das liegt zum einen an den starken Unterschieden der untersuchten Populationen in Bezug auf Lebensalter, Parität, BMI und Nikotinkonsum sowie an den unterschiedlichen Knochendichtemessverfahren und Messorten, an der Verwendung unterschiedlicher Dosen von Ethinylestradiol, der variierenden Dauer der KOK-Anwendung, den unterschiedlichen Gestagenzusätzen als auch an den in retrospektiven Studien nicht immer spezifizierten Ethinylestradioldosen (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Obwohl RCT's berechtigterweise einen Goldstandard darstellen, stößt deren Einsatz bei der Anwendung von KOK's auf natürliche Grenzen. In Ermangelung dieser Studien besteht die beste Evidenz in Fall-Kontroll Studien, Observationsstudien, Querschnittsstudien beziehungsweise direkten Vergleichsstudien. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass diese Form von Studien ein erhebliches Risiko für eine Verzerrung (Bias) beinhalten und die Interpretation nur unter Vorbehalt erfolgen kann.

Eine 2012 veröffentlichte Metaanalyse (18) ergab keinen Hinweis für ein erhöhtes Frakturrisiko unter Anwendung von KOKs. Eine 2015 publizierte Cochrane Metaanalyse (19)

hat in diesem Zusammenhang eine Auswertung von Kohorten- sowie Fall-Kontroll-Studien zum Einfluss von KOKs auf das Frakturrisiko untersucht. Hierbei kommen die Autoren zum Schluss, dass es derzeit insgesamt keinen Hinweis auf ein erhöhtes Frakturrisiko und der Anwendung von KOKs besteht. Lediglich in spezifischen Subgruppen könnte eine Assoziation bestehen (z.B. Anwendung ≥ 10 Jahre; OR 1.55; 95% KI 1.03 bis 2.33).

Evidenzbasiertes Statement 5.S28

Evidenzgrad 2-

Es gibt keinen Nachweis eines Einflusses von KOK auf das Frakturrisiko. Allerdings bestehen lediglich Kohorten- sowie Fall-Kontroll-Studien und keine RCT's mit ausreichender Beobachtungsdauer. Lediglich in spezifischen Subgruppen wurde ein erhöhtes Frakturrisiko beobachtet. Ob eine KOK vor Erreichen der peak bone mass (PBM) einen ungünstigen Einfluss auf das Frakturrisiko hat, kann derzeit nicht beantwortet werden.

Literatur: WHO 2015 (Medical eligibility criteria for contraceptive use Lopez LM et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009849.DOI: 10.1002/14651858.CD009849.pub3. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli G-A, Gargano V, Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. Contraception 86 (2012) 606–621

Literatur Kapitel 5.2

1. IsleyMM, Kaunitz AM. Update on hormonal contraception and bone density. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2011;12(2):93–106.
2. Johansson C, Mellstrom D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. Maturitas 1996;24:97–106.
3. La Vecchia C, Tavani A, Gallus S. Oral contraceptives and risk of hip fractures. Lancet 1999;354:335–6.
4. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. Contraception 2006;73:445–69.
5. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. Lancet 1999;353:1481–4.
6. O'Neill TW, Marsden D, Adams JE, Silman AJ. Risk factors, falls, and fracture of the distal forearm in Manchester, UK. J Epidemiol Community Health 1996;50:288–92.
8. Wei S, Venn A, Ding C, Foley S, Laslett L, Jones G. The association between oral contraceptive use, bone mineral density and fractures in women aged 50-80 years. Contraception 2011;84(4):357–62.

9. Memon S, Iversen L, Hannaford PC. Is the oral contraceptive pill associated with fracture in later life? New evidence from the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Contraception* 2011;84(1):40–7.
10. Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, Liu J, Hendrix SL, Watts NB. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Womens' Health Initiative observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005;84:374–83.
11. Cibula, D., et al., Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological BMD acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol*, 2012. 166(6): p. 1003-11.
12. Cooper C, Hannaford P, Croft P, Kay CR. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 1993;14(1):41–5.
13. Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk—a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int*. DOI 10.1007/s00198-017-4036-x
14. Herrmann M, Seibel MJ. The effects of hormonal contraceptives on bone turnover markers and bone health. *Clinical Endocrinology*. 2009/09/11 2010; Vol. 72, issue 5:571–83.
15. Vessey MP, Lawless M. The Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1984;11(3):743–57.
16. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives. *Contraception* 2008a;78(5):358–64.
17. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3. Epub 2016 Feb 8.
18. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli G-A, Gargano V, Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 86 (2012) 606–621
19. Lopez LM, Chen M, Mullins Long S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD009849. DOI: 10.1002/14651858.CD009849.pub3.

5.3 Einfluss von DMPA auf die Frakturrate

Die Anwendung von DMPA zur Injektion reduziert den Östrogenspiegel im Serum und ist bei Anwenderinnen mit einem signifikanten Verlust an Knochendichte verbunden, da der Knochenmetabolismus mit dem Serum-Östrogenspiegel korreliert. Dieser Verlust an Knochendichte ist in der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, da dies eine entscheidende Phase für den Knochendichtezuwachs und die Ausbildung der Peak Bone Mass (PBM) ist. Der Knochendichteverlust steigt mit zunehmender Anwendungsdauer an und kann, im Einzelfall, möglicherweise nicht vollständig reversibel sein. Es ist nicht eindeutig nachgewiesen, ob sich bei heranwachsenden Frauen (12 bis 18 Jahre) durch die Anwendung von DMPA die maximale Knochenmasse verringert und das Risiko für osteoporotische Frakturen im späteren Leben erhöht. Wenn die DMPA-Behandlung abgesetzt wird und die ovarielle Östrogenbildung wieder ansteigt, scheint die Abnahme der Knochendichte bei erwachsenen Frauen reversibel zu sein. Ob auch die möglichen, strukturellen Veränderungen der Knochenarchitektur reversibel sind, ist bislang noch vollkommen ungeklärt (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

In der Vergangenheit hat eine Reihe von Observationsstudien den möglichen Einfluss von DMPA (150mg und 104mg) auf die Knochendichte sowie die Frakturinzidenz untersucht. Ein systematischer Review von 10 Observationsstudien (1996-2006) konnte bei DMPA-Anwenderinnen eine erniedrigte Knochendichte aufzeigen, welche jedoch nach Absetzen meist reversibel war (8).

5.3.1 Einfluss von DMPA auf das Frakturrisiko

Um die Auswirkungen von DMPA auf die Häufigkeit von Knochenbrüchen zu untersuchen, wurden mehrere Kohortenstudien durchgeführt (12, 13, 14, 15, 16). Es zeigte sich jeweils eine erhöhte Frakturinzidenz unter DMPA-Anwendung. In einer in England bei 312.395 Anwenderinnen von Kontrazeptiva durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie wurde die Frakturinzidenz von Frauen unter DMPA mit der von Frauen verglichen, die DMPA bekanntermaßen nicht anwendeten. Die relative Inzidenz (Incidence Rate Ratio, IRR) für alle Frakturen während des Beobachtungszeitraums (5,5 Jahre im Mittel) betrug 1,41 (95% KI 1,35, 1,47). Die Gesamtschau auf die Ergebnisse zeigt, dass es unter einer DMPA Anwendung zu einer erhöhten Frakturrate im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen kommt.

Eine 2012 veröffentlichte Meta-Analyse ergab ein erhöhtes Frakturrisiko unter Anwendung von DMPA. Eine 2015 publizierte Cochrane Meta-Analyse hat in diesem Zusammenhang eine Auswertung von Kohorten- sowie Fall-Kontroll-Studien zum Einfluss von DMPA auf das Frakturrisiko untersucht (17). Hierbei kommen die Autoren zum Schluss, dass ein erhöhtes Frakturrisiko bei Anwendung von DMPA besteht. Die Anwendungsdauer von DMPA soll auf zwei Jahre begrenzt werden.

Bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sollten bei der Nutzen-Risiko-Bewertung einer DMPA-Behandlung andere Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden (Depo-Clinovir® Fachinformation 02/2010). Nach Fachinformation sollen unter Langzeitanwendung regelmäßige Knochendichtemessungen durchgeführt werden.

Evidenzbasiertes Statement 5.S29

Evidenzgrad 2-

Eine DMPA-Anwendung erhöht in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer das Lebenszeitfrakturrisiko.

Allerdings bestehen lediglich Kohorten- sowie Fall-Kontroll-Studien und keine RCT's mit ausreichender Beobachtungsdauer.

Ob eine DMPA-Anwendung vor Erreichen der peak bone mass (PBM) einen besonders ungünstigen Einfluss auf das zukünftige Frakturrisiko ausübt, kann derzeit nicht sicher beantwortet werden.

Literatur: WHO 2015 (Medical eligibility criteria for contraceptive use) Lopez LM et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009849. DOI: 10.1002/14651858.CD009849.pub3.

Evidenzbasierte Empfehlung 5.E37

Evidenzgrad 2-

Empfehlungsgrad B

DMPA sollte nicht als Kontrazeptivum der ersten Wahl empfohlen werden. Bei Anwendung von DMPA sollte die Anwendungsdauer möglichst kurz sein.

Literatur: WHO 2015 (Medical eligibility criteria for contraceptive use) Lopez LM et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009849. DOI: 10.1002/14651858.CD009849.pub3.
Nappi C et al. Contraception 86 (2012) 606–621

Literatur Kapitel 5.3

1. Cundy, T., et al., A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(1): p. 78-81
2. Cromer, B.A., et al., Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. J Adolesc Health, 2004. 35(6): p. 434-41
3. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J, et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005;192(1):42–7

4. Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM; Society for Adolescent Medicine. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents--the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2006 Aug;39(2):296-301
5. Harel, Z., et al., Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception*, 2010. 81(4): p. 281-91
6. Johnson, C.C., et al., Longitudinal study of depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) effects on bone health in adolescents: study design, population characteristics and baseline bone mineral density. *Contraception*, 2008. 77(4): p. 239-48
7. Kaunitz AM, et al., BMD in women aged 25-35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception*, 2006. 74(2): p. 90-9
8. Kaunitz, A.M., et al., Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception*, 2009. 80(1): p. 7-17
9. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. Prevalence of Low Bone Mass and Osteoporosis in Long-Term Users of the Injectable Contraceptive Depot Medroxyprogesterone Acetate. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Aug;24(8):636-40. doi: 10.1089/jwh.2014.5077. Epub 2015 Jun 22
10. Rome, E., et al., Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004. 17(6): p. 373-7
11. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3. Epub 2016 Feb 8
12. Vestergaard, P., L. Rejnmark, and L. Mosekilde, Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives. *Contraception*, 2008. 78(5): p. 358-64
13. Meier, C., et al., Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(11): p. 4909-16
14. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, Bone HG, Kaunitz AM, Harel Z, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstetrics and Gynecology* 2013;121(3):593-600
15. Kyvernitakis, I., et al., The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case-control study from the UK. *Osteoporos Int*, 2017. 28(1): p. 291-297
16. Watson KC, Lentz MJ, Cain KC. Associations between fracture incidence and use of depot medroxyprogesterone acetate and anti-epileptic drugs in women with developmental disabilities. *Womens Health Issues*. 2006 Nov-Dec;16(6):346-52
17. Lopez LM, Chen M, Mullins Long S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD009849.DOI: 10.1002/14651858.CD009849.pub3

5.4 Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf Knochendichte, Knochenfraktur und Knochenmarker bei Frauen mit Anorexia nervosa

Anorexia nervosa (AN) ist ein psychiatrisches Krankheitsbild, welches durch eine Körperschemastörung, durch restriktives Essverhalten und niedriges Gewicht charakterisiert ist (diagnostische Kriterien siehe Tabelle 1). Es wird eine Prävalenz von 0,2-4% mit einer höheren Rate an betroffenen Frauen angenommen (1). AN geht mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität einher (2).

Zu den wichtigen Komorbiditäten zählt eine reduzierte Knochendichte (bone mineral density, BMD) begleitet von einem gesteigerten Frakturrisiko (3, 4). Als Ursache für die negativen Einflüsse auf die Knochengesundheit wird eine vielfältige Beeinträchtigung des endokrinen Systems angenommen (2, 5). So führt der chronische Energiemangel zu einer Störung der Pulsatilität des Gonadotropin-Releasing Hormons (GnRH) sowie des Luteinisierenden Hormons (LH) und in Folge zu niedrigen Östrogen- und Testosteronspiegeln (6). Dennoch ist der Schweregrad der Osteopenie bei Patientinnen mit AN höher als bei anderen Ursachen eines Östrogenmangels (z.B. infolge einer Hyperprolaktinämie oder einer hypothalamischen Amenorrhoe (2, 7-10). Grund ist unter anderem eine zusätzliche Veränderung der Growth-Hormon/Insulin-like Growth Faktor-1 (GH-IGF1) Sekretion (Reduktion der IGF1 Spiegel, gesteigerte GH Spiegel), ein relativer Hypercortisolismus sowie ein niedriger Oxytocinspiegel, welche insgesamt negative Effekte auf die Knochendichte haben (11-14). Negative Wirkungen werden zudem bedingt durch eine Störung der Sekretion der Adipokine (niedrige Leptin-spiegel) sowie hohe Peptid YY (PYY) Spiegel (5, 15-19).

Aufgrund der multiplen Faktoren, die die Knochendichte beeinflussen, ist der Schlüssel zur Steigerung der Knochendichte primär auch die Therapie der AN einhergehend mit einer Gewichtszunahme und/oder Wiedereinsetzen der Menses (7-10).

Ob eine hormonelle Substitution, insbesondere in Form einer kombinierten oralen Kontrazeption die Knochendichte positiv beeinflussen kann, wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht. In einer prospektiven Kohortenstudie (20-35µg EE (20)), einer Placebo-kontrollierten randomisierten Kontrollstudie (35µg EE und Norgestimat (21)) und einer weiteren randomisierten Kontrollstudie (35µg EE, Norethidron(22)) konnte keine Steigerung der Knochendichte unter Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol bei Erwachsenen oder Jugendlichen mit Anorexia nervosa festgestellt werden (Follow-up 12-36 Monate). Auch der Einsatz oraler Östrogene zur Steigerung der Knochendichte bei Adolescentinnen oder Frauen mit AN ist nicht effektiv (23). Als Grund wird eine Suppression der IGF-1 Synthese der Leber infolge der oralen Östrogeneinnahme angenommen (24). Dagegen konnte bei transdormaler Applikation der Östrogen-substitution (100µg 17β-Estradiol Pflaster) mit Einnahme eines zyklischen Progesterons

(Medroxyprogesteronacetat 2,5mg über 10 Tage) ein Anstieg der Knochendichte beobachtet werden (25). Allerdings reicht auch diese Therapie nicht aus, um eine Normalisierung der Knochendichte zu erreichen.

Studien mit Auswertung von Knochenmarkern oder Beurteilung des Knochenfrakturrisikos liegen bislang nicht vor.

Evidenzbasiertes Statement 5.S30	
Evidenzgrad 0	
<p>Primäres Ziel zur Steigerung der Knochendichte bei Patientinnen mit AN ist eine Therapie der Grunderkrankung, begleitet von einer Gewichtszunahme und/oder Wiedereinsetzen der Menses. Bisherige Studien weisen keine positive Wirkung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva auf die Knochendichte nach.</p>	
<p>Literatur: Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2016;49(3):276-92. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2016</p>	

Evidenzbasierte Empfehlung 5.E38		
Evidenzgrad 1-	Empfehlungsgrad B	
<p>Bei Patientinnen mit Anorexia nervosa sollten kombinierte hormonelle Kontrazeptiva nicht zur Steigerung der Knochendichte eingesetzt werden.</p>		
<p>Literatur: Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2016;49(3):276-92. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2016</p>		

Tabelle 24: Diagnostische Kriterien der Anorexia nervosa nach ICD-10 und DSM-IV-TR

ICD-10 (1993)	DSM-IV-TR (2000)
F 50.0	307.1
<ul style="list-style-type: none"> - Körpergewicht mind. 15% unter dem erwarteten Gewicht oder Body-Mass-Index $\leq 17,5\text{kg/m}^2$ - Der Gewichtsverlust ist selbstinduziert durch Vermeidung hochkalorischer Speisen und/oder selbstinduziertes Erbrechen/selbstindu- 	<ul style="list-style-type: none"> - Weigerung, das Minimum des für das Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten; dauerhafter Gewichtsverlust, Gewicht $<85\%$ des zu erwartenden Gewichtes - Ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme und davor, dick zu werden (trotz Untergewichts)

<p>ziertes Abführen/übertriebene körperliche Aktivität/Gebrauch von Appetitzüglern, Diuretika u.ä.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperschemastörung; überwertige Idee, zu dick zu sein/zu werden; es wird eine sehr niedrige Gewichtsschwelle festgelegt - Endokrine Störung (Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse) findet Ausdruck z.B. in Amenorrhoe - Bei Beginn vor der Pubertät ist die Abfolge der pubertären Entwicklungsschritte verzögert (z.B. Wachstumsstopp, primäre Amenorrhoe) 	<ul style="list-style-type: none"> - Körperwahrnehmungsstörung, Überbewertung von Gewicht und Figur, Leugnen des Schweregrades des Untergewichts - Amenorrhoe
---	---

Literatur Kapitel 5.4

1. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(6):543-8
2. Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2016;49(3):276-92
3. Lucas AR, Melton LJ, 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(10):972-7
4. Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Patients with eating disorders. A high-risk group for fractures. *Orthop Nurs*. 2003;22(5):325-31
5. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2016
6. Misra M, Miller KK, Almazan C, Worley M, Herzog DB, Klibanski A. Hormonal determinants of regional body composition in adolescent girls with anorexia nervosa and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2580-7
7. Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R. Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(3):602-6
8. Mika C, Holtkamp K, Heer M, Gunther RW, Herpertz-Dahlmann B. A 2-year prospective study of bone metabolism and bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(12):1611-8
9. Misra M. Long-term skeletal effects of eating disorders with onset in adolescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:212-8

10. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, et al. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4177-85
11. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4710-6
12. Lawson EA, Donoho DA, Blum JI, Meenaghan EM, Misra M, Herzog DB, et al. Decreased nocturnal oxytocin levels in anorexia nervosa are associated with low bone mineral density and fat mass. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(11):1546-51
13. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Lapcharoensap W, Worley M, et al. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4972-80
14. Misra M, Miller KK, Stewart V, Hunter E, Kuo K, Herzog DB, et al. Ghrelin and bone metabolism in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5082-7
15. Lawson EA, Miller KK, Bredella MA, Phan C, Misra M, Meenaghan E, et al. Hormone predictors of abnormal bone microarchitecture in women with anorexia nervosa. *Bone.* 2010;46(2):458-63
16. Utz AL, Lawson EA, Misra M, Mickley D, Gleysteen S, Herzog DB, et al. Peptide YY (PYY) levels and bone mineral density (BMD) in women with anorexia nervosa. *Bone.* 2008;43(1):135-9
17. Lu M, Tang Q, Olefsky JM, Mellon PL, Webster NJ. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LbetaT2 gonadotropes. *Mol Endocrinol.* 2008;22(3):760-71
18. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1648-56
19. Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB, Goldstein M, et al. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2046-52
20. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002;15(3):135-43
21. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Health.* 2006;39(6):819-27
22. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2883-91

23. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(3):898-904
24. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(2):374-81
25. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2430-8

5.5 Zusammenhang zwischen hormonellen Kontrazeptiva und Depressionsrisiko

Als Depressionen werden psychische Störungen bezeichnet, welche durch den Zustand einer deutlich gedrückten Stimmung, Interessenlosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind (1). Häufig treten gleichzeitig verschiedenste körperliche Beschwerden auf. Im Rahmen einer depressiven Episode kommt es meist zu einer Beeinträchtigung der gesamten Lebensführung, so dass die Ausübung alltäglicher Aktivitäten kaum noch möglich ist. Zudem leiden depressive Menschen unter verminderter Konzentration, Antriebsminderung sowie starken Selbstzweifeln, was häufig mit dem Gefühl der Wertlosigkeit einhergeht. Nach ICD-10 werden depressive Episoden in verschiedene Schweregrade (leicht: F32.0, mittelgradig: F32.1 und schwer F32.2) eingeteilt, in Abhängigkeit der erfüllten Haupt- und Zusatzsymptome (Tabelle 25).

Depressionen gehören mit einer Jahresinzidenz von 2 auf 100 Personen zu den häufigsten Erkrankungen (2). Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken, liegt bei 16-20 %. Dabei zeigen zahlreiche Studien, dass Frauen deutlich häufiger betroffen sind (12-Monatsprävalenz für eine unipolare Depression von 10,6 % im Vergleich zu Männern mit 4,8 %) (3, 4).

Veränderung der Stimmung bei Einnahme hormoneller Kontrazeptiva ist ein häufiger Grund, um deren Einnahme zu beenden (5). Auch in den jeweiligen Packungsbeilagen werden depressive Symptome bei Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und Gestagen-Mono-Kontrazeptiva als mögliche unerwünschte Nebenwirkungen gelistet.

Bislang ist die Datenlage hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und dem Auftreten depressiver Verstimmungen jedoch unklar. Bedingt ist dies durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Präparate, der schlechten Untersuchungskriterien (meist basieren die Diagnosen nur auf den Aussagen der Frauen und sind nicht klinisch validiert) und dem schlechten Studiendesign (häufig nur Beobachtungsstudien). In einer australischen Kohortenstudie an 22-30jährigen Frauen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich depressiver Verstimmungen festgestellt werden bei Frauen, die orale Kontrazeptiva (OC) einnahmen im Vergleich zur Gruppe ohne OC (odds ratio=1.05; 95% confidence interval (95% CI)=0.90-1.21)(6). In einer weiteren randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie an Jugendlichen (n=76) konnten depressive Verstimmungen unter KOK mit EE/LNG in ähnlicher Ausprägung wie in der Plazebogruppe festgestellt werden (7).

Ob eine Assoziation zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und einer Depression besteht, wurde in einer neuen dänischen prospektiven Kohortenstudie (n= 1 061 997 Frauen) untersucht (Mean Follow-up 6,4 Jahre) (8). Im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen hatten Frauen, die KOK einnahmen, ein höheres relatives Risiko, ein Antidepressivum neu verordnet zu bekommen (RR 1,23 95% CI 1,22-1,25). Auch bei

Einnahme Gestagen-Mono-Kontrazeptiva (RR 1,34; 95% CI 1,27-1,40) und bei Anwendung des Intrauterinsystems (RR 1,4 95% CI 1,31-1,42) konnte ein erhöhtes relatives Risiko beobachtet werden. Da es sich bei der vorliegenden Studie nicht um eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie, sondern nur eine Registerstudie handelt, können jedoch systematische Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin in Verbindung zu setzen, da Depressionen schwerwiegend sein können und ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid darstellen.

Hinsichtlich der postpartalen Depression ist die Studienlage gering. In einer Plazebo-kontrollierten, randomisierten Kontroll-Studie war die Gabe von Norethisteronenanat 48 h nach Entbindung mit einem gesteigerten Risiko einer postpartalen Depression assoziiert (9).

Die Autoren der englischen „Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Guidance (FSRH)“ Leitlinie (Contraceptive Choices for Young People; Combined Hormonal Contraception) wiesen 2010 bzw. 2011 darauf hin, dass hormonale Kontrazeptiva zu Stimmungsveränderungen führen können, jedoch keine Depression verursachen.

Tabelle 25: Diagnosekriterien depressiver Episoden nach ICD-10 (F32) Diagnosekriterien depressiver Episoden nach ICD-10 (F32)

Hauptsymptome depressiver Episoden:
▪ depressive, gedrückte Stimmung
▪ Interessenverlust und Freudlosigkeit
▪ Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung.
Zusatzsymptome:
▪ verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
▪ vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
▪ Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
▪ negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
▪ Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
▪ Schlafstörungen
▪ verminderter Appetit

Evidenzbasiertes Statement 5.S31**Evidenzgrad 2-**

Die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva kann zu Stimmungsschwankungen führen.

Literatur: FSRH 2010: Contraceptive Choices for Young People
FSRH 2011: Combined Hormonal contraception; Canadian Contraception Consensus, Part 4,
2017Skovlund CW, Morch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of Hormonal Contraception With Depression. JAMA Psychiatry. 2016;73(11):1154-62

Konsensbasierte Empfehlung 5.E39**Expertenkonsens**

Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, sollten über das mögliche Auftreten von Stimmungsschwankungen aufgeklärt werden.

Literatur Kapitel 5.4

1. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. J Psychosom Res. 2002;53(4):849-57
2. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Soc Psych Epid. 1998;33(12):587-95
3. Desai HD, Jann MW. Major depression in women: a review of the literature. J Am Pharm Assoc (Wash). 2000;40(4):525-37
4. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. Br J Psychiatry. 2000;177:486-92
5. Westhoff CL, Heartwell S, Edwards S, Ziemann M, Stuart G, Cwiak C, et al. Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? Am J Obstet Gynecol. 2007;196(4):412 e1-6; discussion e6-7
6. Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? Contraception. 2007;75(1):27-31
7. O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. Contraception. 2007;75(4):299-304
8. Skovlund CW, Morch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of Hormonal Contraception With Depression. JAMA Psychiatry. 2016;73(11):1154-62
9. Lawrie TA, Hofmeyr GJ, De Jager M, Berk M, Paiker J, Viljoen E. A double-blind randomised placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(10):1082-90

5.6 Auswirkung von hormonellen Kontrazeptiva auf eine prävalente Depression

Fall-Kontroll-Studien aus der Vergangenheit mit alten, hoch-dosierten Präparaten konnten eine Assoziation zwischen einer Depression und der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva darstellen (1). Neuere Studien konnten keine Verschlechterung präexistenter Depressionen bei Frauen, die KOK einnahmen, nachweisen (1-5). Auch Gestagen-Mono-Kontrazeptiva induzieren keine Verschlechterung präexistenter Depressionen (2, 6-8). Im sogenannten STAR*D trial (Sequenced treatment Alternatives to Relieve Depression, 232 Frauen mit KOK, 58 mit Gestagen-Mono-Kontrazeptiva, 58 Frauen ohne hormonelle Kontrazeptiva) konnte sogar eine Besserung depressiver Symptome, eine Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Reduktion ko-morbider Angsterkrankungen festgestellt werden (5). Ob hormonale Kontrazeptiva bipolare Störungen beeinflussen, wurde in einer neuen Cochrane Analyse von 2016 diskutiert (9). Alle eingeschlossenen Studien wiesen keine Verschlechterung präexistenter Depressionen oder biopolarer Störungen nach. Einzelne Studien konnten sogar eine Besserung depressiver Symptome unter hormoneller Kontrazeption nachweisen.

Evidenzbasiertes Statement 5.S32

Evidenzgrad **2+**

Die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva führt nicht zu einer Verschlechterung präexistenter Depressionen. Einige Studien weisen auf eine Besserung depressiver Symptome unter KOK hin.

Literatur: Medical eligibility criteria 2015, National Guideline Clearinghouse NGC 5704; US Medical eligibility criteria 2010
Cochrane Analysis: Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review, Contraception, 2016

Literatur Kapitel 5.6

10. Herzberg BN, Draper KC, Johnson AL, Nicol GC. Oral contraceptives, depression, and libido. *Br Med J.* 1971;3(5773):495-500
11. Cromer BA, Smith RD, Blair JM, Dwyer J, Brown RT. A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics.* 1994;94(5):687-94
12. Deijen JB, Duyn KJ, Jansen WA, Klitsie JW. Use of a monophasic, low-dose oral contraceptive in relation to mental functioning. *Contraception.* 1992;46(4):359-67
13. Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception.* 2007;75(1):27-31
14. Young EA, Kornstein SG, Harvey AT, Wisniewski SR, Barkin J, Fava M, et al. Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(7):843-53
15. Gupta N, O'Brien R, Jacobsen LJ, Davis A, Zuckerman A, Supran S, et al. Mood changes in adolescents using depot-medroxyprogesterone acetate for contraception: a prospective study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2001;14(2):71-6
16. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, Cushman L, Rulin M, Heartwell S, et al. Depressive symptoms and Norplant contraceptive implants. *Contraception.* 1998;57(4):241-5
17. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, Cushman L, Davidson A, Rulin M, et al. Depressive symptoms and Depo-Provera. *Contraception.* 1998;57(4):237-40
18. Pagano HP, Zapata LB, Berry-Bibee EN, Nanda K, Curtis KM. Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception.* 2016

5.7 Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf die Libido

Seit Einführung der Pille wurde immer wieder deren mögliche Auswirkung auf die weibliche Sexualität diskutiert. Als 1961 die erste deutsche Pille auf den Markt kam (Anovlar® von Schering), wurde die empfängnisverhütende Wirkung nur als Nebenwirkung deklariert, und sie durfte anfangs nur an verheiratete Frauen abgegeben werden (1). Es ging um die Folgen der „Entkopplung von Sex und Fortpflanzung“, das Schlagwort lautete „sexuelle Revolution“. Befürchtet wurde eine „sexuelle Anarchie“, wenn Frauen Sex haben können ohne Angst vor Schwangerschaft. Später warnten kritische Stimmen vor einer Medikalisierung von weiblicher Sexualität durch die Pille. Aktuell befürchten viele Frauen eine Verschlechterung der Sexualität durch die Einnahme der Pille, sie fühlen sich fremd gesteuert oder beklagen, dass sie allein zuständig sind für die Verhütung. Das kann dazu führen, dass sie die Pille absetzen zugunsten von nicht-hormoneller Kontrazeption.

Die gelebte Sexualität und die Libido ist von sehr vielen Faktoren abhängig, u.a. Alter der Frau, Lebenssituation, Partnerschaft (Qualität, Dauer), Parität, Kinderwunsch. Inwieweit die „Sicherheit“ der hormonellen Kontrazeption neben der befreienden Wirkung auch einen negativen Einfluss auf die Libido haben kann, bei „eigentlichem“ oder „unbewusstem“ Kinderwunsch, bleibt Spekulation. Dazu kommt, dass die Beurteilung der eigenen Libido immer subjektiv bleibt: „Sexual desire is a highly distinctive individual observation, and it is a complex of physical, cognitive, emotional and interpersonal characteristics”.(2)

Zum Zusammenhang von weiblicher Sexualität und der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva gibt es eine Vielzahl von Studien mit inhomogenen Ergebnissen. Das ist mit Blick auf die angeführten vielfältigen Faktoren nicht verwunderlich. Versucht wurde auch, einen Zusammenhang zwischen den Hormonveränderungen und der Sexualität zu eruieren, da ein Zusammenhang von Testosteron und sexueller Aktivität bekannt ist; entsprechend wurde in einer Anzahl von Studien der Hormonspiegel gemessen (freies Testosteron, SHBG).

In einem großen Systematic review, veröffentlicht 2013 (1), wurden mithilfe einer breit angelegten Literatur-Recherche die wesentlichen Studien (n= 2155) berücksichtigt, die zwischen 1975 und 2011 veröffentlicht wurden. Eingeschlossen in das Review waren letztlich 36 Studien aus Europa/ USA/ Asien/ Canada, mit 8422 KOK-Anwenderinnen. Die Frage nach der Sexualität erfolgte mithilfe von Fragebögen. Ergebnis: 22% (n=1826) der Frauen gaben eine Zunahme der Libido an, 64% (n= 5358) keine Änderung, 15% eine Abnahme (n= 1238). Die Libido-Abnahme wurde vor allem bei niedrig-dosiertem KOK (15µg EE) beobachtet, seltener bei 20-35µg EE. Meist ist unter KOK-Einnahme eine Abnahme des freien/ aktiven Testosterons und eine Zunahme des SHBG-Spiegels zu beobachten (beides als Folge der Hormoneinnahme) – aber kein eindeutiger Effekt auf die Libido. Bei 50% der Studien gab es einen Zusammenhang zwischen Libido und Testosteron-Spiegel, allerdings heterogen und inkonsistent. Außerdem vermerken

die Autoren, dass 25% der Studien von Pharma-Unternehmen finanziell unterstützt waren.

Aufgrund der Inhomogenität der Studien war keine Meta-Analyse, sondern nur eine Synthese möglich. Ihre Schlussfolgerung: „Psychosocial, cultural and other relational factors, as well as personal characteristics, exert the greatest influences on sexual desire. The effect of COC's cannot be clearly defined due to the complex nature of female sexuality and sexual desire. Future studies may increase our knowledge in this domain”.

Ein Review aus dem Jahr 2013 (2) bestätigt die Aussagen: Die Nebenwirkungen der KOK sind insgesamt nicht gut erfasst, vor allem mit Blick auf die Libido. Es scheint unterschiedliche Effekte zu geben, die meisten Frauen erfahren keine Änderung, wenige erfahren eine Verbesserung oder Verminderung der Libido. Daraus wird die Schlussfolgerung gezogen: Berater sollten wissen, dass KOK negative Effekte haben können auf die weibliche Sexualität und sollten die Frauen entsprechend beraten.

Obwohl das Thema „Sexualität und Pille“ bei der Einführung der hormonellen Kontrazeption so große Aufmerksamkeit erregte, spielt es in den aktuellen internationalen Leitlinien kaum mehr eine Rolle. In den gesichteten Leitlinien / Guidelines (5) wird Sexualität bei den Nebenwirkungen nicht *expressis verbis* erwähnt. Das Thema fehlt auch bei den Betrachtungen, warum Frauen die Einnahme abbrechen – obwohl es in der Praxis nicht selten vorkommt, dass Frauen gezielt die Pille wieder absetzen in der Hoffnung, ihre Libido zu verbessern. Es werden bei den „miscellaneous side effects“ Probleme aufgeführt wie Akne, Gewichtsschwankungen, Stimmungsschwankungen – aber nicht eine Verschlechterung der Libido.

Eine mögliche Erklärung für diese „Zurückhaltung“ ist möglicherweise die oben dargelegte schlechte Studienlage.

Im deutschen „Leitfaden Psychosomatische Frauenheilkunde“ werden die psychosozialen Faktoren der Kontrazeption diskutiert und mögliche psychodynamische Ursachen der Ablehnung von KOK (u.a. Selbstschädigungsängste, Angst vor einem „überflutet werden“ durch die eigenen sexuellen Triebe) – aber auch hier wird der Zusammenhang zwischen KOK und Libido nicht weiter ausgeführt (4).

Evidenzbasiertes Statement 5.S33**Evidenzgrad 2-**

Hormonelle Kontrazeptiva können – neben vielen anderen Faktoren – einen Einfluss auf die weibliche Sexualität und Libido im Sinne einer Zu- oder Abnahme haben. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die Mehrzahl der Frauen keine Veränderung bemerkt.

Literatur: Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. J Sex Med. 2012;9(9):2213-23.
 Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. The European Journal of Contraception and Reproductive health Care, 2013 ; 18: 27

Konsensbasierte Empfehlung 5.E40**Expertenkonsens**

Hormonelle Kontrazeptiva können einen Einfluss haben auf die weibliche Sexualität und die Libido von Frauen. Sie verändern bei den meisten Frauen den Hormonspiegel (Abnahme des freien Testosterons, Zunahme SHBG), ohne dass das einen eindeutigen Einfluss auf die Libido hat. Allerdings ist die Pillen-Einnahme nur einer von vielen Faktoren, die die weibliche Sexualität beeinflussen.

Die Studienergebnisse sprechen dafür, dass die meisten Frauen durch kombinierte hormonelle Kontrazeptiva keine Änderung der Libido zu erwarten haben; bei einer beachtlichen Minderzahl (jeweils 15-20%) kann es zu einer Verbesserung ebenso wie zu einer Verschlechterung des sexuellen Verlangens kommen. Es gibt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Pillen-Zusammensetzung bzw. deren Wirkung auf Testosteron/SHBG und der Libido.

Frauen, die die Pille nehmen, sollten auf die mögliche Auswirkung der Pille auf ihre Sexualität hingewiesen werden.

Literatur: Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. J Sex Med. 2012;9(9):2213-23.
 Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. The European Journal of Contraception and Reproductive health Care, 2013 ; 18: 27

Literatur Kapitel 5.7

1. Jütte R: Lust ohne Last (s.314 ff.) ; beck-Verlag 2003
Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. J Sex Med. 2012;9(9):2213-23.
2. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. The European Journal of Contraception and Reproductive health Care, 2013 ; 18: 27-43
3. Brandhoff K, Weidner K: Familienplanung und Kontrazeption, in: Leitfaden Psychosomatische Frauenheilkunde, Deutscher Ärzte Verlag 2012
4. Canad.Consensus Guideline 2007 , FRSB 2011, Queensland Sexual Health 2010 / Reproductive Health, US Medical Eligibility Criteria for Contraception 2013, DGGG 2004).

5.8 Einfluss von Antiepileptika, Antibiotika und Antidepressiva auf die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva

Zwischen hormonellen Kontrazeptiva und anderen Medikamenten können starke Wechselwirkungen bestehen, so dass die Wirksamkeit der Medikamente sowohl reduziert als auch verstärkt werden kann. Wechselwirkungen können entstehen, wenn Medikamentenaufnahme, -metabolismus und -ausscheidung beeinflusst und damit die Bioverfügbarkeit des Medikaments verändert wird. Sollte dadurch die hormonelle Wirksamkeit von Kontrazeptiva reduziert sein, so können ungeplante Schwangerschaften entstehen. Die Kenntnis der Wechselwirkungen und des damit verbundenen reduzierten kontrazeptiven Schutzes ist zudem besonders wichtig im Hinblick auf die mögliche Teratogenität der angewandten Medikamente (z.B. Antiepileptika).

5.8.1 Pharmakokinetik

Oral aufgenommene Sexualhormone werden bereits in der Darmschleimhaut und Leber partiell metabolisiert, so dass nur ca. 40% des Ethinylestradiols bioverfügbar ist. Die Bioverfügbarkeit des Progesterons ist sehr heterogen. Zudem werden aber auch spezielle Hormone erst durch die initiale Verstoffwechslung aktiviert wie z.B. Mestranol, Desogestrel oder Norgestimat. (2) An diesem First-pass Effekt sind vor allem Enzyme der CYP-P₄₅₀ Klasse (v.a. CYP3A4) beteiligt, indem sie die Steroidhormone hydroxylieren und methylieren. Dabei kann der Aktivitätsgrad dieser CYP-P450 Enzyme inter-individuell schwanken.

5.8.2 Störungen der Pharmakokinetik

a) Resorptionsstörung

Die Aufnahme der Sexualhormone kann durch eine verkürzte Darmpassage gestört sein z.B. durch Erbrechen, Diarrhö, Kurzdarmsyndrom oder iatrogen durch Medikamenteneinnahme (Laxantien, Antibiotika, motilitätssteigernde Medikamente wie z.B. Metoclopramid).

b) Metabolismusveränderungen

Der Hormonmetabolismus kann durch Arzneimittelinteraktionen stark verändert werden, so dass die Verstoffwechslung beschleunigt oder gebremst wird. Folglich ist die Wirksamkeit verändert. In diesem Zusammenhang spielen die CYP-P₄₅₀ Enzyme eine bedeutsame Rolle, da sie häufig den Angriffspunkt darstellen. Durch den beschleunigten Stoffwechsel/Induktion der beteiligten Enzyme nimmt die Bioverfügbarkeit der Sexualhormone ab und die Elimination während des First-Pass Metabolismus zu. Dementsprechend kann eine Enzymhemmung der CYP-P₄₅₀ Klasse zur Anhebung der Bioverfügbarkeit von Medikamenten führen mit entsprechenden Wirksamkeitsfolgen bis hin zur Toxizität. Darüber hinaus kann durch Sekretionsstörungen der Leber und Resorptionsstörungen im Darm durch verändertes Bakterienmilieu der enterohepatische Kreislauf gestört werden. Diese Störungen können durch Lebensmittel, Antibiotika oder Infekte hervorgerufen werden. In der Literatur ist kein enterohepatischer Kreislauf für die sulfierten Progesterone beschrieben.

5.8.3 Medikamentenwechselwirkungen

Die folgenden Anwendungsempfehlungen sind aus der FSRH Guidance 2011“Drug interactions with hormonal contraception“ (update 01/2016) übernommen. (1)

a) Einfluss auf die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva

a₁) Enzyminduktion

Enzyminduzierende Medikamente erhöhen den Stoffwechsel und damit den Abbau von EE und Progesteron und vermindern dadurch die Bioverfügbarkeit und die potentiell kontrazeptive Wirksamkeit. Die Enzymmodulatoren sind tabellarisch in Tabelle 26 aufgeführt. Es ist anzunehmen, dass DMPA und NET-EN unabhängig von enzyminduzierenden Medikamenten angewendet werden können, ohne dass die Wirksamkeit der Hormone reduziert ist. (1,3-6) Bei LNG-IUS muss von einem gering erhöhten Risiko einer verminderten Wirksamkeit ausgegangen werden. (7) Darüber hinaus sind alle anderen hormonellen Kontrazeptiva, einschließlich der Levonorgestrel- und Ulipristalacetat-haltigen „Pille danach“ von der Wirksamkeit nach Einnahme von enzyminduzierenden Medikamenten beeinträchtigt. Besonders bei der Verschreibung von Antiepileptika muss auf die Arzneimittelinteraktion hingewiesen werden, da viele Antiepileptika v.a. Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin das CYP-P₄₅₀Enzymsystem induzieren und somit die Bioverfügbarkeit der Sexualhormone reduzieren. Folgendlich können ungeplante Schwangerschaften entstehen. Darüber hinaus haben manche Antiepileptika

auch embryotoxisches Potenzial. Bei Monotherapien ist Valproat bzw. Valproinsäure dosisabhängig am risikoreichsten (speziell im Hinblick auf Neuralrohrdefekte), gefolgt von Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin sowie in einem Register auch Topiram. Monotherapien sind risikoärmer als Polytherapien, und bei den Polytherapien sind Kombinationen von Valproat bzw. Valproinsäure mit Lamotrigin oder Carbamazepin am risikoreichsten. Daher sind hier bei der Verschreibung besonders auf die Aufklärung der Anwenderinnen und Empfehlung der Kontrazeption hinzuweisen. (15)

Konsensbasierte Empfehlung 5.E41	
Expertenkonsens	
<p>Allen Frauen sollten beraten werden, die ein enzyminduzierendes Medikament verschrieben bekommen, eine zuverlässige Kontrazeption anzuwenden, die durch Enzyminduktion unbeeinflusst ist.</p>	
<p><small>Literatur: Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. J Sex Med. 2012;9(9):2213-23. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. The European Journal of Contraception and Reproductive health Care, 2013 ; 18: 27</small></p>	

Kombinierte orale Kontrazeptiva

Konsensbasiertes Statement 5.S34	
Expertenkonsens	
<p>Frauen, die die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Kurztherapie (≤ 2 Monate) von enzyminduzierenden Medikamenten nicht beenden möchten, sollten KOK mit 30µg Ethinylestradiol, Hormonpflaster oder Vaginalring mit zusätzlichen Barrieremethoden kombinieren. Zudem sollte ein erweitertes oder trizyklisches Regime angewendet werden mit einem anwendungsfreien Intervall von 4 Tagen. Auch 28 Tage nach Absetzen des enzyminduzierenden Medikamentes sollten zusätzliche Verhütungsmethoden angewandt werden.</p>	
<p><small>Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p</small></p>	

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E42**Expertenkonsens**

Mit Ausnahme der sehr potenten Enzyminduktoren Rifampicin und Rifabutin sollten Frauen unter einer Langzeittherapie (≥ 2 Monate) mit enzyminduzierenden Medikamenten, die weiterhin kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden möchten, die Ethinylestradiol Dosis auf $50\mu\text{g}$ (max. $70\mu\text{g}$) erhöhen und bis 28 Tage nach Beendigung der enzyminduzierenden Therapie fortführen. Zudem sollte ein erweitertes oder trizyklisches Regime angewendet werden mit einem anwendungsfreien Intervall von 4 Tagen.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E43**Expertenkonsens**

Eine Durchbruchblutung bei gleichzeitiger Anwendung von KOK und enzyminduzierenden Medikamenten kann ein Zeichen sein für mangelnde Ethinylestradiol Serumkonzentrationen. Wenn andere Ursachen (z.B. Chlamydieninfektion) ausgeschlossen sind, kann eine EE Erhöhung bis max. $70\mu\text{g}$ erwogen werden.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p

Progesteronmonotherapie**Konsensbasiertes Empfehlung 5.E44****Expertenkonsens**

Frauen, die weiter ein orales Gestagen-Mono-Kontrazeptivum oder ein Implantat anwenden möchten unter einer Kurztherapie (≤ 2 Monate) mit enzyminduzierenden Medikamenten sowie 28 Tage nach Beendigung solch einer Therapie, sollten die Pilleneinnahme zusätzlich mit Barrieremethoden kombinieren.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p

Notfallkontrazeption

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E45

Expertenkonsens

Frauen, die enzyminduzierende Medikamente einnehmen und eine Notfallkontrazeption benötigen, sollten über die Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva und den potentiellen Wirksamkeitsverlust aufgeklärt werden und ein Kupfer-IUS angeboten werden.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E46

Expertenkonsens

Frauen, die eine Notfallkontrazeption benötigen und enzyminduzierende Medikamente einnehmen sowie bis 28 Tage nach Beendigung solch einer Therapie, sollte empfohlen werden, 3mg LNG als Einzeldosis (= 2 Tabletten LNG) so schnell wie möglich, innerhalb von 12h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr einzunehmen. (Die Einnahme von LNG >72h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr sowie die doppelte Dosis ist lt. Packungsbeilage nicht zugelassen)

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E47

Expertenkonsens

Ulipristalacetateinnahme wird nicht empfohlen in Kombination mit enzyminduzierenden Medikamenten bzw. 28d nach Beendigung solch einer Therapie.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p

a2) Progesteronrezeptorblocker

Die „Pille danach“ *ellaOne*® mit dem Wirkstoff Ulipristalacetat (UPA) ist ein selektiver Progesteron Rezeptor Blocker und verhindert die Wirksamkeit Progesteron-haltiger hormoneller Kontrazeptiva. Darüber hinaus wird Ulipristalacetat auch über das CYP3A4

System vorzugsweise metabolisiert, so dass die Wirksamkeit dieses Medikament ebenfalls durch enzyminduzierende Medikamente eingeschränkt ist. (8)

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E48	
Expertenkonsens	
Frauen sollen aufgeklärt werden, dass Ulipristalacetat das Potential besitzt, die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva zu reduzieren. Zusätzliche Verhütungsmethoden sind anzuwenden bis 14 Tage nach Einnahme (9 Tage bei Anwendung oder Start von oralen Gestagen-Mono-Kontrazeptiva, 16 Tage bei Dienogest/Estradiol valerat) (keine Medikamentenzulassung).	
Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26 p	

a3) Psychopharmaka

Bisweilen sind keine Psychopharmaka bekannt, die einen signifikanten Einfluss auf den Metabolismus hormoneller Kontrazeptiva ausüben und die Wirksamkeit daher nicht eingeschränkt wird. Diesbezgl. ist die Studienlage sehr gering und bedarf weiterer intensiver Forschung. (9)

a4) Antibiotika

Es ist bisweilen bekannt, dass lediglich die Antibiotika Rifampicin und Rifabutin eine Enzyminduktion auslösen und somit die Wirksamkeit von EE reduzieren. Allerdings sind auch ungeplante Schwangerschaften beschrieben nach der gemeinsamen Einnahme von oralen Kontrazeptiva und nicht enzyminduzierenden Antibiotika wie z.B. Penicillin, Tetracyclin oder Makrolide. Die genaue Interaktion ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass die Antibiotika ggf. das bakterielle Milieu im Darm so verändern, dass der enterohepatische Kreislauf gestört ist und dadurch Metabolismus/Wirksamkeit der Kontrazeptiva gemindert sein könnte. (1) Es gibt allerdings einige Studien, die keinen Zusammenhang sehen zwischen nicht enzyminduzierenden Antibiotika und oralen Kontrazeptiva und einem daraus resultierenden Wirkverlust. (53-62)

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E49**Expertenkonsens**

Zusätzliche Verhütungsmethoden sind nicht notwendig während oder nach der Einnahme von Antibiotika, die nicht enzyminduzierend wirken.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E50**Expertenkonsens**

Frauen sind über die richtige Anwendung der KOK während einer Krankheitsphase gut aufzuklären. Sollte jedoch das Antibiotikum oder die Erkrankung zu Erbrechen und Diarrhoe führen, sind zusätzliche Verhütungsmethoden zu empfehlen.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26

b) Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf andere Medikamente

Durch die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva kann der Metabolismus anderer Medikamente durch Veränderung der Enzymaktivität, Hemmung und Induktion v.a. hepatischer Enzyme so verändert sein, dass die Wirksamkeit beeinflusst ist.

Konsensbasiertes Empfehlung 5.E51**Expertenkonsens**

Bei Frauen, die Medikamente einnehmen, die mit KOK interagieren, sollten bei Beginn, Veränderung, Wechsel oder Beendigung der hormonellen Therapie Serumspiegel- bzw. Wirksamkeitskontrollen erfolgen. Der verschreibende Arzt sollte in Veränderungen der Medikamenteneinnahme involviert sein, um entsprechende Maßnahmen ergreifen zu können.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26

b1) Antiepileptika

Besonders zu betrachten ist das Antiepileptikum Lamotrigin. Durch die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva, vermutlich durch EE, wird der Glukuronidationsvorgang und damit die Clearance des Antiepileptikums erhöht und der Serumspiegel hierdurch gesenkt. (1,10) Folge ist ein zu niedriger Wirkspiegel, der das Anfallsrisiko bei den Anwenderinnen steigen lässt. In einer „Pillen-freien“ Phase hingegen kann der Wirkspiegel des Antiepileptikums stark ansteigen mit entsprechenden typischen Medikamentennebenwirkungen. (11-13) Bei gleichzeitiger Anwendung von Natrium-Valproat, Lamotrigin und hormonellen Kontrazeptiva wird der Lamotriginspiegel nicht beeinflusst. Reine Gestagenmethoden wie z.B. LNG-IUS haben keine nachgewiesene interagierende Wirkung mit dem Antiepileptikum. (14)

Konsensbasiertes Statement 5.S35**Expertenkonsens**

Frauen unter Lamotriginmonotherapie sind aufzuklären, dass unter Anwendung von KOK das Anfallsrisiko sowie das Toxizitätsrisiko in der pillenfreien Phase steigt, so dass das Risiko der Anwendung von KOK den Benefit überwiegt.

Literatur: Leitlinienadaptation aus Leitlinie Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2012 Jan. 26

b2) Psychopharmaka

Es wird vermutet, dass KOK die Enzymaktivität von CYP1A2 inhibieren und so in den Stoffwechsel von Psychopharmaka Einfluss nehmen kann. Durch verlangsamten Metabolismus kann es zu einem Serumanstieg der Psychopharmaka kommen, ggf. mit Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Hier zu nennen sind z.B. Imipramin, Amitriptylin, Clozapin und atypische Antipsychotika. Allerdings ist die Datenlage sehr gering, so dass nicht sicher von einer Arzneimittelinteraktion ausgegangen werden kann, da auch sehr häufig z.B. bei trizyklischen Antidepressiva ein sehr enger therapeutischer Bereich zur Anwendung notwendig ist. Arzneimittelinteraktionen zwischen Progesteronmonopräparaten bzw. nicht oralen Kontrazeptiva sind in der Literatur bisweilen nicht untersucht. (9)

5.8.4 Tabellarische Zusammenfassung / Übersicht der jeweiligen Empfehlungen

Tabelle 26: Medikamente, die die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva reduzieren (1)

Medikamenten- gruppe	Medikament	Art der Interaktion	Klinische Relevanz
Antiepileptika	Carbamazepin Eslicarbazepin Felbamat Mesuximid Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin Primidon Rufinamid	Enzyminduktion	Mäßig bis starke Reduktion von EE und Progesteron. (16-18) Mögliche Reduktion hormoneller Wirksamkeit
	Topiramate	Enzyminduktion	Schwache Enzyminduktion, daher ggfs. nur geringe Einschränkung der KOK Wirksamkeit im niedrigen Dosisbereich (19,20)
	Lamotrigin	Vermutlich keine Leber-Enzyminduktion	Es gibt Hinweise auf geringe Reduktion von LNG, bei oraler Einnahme (21), aber eigentlich wird Lamotrigin keine Wirkeinschränkung von KOK zugewiesen; zu Progesteronmono-präparaten gibt es keine Daten
Antibiotika	Rifabutin Rifampicin	Enzyminduktion	Rifabutin ist assoziiert mit einer mäßigen Wirkreduktion von EE oder Östradiol und Progesteron; Rifampicin hat einen starken Effekt (22-25)
Antiretrovirale Medikamente	Protease Inhibitoren		
	Ritonavir	Heterogene Enzymeffekte auf die P ₄₅₀ Klasse, Induktion d. Glukuronidation	starke Wirkschwächung von EE, EE reduziert um 40% (26); zusätzliche und/oder alternative Kontrazeptionsmethoden sind bei Anwendung empfohlen
	Ritonavir-boosted atazanavir	A. inhibiert CYP3A4, bei Boosterung mit Ritonavir dominiert die Induktion d. Glukuronidation	Geringe Reduktion von EE und starker Anstieg von Norgestimat und NET-EN (27). Die Hersteller von atazanavir (Reyataz®) empfehlen, das KOK mit 30 µg EE eingenommen werden sollten

Medikamenten- gruppe	Medikament	Art der Interaktion	Klinische Relevanz
	Ritonavir boosted Tipranavir	T. ist ein Substrat, induziert und inhi- biert Cytochrome P450 CYP3A4, bei Boosterung mit R. dominiert dessen Wirkung	Starke Reduktion von EE (28)
	Ritonavir boosted saquinavir	Ritonavireffekt domi- niert	EE könnte reduziert sein (29), es gibt keine Untersuchung für progesteronhaltige Kontrazeptiva
	Alle anderen Ritonavir boosted Protease-In- hibitoren (Darunavir, Neldinavir, Fodampre- navir, Lopinavir)	Ritonavireffekt domi- niert	EE und Progesteron-reduzie- rung (30,31)
	Non-nucleoside re- verse transcriptase Inhibitoren		
	Efavirenz	Enzyminduktion	Keine EE Reduzierung, aber starke Reduzierung im Norge- stimatmetabolismus (Norelge- stromin und LNG) (25,32) Schwangerschaften wurden festgestellt; keine Reduktion im DMPA Metabolismus
	Nevirapin	Enzyminduktion	Mäßige Reduktion bei EE und geringe Reduktion bei NET-EN (33)
Notfallkontrazeption	Ulipristalacetat	Progesteronrezeptor- Antagonist	Theoretische Reduktion der Wirksamkeit bei progesteron- haltigen Kontrazeptiva (34), zu- sätzliche Verhütungsmaßnah- men werden empfohlen für 14 Tage (9 Tage bei POP, 16 Tage bei Qlaira) (35)
Gastrointestinal	Protonenpumpen-in- hibitoren Antacida H2 Rezeptor-antago- nist	Erhöhung Magen pH Wert	Theoretische Reduktion der Plasmakonzentration von UPA was zu verminderten Wirksam- keit führen könnte, zusätzliche Verhütung allerdings nicht empfohlen (36)
Heilpflanze	Johanniskraut	Enzyminduktion	Leichte Enzyminduktion und damit gewisses Potential Wirk- samkeit zu reduzieren

Medikamenten- gruppe	Medikament	Art der Interaktion	Klinische Relevanz
Andere	Bosentan	Enzyminduktion	Mäßige Reduktion in EE und Progesteron (22,25,37)
	Modafinil	Enzyminduktion	Geringe Reduktion in EE (38,39)
	Aprepitant	Enzyminduktion	Mäßige Reduktion in EE und Progesteron (22,40)
	Sugammadex	Hormonbindende Eigenschaften	Hypothetische Interaktion wird vermutet, dass der Progesteronspiegel von OK mäßig gesenkt werden könnte; die Applikation einer Bolusgabe von Sugammadex ist vergleichbar mit einer vergessenen Pilleneinnahme (POP oder KOK); daher Empfehlungen folgen „Pille vergessen“, bei anderen Verhütungsmethoden 7 Tage zusätzlich verhüten (41)

Starke Reduktion: $\geq 40\%$
Mäßige Reduktion: 20-40%
Geringe Reduktion: $\leq 20\%$
KOK: kombinierte orale Kontrazeptiva, DMPA: Depotmedroxyprogesteronacetat, EE: Ethinylestradiol, LNG: Levonorgestrel, NET-EN: Norethisterone Enantate, POP: Progesteron only pill; UPA: Ulipristalacetat

Tabelle 27: Medikamente, die durch KOK beeinflusst werden (1,22,25,42)

Medikamentengruppe	Klinische Relevanz
	Erniedrigte Serumspiegel oder reduzierter Wirkeffekt
Antiepileptika	EE reduziert den Lamotrigenserumspiegel (10,13,21,43-45), ggf. Überprüfung der Medikation durch den Neurologen, Langzyklusregime evaluieren; EE reduziert ggfs. auch den Valproatspiegel (43-46)
Antihypertensiva	Hypotensiver Effekt wird ggf. antagonisiert durch KOK; Verlauf beobachten!
Antidiabetika	Östrogene und Gestagene antagonisieren den hypoglykämischen Effekt von Antidiabetika; Verlauf beobachten!
Diuretika	Östrogene antagonisieren ggf. den diuretischen Effekt von Diuretika
Schilddrüsenhormone	Östrogene erhöhen wahrscheinlich den Bedarf an Schilddrüsenhormone bei Hypothyreose, Schilddrüsenparameter beobachten!
	Erhöhte Serumspiegel oder vermehrte Nebenwirkungen
Antipilzmedikamente	Orale Kontrazeptiva erhöhen den Serumspiegel von Voriconazol mäßig, klinische Konsequenz unbekannt (47)
Anxiolytika/Hypnotika	Östrogene erhöhen die Plasmakonzentration von Melatonin (22)
Bronchodilatoren	Östrogene reduzieren die Theophyllinausscheidung, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration führt; eine geminderte Theophyllindosis wird daher bei gemeinsamer Anwendung empfohlen (22,48)
Dopaminergika	Östrogene erhöhen die Plasmakonzentrationen von Ropinirol (22). Lt BNF nicht als riskant definiert Östrogene und Progesterone erhöhen den Plasmakonzentration von Selegilin. (22) Erhöhtes Toxizitätsrisiko. Gemeinsame Einnahme sollte nicht erfolgen. (49)
Immunsuppressiva	Östrogene, NET-EN und Gestagene erhöhen wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Tacrolimus, (50) Verlauf beobachten! Östrogene und Progesterone erhöhen wahrscheinlich den Spiegel von Ciclosporin (Wechselwirkungen unbekannt, es besteht Unsicherheit bzgl. der klinischen Signifikanz)
Muskelrelaxantien	Östrogene und Progesterone erhöhen wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Tizanidin (22), dadurch ggfs. Toxizitätsrisiko (51)
Kaliumsparende Diuretika und Aldosteronantagonisten	Theoretisches Risiko einer Hyperkalämie bei Anwendung mit Drospirenon

Medikamentengruppe	Klinische Relevanz
Retinoide	Der nachteilige Effekt von KOK auf Lipide wird durch die zusätzliche Anwendung von Isotretinoin erhöht; Retinoide sind teratogen, daher müssen nachteiligen Effekte dem Nutzen gegenüber abgewägt werden; regelmäßige Kontrolle der Lipide notwendig bei gemeinsamer Anwendung!
Triptane	KOK scheinen den Spiegel von Frovatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan mäßig und den von Sumatriptan gering zu erhöhen. (25) Bevor Triptane Anwenderinnen von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva mit Migräne verschrieben werden, sollte geprüft werden, ob die Patientinnen mit Migräne eine Kontraindikation für kombinierten hormonellen Kontrazeptiva aufweisen (z.B. UKMEC (25))

Tabelle 28: Empfehlungen zur kontrazeptiven Anwendung bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Medikamenten (1)

Methode	Kurzzeittherapie < 2 Monate	Langzeittherapie >2 Monate oder Schwierigkeiten bei der Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden
Kombinierte hormonale Kontrazeptiva - kombinierte orale Kontrazeption KOK - kombinierter transdermaler Patch - kombinierter vaginaler Ring	<u>Empfehlung:</u> Wechsel auf eine Verhütungsmethode, die nicht durch enzyminduzierende Medikamente beeinflusst ist. Z.B. Beendigung KOK und Anwendung einer Depotspritze mit DMPA	Wechsel auf eine Verhütungsmethode, die nicht durch enzyminduzierende Medikamente beeinflusst ist
	<u>Alternativen:</u> Anwendung von KOK/d (30µg EE/d), Hormonpflaster/w oder Vaginalring/3w mit zusätzlichen Barrieremethoden in einem erweiterten oder trizyklischen Regime mit einem anwendungsfreien Intervall von 4 Tagen bis 28 Tage nach Therapieende <u>Plus:</u> Zusätzliche Verhütung (z.B. Kondome) während der Einnahme und 28d nach Therapieende <u>Oder:</u> Anwendungsempfehlung wie bei Langzeittherapie	Anwendung von KOK (mind. 50µg EE) in einem erweiterten oder triphasischen Regime mit einem anwendungsfreien Intervall von 4 Tagen bis 28 Tage nach Therapieende <u>Beachte</u> Ausgenommen von dieser Empfehlung sind die Enzyminduktoren Rifampicin und Rifabutin! Anwendung von 2 Patches oder Ringe wird nicht empfohlen

Methode	Kurzzeittherapie < 2 Monate	Langzeittherapie >2 Monate oder Schwierigkeiten bei der Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden
Progesteron Monotherapie - orale Progesteronpille - Progesteronimplantat	<u>Empfehlung:</u> Wechsel auf eine Verhütungsmethode, die nicht durch enzyminduzierende Medikamente beeinflusst ist	Wechsel auf eine Verhütungsmethode, die nicht durch enzyminduzierende Medikamente beeinflusst ist
	<u>Alternativen:</u> Fortsetzung der Anwendung mit einem oralen Progesteronmonopräparat oder Progesteron-Implantat mit zusätzlicher Barrieremethode während der Einnahme und 28d nach Absetzen der Medikation	Keine empfohlenen Alternativen
- Progesteroninjektion (DMPA, NET-EN, LNG-IUS)	Keine Änderung nötig	Keine Änderung nötig
Notfallkontrazeption		
- Kupferspirale	Wirksamkeit unbeeinflusst, daher empfohlene Methode für alle Frauen während der Medikamenteneinnahme und 28d nach Beendigung der Therapie, die keine KI für Kupferspirale vorweisen (0-120h nach ungeschütztem GV oder innerhalb 5d der erwarteten Ovulation)	
- Progesteronmonotherapie	3mg LNG als Einzeldosis so schnell wie möglich bis 120h nach ungeschütztem GV (off label)	
- Progesteronrezeptormodulator	Anwendung anderer Methoden empfohlen	
Nicht-hormonale Methoden	Keine Änderung nötig	

Literatur Kapitel 5.8

1. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; Jan.
2. Elliman A. Interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2000; 26: 109-111
3. Pharmacia Limited. Depo-Provera 150 mg/ml Injection: Summary of Product Characteristics (SPC). 2007.
4. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
5. Watts DH, Park JG, Cohn SE, Yu SHJ, Stek A, Clax PA, et al. Safety and tolerability of DMPA among HIV infected women on antiretroviral therapy. *Contraception* 2008; 72: 84–90.
6. Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MAM, Mehta N, Bahamondes L. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril* 2008; 90: 965–971.
7. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Progestogen-only Injectables. 2008. <http://www.fsrh.org/admin/uploads/CEUGuidanceProgestogenOnlyInjectables09.pdf> [Accessed 24 November 2010].
8. Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with antiepileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002; 2: 78–80.
9. Pohl O, Zobrist RH, Gotteland JP. The clinical pharmacology and pharmacokinetics of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids. *Reprod Sci.* 2015 Apr;22(4):476-83. doi: 10.1177/1933719114549850. Epub 2014 Sep 16. Review.
10. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Simmons KB, Tepper NK, Riley HE, Pagano HP, Curtis KM. Drug Interactions between Hormonal Contraceptives and Psychotropic Drugs: A Systematic Review.
11. *Contraception.* 2016 Jul 18. pii: S0010-7824(16)30165-2. doi: 10.1016/j.contraception.2016.07.011. [Epub ahead of print] Review.
12. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 484–489.
13. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure.* 2015;28:66-70.
14. Contin M, Albani F, Ambrosetto G, Avoni P, Bisulli F, Riva R, et al. Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1573–155.
15. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17: 141–144.
16. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46: 1414–1417.
17. <http://www.embryotox.de/epilepsie.html#c5146>
18. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido G L, Sturm Y, Bernasconi C, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40: 783–787.
19. Back DJ, Bates M, Bowden A, Breckenridge AM, Hall MJ, Jones H, et al. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980; 22: 495–

- 503.
20. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 892–896.
 21. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 317–323.
 22. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44: 540–549.
 23. Sidhu J, Job S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Pharmacol* 2005; 61: 191–199.
 24. Joint Formulary Committee. British National Formulary (BNF 59). 2010.
 25. Gupta KC, Ali MY. Failure of oral contraceptive with rifampicin. *Med J Zambia* 1980; 15: 23.
 26. Skolnick JL, Stoler BS, Katz DB, Anderson WH. Rifampicin, oral contraceptives, and pregnancy. *JAMA* 1976; 236: 1382.
 27. Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions* (9th edn). London, UK: Pharmaceutical Press, 2010.
 28. Quillet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effects of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 111–116.
 29. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. Reyataz 150 mg, 200 mg and 300 mg Hard Capsules. 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
 30. Boehringer Ingelheim Limited. Aptivus 250 mg soft capsules. 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
 31. Roche Products Limited. Invirase 500 mg Film-Coated Tablets. 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
 32. ViiV Healthcare UK Ltd. Telzir 700 mg film-coated tablets. 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
 33. Abbott Laboratories (NZ) Ltd. Kaletra: Summary of Product Characteristics (SPC) 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
 34. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. Sustiva 50 mg, 100 mg and 200 mg Hard Capsules: Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
 35. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinylestradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 471–477.
 36. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. New Product Review. Ulipristal Acetate (ellaOne®). 2009. <http://www.fsrh.org/admin/uploads/ellaOneNewProductReview1009.pdf> [Accessed 24 November 2010]
 37. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare CEU. Quick Starting Contraception. 2010. http://www.fsrh.org/admin/uploads/678_CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf [Accessed 24 November 2010].

38. HRA Pharma UK Ltd. ellaOne: Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
39. Actelion Pharmaceuticals UK. Tracleer. Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
40. Robertson JP, Hellriegel ET, Arora S, Nelson M. Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and trizolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 46–56.
41. Robertson P, DeCory HH, Madan A, Parkinson A. In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 664–671.
42. Merck Sharp & Dohme Limited. EMEND 80 mg, 125 mg hard capsules. 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
43. Organon Laboratories Limited. Bridion 100 mg/ml solution for injection. 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
44. Datapharm Communications Limited. electronic Medicines Compendium (eMC) 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
45. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, Maestri XE, Newman J, Garcia E, et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009; 72: 911–914
46. Sidhu J, Job S, Buisara S, Phillipson R. Pharmacokinetics and Hormonal Effects of Lamotrigine-Combined Oral Contraceptive Co-Administration. 2005. <http://www.gsk.com> [Accessed 24 November 2010].
47. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151–154.
48. Galimberti CA, Mazzucchelli I, Arbasino C, Canevini MP, Fattore C, Perucca E. Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1569–1572.
49. Andrews E, Damle BD, Fang A, Foster G, Crownover P, LaBadie R, et al. Pharmacokinetics and tolerability of voriconazole and a combination oral contraceptive co-administered in healthy female subjects. *Br J Pharmacol* 2007; 65: 531–539.
50. Meda Pharmaceuticals. Nuelin SA 250 mg Tablets: Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
51. Orion Pharma (UK) Limited. Eldepryl tablets 10 mg: Summary of Product Characteristics (SPC). 2010.
52. Astellas Pharma Ltd. Advagraf 0.5 mg, 1 mg, 3 mg & 5 mg Prolonged-release hard capsules: Summary of Product Characteristics. 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
53. Cephalon (UK) Limited. Zanaflex 2 and 4 mg tablets: Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. <http://www.medicines.org.uk/emc> [Accessed 24 November 2010].
54. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2009). 2009. <http://www.fsrh.org/admin/uploads/UKMEC2009.pdf> [Accessed 24 November 2010].
55. Murphy AA, Zacur HA, Charace P, Burkman RT. The effect of tetracycline on level of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 28–33.

56. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Hutman W, Wong FA. Tetracycline HCL does not affect the pharmacokinetics of a contraceptive patch. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70(Suppl. 1): 57–58.
57. Neely JL, Abate M, Swinker M, D'Angio R. The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 416–420.
58. Dogterom P, van den Heuvel MW, Thomsen T. Absence of pharmacokinetic interactions of the combined contraceptive vaginal ring Nuvaring with oral amoxicillin or doxycycline in two randomised trials. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 429–438
59. Friedman CI, Huneke AL, Kim MH, Powell J. The effect of ampicillin on oral contraceptive effectiveness. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 33–37.
60. Back DJ, Breckenridge AM, MacIver M, Orme M, Rowe PH, Staiger CH, et al. The effects of ampicillin on oral contraceptive steroids in women. *Br J Clin Pharmacol* 1982 ;14: 43–48.
61. Joshi JV, Joshi UM, Sankholi GM, Krishn U, Mandlekar A, Chowdhury V, et al. A study of interaction of low-dose combination oral contraceptive with ampicillin and metronidazole. *Contraception* 1980; 22: 643–652.
62. Maggiolo F, Puricelli G, Dottorini M, Caprioli S, Bianchi W, Suter F. The effect of ciprofloxacin on oral contraceptive steroid treatments. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17: 451–454.
63. Scholten PC, Droppert RM, Zwinkels MGL, Moesker HL, Nauta JJP, Hoepelman IM. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3266–3268.
64. Csemiczky G, Alvendal C, Landgren BM. Risk for ovulation in women taking a low-dose oral contraceptive (Microgynon) when receiving antibacterial treatment with fluoroquinolone (ofloxacin). *Adv Contracept* 1996; 12:

6 Onkologie

Bei der Kontrazeptionsberatung wird von vielen jungen Frauen die folgende Frage gestellt: „erhöht die Anwendung der Pille das Risiko später Brustkrebs zu entwickeln?“. Diese Frage steht vor allem im Zusammenhang mit der Veröffentlichung der WHI Studie in 2002 und dem darin festgestellten erhöhten Mammakarzinomrisiko unter Einnahme einer Hormonersatztherapie. Auch wenn die WHI Autoren diese Daten in der Zwischenzeit revidiert haben, ist die „Hormonangst“ tief verankert und es bedarf einer systematischen Aufklärung der Patientinnen auch bereits bei der Kontrazeptionsberatung.

Daher werden nachfolgend die aktuellen Studien zum Thema „hormonelle Kontrazeption und gynäkologische Karzinome“ (Mamma-, Ovarial, Zervix- und Endometriumkarzinom) sowie Colonkarzinom zusammengefasst. Dabei wird zu jedem einzelnen Karzinom eine mögliche Risikoerhöhung bzw. Risikoreduktion nach oder unter Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva erörtert.

6.1 Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf die Inzidenz des Mammakarzinoms

Der Einfluss der Einnahme von OK auf das Mammakarzinomrisiko (Ma-Ca Risiko) ist nicht abschließend geklärt. In Kohorten- und Fallkontrollstudien konnte sowohl kein als auch ein geringgradig erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ma-Ca beobachtet werden. In einer englischen Kohortenstudie an etwa 45 000 Frauen mit 1 083 000 Beobachtungsjahren wurde keine Häufung von Ma-Ca Fällen bei Frauen festgestellt, die in ihrem Leben OK eingenommen hatten (relatives Risiko (RR) 0.98, 95% KI 0.87-1.10). (1) Dies wurde in einer erneuten Analyse der Kohorte im Jahr 2010 bestätigt (RR 0.90, 95% KI 0.74-1.08). (2) Eine prospektive Kohortenstudie mit 17 032 Frauen (Beobachtungszeit > 16 Jahre), zeigte ebenso keine erhöhte Ma-Ca Mortalität unter OK. (3) Eine aktuellere Metaanalyse von 6 Studien fand zudem keine Assoziation zwischen der Einnahme oraler Gestagenpillen („Minipillen“) und einem erhöhten Ma-Ca Risiko. (4) Eine weitere Metaanalyse zeigte keine erhöhte Ma-Ca spezifische Mortalität nach Einnahme von OK. (5) Im Gegensatz dazu identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit zwei Metaanalysen (6,7) und eine Beobachtungsstudie (8) welche ein geringgradiges, aber statistisch signifikant erhöhtes Ma-Ca Risiko unter OK aufzeigt. (Tabelle 29 (9))

Tabelle 29: Relatives Mammakarzinomrisiko nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (9)

Die Abbildung aus der zitierten Arbeit darf aus Copyrightgründen mit fehlender bzw. nicht vorliegender Genehmigung bzw. Überlassung des Nutzungsrechtes nicht in diesem Dokument dargestellt werden (Stand: 1/2020, DGGG-Leitlinienssekretariat Erlangen)

Dies wurde in weiteren Metaanalysen sowohl bei ehemaligen OK-Anwenderinnen (10-12) als auch während der Einnahme von OK (13) bestätigt.

In einer aktuellen prospektiven Kohortenstudie an 1,8 Millionen Däninnen wurde ein geringgradiges signifikant erhöhtes Ma-Ca Risiko bei Frauen unter laufender oder vergangener Anwendung hormoneller Kontrazeptiva mit einer RR von 1,20 (95% KI 1.14-1.26) (14) beobachtet. Die absolute Risikoerhöhung war gering und betrug 13 Fälle pro 100 000 Anwendungsjahre bzw. 1 zusätzliches Ma-Ca pro 7690 Frauen pro Anwendungsjahr. Das Ma-Ca Risiko war sowohl für Kombinationspräparate (RR 1,19, 95% KI 1.13-1.26) als auch für Gestagen-haltige Intrauterinpressare (RR 1,21, 95% KI 1.11-1.33) geringgradig signifikant erhöht. Bei oralen Gestagenpräparaten zeigte sich ein signifikant erhöhtes Ma-Ca Risiko unter Einnahme von Levonorgestrelpräparaten (RR 1,93, 95% KI 1.18-3.16), nicht jedoch für Norethisteron- und Desogestrelpräparate.

In der englischen „Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Guidance“ (FSRH)-Leitlinie wird auf ein erhöhtes Ma-Ca Risiko hingewiesen (15). Die Leitlinie empfiehlt, dass Patientinnen über das geringfügig erhöhte Ma-Ca Risiko nach Einnahme von OK aufzuklären sind. Die US-amerikanische National Guideline Clearinghouse (NGC) 8191-Leitlinie spricht ebenfalls von einem möglicherweise gering erhöhten Ma-Ca Risiko während der Einnahme von OK, das nach Absetzen verschwindet (16). In der kanadischen SOGC-Guideline wird auf das Krebsrisiko während/nach OK nicht eingegangen (17).

In Bezug auf BRCA 1/2-Trägerinnen wurden in einer Übersichtsarbeit 8 Studien identifiziert, wobei in 4 von 8 ein signifikant erhöhtes Ma-Ca Risiko nach Anwendung von OK beobachtet wurde (Tabelle 30). (18-21)

Tabelle 30: Relatives Mammakarzinomrisiko bei BRCA 1/2-Trägerinnen nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (9)

Die Abbildung aus der zitierten Arbeit darf aus Copyrightgründen mit fehlender bzw. nicht vorliegender Genehmigung bzw. Überlassung des Nutzungsrechtes nicht in diesem Dokument dargestellt werden (Stand: 1/2020, DGGG-Leitliniensekretariat Erlangen)

Evidenzbasiertes Statement 6.S36**Evidenzgrad 2-**

Ob hormonelle Kontrazeptiva die Inzidenz für ein Mammakarzinom erhöhen, ist unklar. Eine geringgradige Risikoerhöhung sowohl während als auch nach Anwendung oraler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

Literatur: Morch et al. 2017, Hannaford et al. 2007, 2010; Vessey et al. 1989; Cibula et al. 2010; NGC 2005; SOGC 2015

Konsensbasierte Empfehlung 6.E52**Expertenkonsens**

Frauen mit und ohne BRCA 1/2-Mutation sollten vor Anwendung oraler Kontrazeptiva über ein möglicherweise geringgradig erhöhtes Mammakarzinomrisiko aufgeklärt werden.

Literatur Kapitel 6.1

1. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651
2. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010;340:c927
3. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Yeates D. *BMJ*. 1989;299(6714):1487-91.
4. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, Steck SE. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):3-12
5. Zhong GC, Cheng JH, Xu XL, Wang K. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(3):228-33
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713-27
7. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1290-302.

8. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(11):1375-81
9. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):631-50.
10. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-43
11. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2012;17(6):402-14.
12. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdstitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakaran J, Hirunpat S, Woodtichartpreecha P, Boonlikit S, Teerawattananon Y, Thakkinstian A. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health.* 2013;25(5):368-87
13. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9):635-48
14. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(23):2228-39
15. FSRH Clinical Guidance: Quick Starting Contraception (September 2010); <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidancequickstartingcontraception> (access date: 26-04-2017)
16. US Department of Health and Human Services 2015. National Guideline Clearinghouse. Combined hormonal contraception. <https://www.guideline.gov/summaries/summary/36071> (access date 10-03-2017)
17. SOGC Clinical Practice Guideline. Canadian Contraception Consensus. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):S1–S28
18. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, Peock S, Eeles RA, Cook M, Chu C, Noguès C, Lasset C, Berthet P, Meijers-Heijboer H, Gerdes AM, Olsson H, Caldes T, van Leeuwen FE, Rookus MA. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3831-6.
19. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL, Hopper JL, Jenkins MA, Levine AJ, Daly MM, Buys SS, Senie RT, Andrulis IL, Knight JA, Godwin AK, Southey M, McCredie MR, Giles GG, Andrews L, Tucker K, Miron A, Apicella C, Tesoriero A, Bane A, Pike MC; kConFab Investigators.; Ontario Cancer Genetics Network Investigators., Whittemore AS. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1863-70.

20. Jernström HC, Johannsson OT, Loman N, Borg A, Olsson H. Reproductive factors in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;58(3):295-301.
21. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(23):1773-9.

6.2 Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf die Inzidenz des Ovariakarzinoms

Der Einfluss der Einnahme von OK auf das Ovariakarzinomrisiko (Ov-Ca Risiko) wurde in einer Reihe von Kohorten- und Fallkontrollstudien untersucht, die konsistent ein deutlich reduziertes Risiko für die Entstehung eines Ov-Ca beobachtet haben. In einer großen englischen Kohortenstudie an etwa 45 000 Frauen mit 1 083 000 Beobachtungsjahren wurde eine signifikante Reduktion von Ov-Ca Fällen bei Frauen, die in ihrem Leben ein OK eingenommen hatten, festgestellt (RR 0.54, 95% KI 0.40-0.71) (1,2). Die Stärke des protektiven Effektes war von der Anwendungsdauer des OK abhängig. In absoluten Zahlen reduzierte sich durch die OK-Anwendung die standardisierte Erkrankungsrate von 24 auf 13/100 000 Frauenjahre. Der protektive Effekt scheint ab etwa 10 Jahren nach Absetzen des OK abzunehmen, ist aber für bis zu 20 Jahre (3) bzw. bis zu 30 Jahre (4,5) nachweisbar. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Studien, die bis zum Jahr 2008 publiziert wurden, konnte in vier Metaanalysen von Kohorten- und Fallkontrollstudien ein reduziertes Ov-Ca Risiko bei Anwendung von OK beobachtet werden. In der größten Metaanalyse (n=23 257 Fälle, n= 87 303 Kontrollen) aus 45 Studien betrug das RR 0.74 in 13 prospektiven Kohorten- und 0.69 in populationsbasierten Fallkontrollstudien sowie 0.81 in 13 Krankenhaus-basierten Fallkontrollstudien. (4)

In einer populationsbasierten Fallkontrollstudie wurde eine relative Risikoreduktion für die Entwicklung eines Ov-Ca von 5% pro Anwendungsjahr von OK errechnet. Diese Risikoreduktion wurde bereits nach einem Anwendungsjahr belegt (odds ratio (OR) 0.47, 95% KI 0.33-0.67). (5)

In einer finnischen Registerstudie mit 93 843 Levonorgestrel-IUD-Anwenderinnen und >1 Million Beobachtungsjahren zeigte sich ein signifikant reduziertes Risiko sowohl für Borderline-Tumore des Ovars (standardized incidence ratio [SIR] 0.76, 95% KI 0.57-0.99) als auch für invasive Ovariakarzinome (SIR 0.59, 95% KI 0.47-0.73). (6)

Evidenzbasiertes Statement 6.S37

Evidenzgrad 2-

Hormonelle Kontrazeptiva sind mit einer Risikoreduktion für die Entstehung eines Ovariakarzinoms assoziiert. Der risikoreduzierende Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig und ist bis zu 30 Jahre nach Absetzen des hormonellen Kontrazeptivums beobachtbar.

Literatur: Hannaford et al. 2007; 2010; Moorman et al. 2008; Beral et al. 2008; Lurie et al. 2008; Cibula et al. 2010

Literatur Kapitel 6.2

1. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
2. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010;340:c927.
3. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, Berchuck A, Schildkraut JM. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1059-69.
4. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer., Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls.
5. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Combined oral contraceptive use and epithelial ovarian cancer risk: time-related effects. *Epidemiology*. 2008;19(2):237-43.
6. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Impact of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on the cancer risk of the ovary and fallopian tube. *Acta Oncol*. 2016;55(11):1281-1284.
7. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):631-50.

6.3 Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf das Mammakarzinom Rezidivrisiko

Orale Kontrazeptiva werden von Frauen nach Abschluss der Ma-Ca Therapie in der klinischen Praxis angewandt. In einer französischen Umfrage unter GynäkologInnen gaben die Befragten an, bei 21% der betroffenen Frauen (prämenopausal, Menstruation nach Abschluss der adjuvanten Therapie, Kontrazeptionswunsch) hormonale Präparate inklusive OK zu verschreiben. (1) Randomisierte Studien zum Einfluss von OK auf das Rezidivrisiko nach Ma-Ca existieren nicht. Die onkologische Sicherheit OK bei Frauen nach Ma-Ca ist daher nicht belegt und ein erhöhtes Rezidivrisiko kann nicht ausgeschlossen werden. Auch eine Differenzierung des Risikos nach Hormonrezeptorstatus ist nicht durch Evidenz belegt.

In der englischen FSRH-Leitlinie, der US-amerikanischen NGC-8191-Leitlinie und der kanadischen SOGC-Guideline wird auf die Frage eines möglicherweise erhöhten Rezidivrisikos nach Ma-Ca nicht eingegangen. (2-4) (FSRH 2010; NGC 2005; Black et al. 2015). Die US-amerikanische Society of Family Planning empfiehlt zur Kontrazeption nach Ma-Ca die Kupferspirale als Methode der ersten Wahl (5). Eine Cochrane-Metaanalyse von 5 RCTs mit 543 Ma-Ca Patientinnen, bei denen synchron zur Tamoxifeneinnahme eine Levonorgestrelspirale oder keine Spirale (Kontrollgruppe) eingesetzt wurde, zeigte keine Erhöhung des Rezidivrisikos (6). Allerdings war die Fallzahl (18 Rezidivfälle) zu klein, um die Sicherheit der Levonorgestrel-Spirale bei Z.n. Ma-Ca zu belegen. In Zusammenschau der vorhandenen direkten und indirekten Evidenz ist die Sicherheit der Anwendung der Levonorgestrel-Spirale bei Z.n. Ma-Ca nicht ausreichend belegt.

Konsensbasiertes Statement 6.S38

Expertenkonsens

Ob hormonelle Kontrazeptiva das Rezidivrisiko bei Zustand nach Mammakarzinom erhöhen ist unklar. Ein erhöhtes Rezidivrisiko kann nicht ausgeschlossen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E53

Expertenkonsens

Hormonelle Kontrazeptiva sollten bei Frauen nach Mammakarzinom nicht angewandt werden, da ihre Sicherheit hinsichtlich des Rezidivrisikos nicht belegt ist.

Literatur Kapitel 6.3

1. Hamy AS, Abuellellah H, Hocini H, Coussy F, Gorins A, Serfaty D, Tournant B, Perret F, Bonfils S, Giacchetti S, Cuvier C, Espie M. Contraception after breast cancer: a retrospective review of the practice among French gynecologists in the 2000's. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(2):149-53.
2. Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W et al. Canadian Contraception Consensus. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):S1–S28
3. FSRH Clinical Guidance: Quick Starting Contraception (September 2010); <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidancequickstartingcontraception> (access date: 26-04-2017) Guideline #20121. *Contraception.* 2012;86(3):191-8.
4. US Department of Health and Human Services 2015. National Guideline Clearinghouse. Combined hormonal contraception. <https://www.guideline.gov/summaries/summary/36071> (access date 10-03-2017)
5. Patel A, Schwarz EB; Society of Family Planning. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP
6. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 9;(12):CD007245.

6.4 Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms

Der Einfluss der Einnahme von OK auf das Zervixkarzinomrisiko (Zervix-Ca Risiko) wurde in einer Reihe von Kohorten- und Fallkontrollstudien untersucht, die zum Teil kein erhöhtes Risiko und zu einem anderen Teil ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Zervix-Ca beobachtet haben. In einer großen englischen Kohortenstudie an etwa 45 000 Frauen mit 1 083 000 Beobachtungsjahren konnte keine signifikante Erhöhung von Zervix-Ca Fällen bei Frauen festgestellt werden, die in ihrem Leben ein OK eingenommen hatten (RR 1.33, 95% KI 0.92-1.94). (1,2) Allerdings wurde in der Subgruppe von Frauen mit >8 Jahren Anwendungsdauer ein erhöhtes Risiko festgestellt (RR 2.73, 95% KI 1.61-4.61). Eine Metaanalyse von 28 Beobachtungsstudien zeigte für

eine Anwendungsdauer von <5 Jahren, 5-9 Jahren und ≥ 10 Jahren jeweils ein RR für die Entstehung eines Zervix-Ca von 1.1 (95% KI 1.1-1.2), 1.6 (95% KI 1.4-1.7) und 2.2 (95% KI 1.9-2.4) gegenüber Nichtanwenderinnen von OK. (3) Das erhöhte Risiko war sowohl für in situ-Karzinome und invasive Karzinome als auch für Plattenepithel- und Adenokarzinome nachweisbar. Eine weitere Metaanalyse von 24 epidemiologischen Studien mit 16 573 Fällen und 35 509 Kontrollen errechnete für prävalente Anwenderinnen ein erhöhtes Zervix-Ca Risiko, das mit zunehmender Anwendungsdauer kontinuierlich anstieg (RR 1.9, 95% KI 1.7-2.1) für ≥ 5 Anwendungsjahre versus Nichtanwenderinnen) (4). Auch nach Stratifikation für eine Reihe von Faktoren wie HPV-Infektion, Anzahl der Sexualpartner oder Alter beim ersten Geschlechtsverkehr war der Gebrauch von OK mit einem signifikant erhöhten Zervix-Ca Risiko assoziiert. Das erhöhte Zervix-Ca Risiko war bis zu 10 Jahre nach Absetzen der OK nachweisbar. Für eine 10-jährige Anwendungsdauer zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr ergab sich in dieser Metaanalyse eine kumulative Erhöhung der Zervix-Ca Inzidenz bis zum 50. Lebensjahr von 3.8 auf 4.5/1000 Frauen. Die Rate von Zervix-Ca pro 100 000 Frauenjahre erhöhte sich durch die OK-Anwendung von 11 auf 15. (2) Der risikoerhöhende Effekt scheint bis 20 Jahre nach Absetzen der Pille nachweisbar zu sein (RR 4.6; 95% CI 1.5-15.6) (5).

Evidenzbasiertes Statement 6.S39

Evidenzgrad 2-

Kombinierte Kontrazeptiva sind mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms während der Einnahme und bis zu 20 Jahre nach Absetzen des kombinierten Kontrazeptivums assoziiert. Die Stärke des Effektes ist mit der Einnahmedauer assoziiert.

Literatur: Hannaford et al. 2007; 2010; Iversen 2017, Smith et al. 2003; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer 2007; Vessey & Painter 2006

Literatur Kapitel 6.4

1. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
2. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010;340:c927.
3. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9364):1159-67.

4. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer., Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-21.
5. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer*. 2006;95(3):385-9.

6.5 Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf die Inzidenz des Endometriumskarzinoms

Die Einnahme von OK ist in der Literatur einheitlich mit einem reduzierten Risiko für die Entstehung eines Endometriumcarcinoms (Endometrium-Ca) assoziiert. Obwohl keine Daten aus randomisierten Studien zu dieser Frage vorliegen, beschreiben zahlreiche prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien übereinstimmend einen risikoreduzierenden Effekt. Bereits 1997 konnte anhand von zehn Fallkontrollstudien ein von der Anwendungsdauer abhängiger risikoreduzierender Effekt nachgewiesen werden (RR 0,44; RR 0,33 und RR 0,28 für 4, 8 und 12 Einnahmejahre) (1). Zahlreiche neuere Studien bestätigen dieses Ergebnis. (3,4) Auch in der prospektiven EPIC-Studie an >300 000 OK-Anwenderinnen und Kontrollen konnte eine Risikoreduktion von über einem Drittel (HR 0,63) gezeigt werden, wobei die Langzeitanwendung der OK zu einer noch stärkeren Risikoreduktion führte (HR 0,58 für OK ≥ 10 Jahre versus ≤ 1 Jahr).

Der protektive Effekt der OK betrifft Endometrium-Ca und Ovarial-Ca, wobei der protektive Effekt bis 30 Jahre nach Absetzen der OK persistiert (4). Andere uterine Malignome wie Uterussarkome kommen bei Anwenderinnen von OK genauso häufig vor wie bei Nichtanwenderinnen.

Evidenzbasiertes Statement 6.S40

Evidenzgrad 2-

Hormonelle Kontrazeptiva sind mit einer Risikoreduktion für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms assoziiert. Die Stärke des Effektes ist von der Einnahmedauer abhängig.

Literatur: Schlesselman 1997; Gorenoi 2007; Dossus 2010; Gierisch 2013

Literatur Kapitel 6.5

1. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. Hum Reprod. 1997;12(9):1851-63.
2. Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women. GMS Health Technol Assess. 2007 Aug 10;3:Doc06.
3. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(11):1931-43.
4. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2015;16(9):1061-70.
5. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, Peeters PH, Dumeaux V, Redondo ML, Duell E, Sanchez-Cantalejo E, Arriola L, Chirlaque MD, Ardanaz E, Manjer J, Borgquist S, Lukanova A, Lundin E, Khaw KT, Wareham N, Key T, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Mouw T, Gallo V, Riboli E. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer. 2010;127(2):442-51.

6.6 Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf die Inzidenz des Kolonkarzinoms

Der Einfluss der Einnahme von OK auf das Colonkarzinomrisiko (Colon-Ca Risiko) wurde in einer Reihe von Kohorten- und Fallkontrollstudien untersucht und zeigte unterschiedliche Ergebnisse. So konnte in einer großen englischen Kohortenstudie an >46 000 Frauen mit 1 083 000 Beobachtungsjahren eine signifikante Reduktion von Colon-Ca Fällen bei Frauen festgestellt werden, die in ihrem Leben ein OK eingenommen hatten (RR 0.72, 95% KI 0.58-0.90] (1,2). In absoluten Zahlen reduzierte sich durch die OK-Anwendung die standardisierte Erkrankungsrate von 36 auf 26/100 000 Frauenjahre. Eine Metaanalyse von Fallkontroll- und Kohortenstudien (RR 0.81; 8 Fallkontrollstudien; RR 0.84; 4 Kohortenstudien) bestätigte dieses Ergebnis (3). Die Risikoreduktion war sowohl für Colon-Ca als auch für Rektumkarzinome nachweisbar und war nicht von der Einnahmedauer abhängig. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte in 5 von 13 Fallkontrollstudien eine Risikoreduktion (Tabelle 31) (4). Von 9 Kohortenstudien zeigten 3 eine Risikoreduktion (Tabelle 32). Die Metaanalyse sowohl aller Fallkontrollstudien (RR 0.82) als auch aller Kohortenstudien (RR 0.82) und die Metaanalyse aller 22 Studien (0.82; 95% CI 0.72-0.93) zeigten eine signifikante Risikoreduktion für Frauen nach Pilleinnahme.

Tabelle 31: Relatives Colorektalkarzinomrisiko in Fallkontrollstudien nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (4)

Die Abbildung aus der zitierten Arbeit darf aus Copyrightgründen mit fehlender bzw. nicht vorliegender Genehmigung bzw. Überlassung des Nutzungsrechtes nicht in diesem Dokument dargestellt werden (Stand: 1/2020, DGGG-Leitliniensekretariat Erlangen)

Tabelle 32: Relatives Colorektalkarzinomrisiko in Kohortenstudien nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (4)

Die Abbildung aus der zitierten Arbeit darf aus Copyrightgründen mit fehlender bzw. nicht vorliegender Genehmigung bzw. Überlassung des Nutzungsrechtes nicht in diesem Dokument dargestellt werden (Stand: 1/2020, DGGG-Leitliniensekretariat Erlangen)

Evidenzbasiertes Statement 6.S41**Evidenzgrad 2-**

Hormonelle Kontrazeptiva sind mit einer Risikoreduktion für die Entstehung eines Colonkarzinoms assoziiert.

Literatur: Cibula et al. 2010

Literatur Kapitel 6.6

1. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
2. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010;340:c927.
3. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001;84(5):722-7.
4. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):631-50.

II. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission 16
Abbildung 2: Vergleichende Effektivität LNG UPA zur Notfallkontrazeption (9) 118

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Koordinatoren.....	11
Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe.....	11
Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung weiterer Organisationen.....	11
Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:	13
Tabelle 5: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften usw.	15
Tabelle 6: Verwendete Abkürzungen	21
Tabelle 7: Graduierung der Evidenz nach SIGN (November 2011)	29
Tabelle 8: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)	30
Tabelle 9: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig).....	31
Tabelle 10: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung	32
Tabelle 11: Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf das VTE-Risiko (14, 15)	36
Tabelle 12: Relevanz verschiedener VTE-Risikofaktoren und Empfehlungen für die Verschreibung von Kontrazeptiva; adaptiert nach UKMEC (11)	38
Tabelle 13: Rate rezidivierender VTE unter Antikoagulation in Abhängigkeit von der Hormonexposition (43).....	48
Tabelle 14: Übersicht zur Fortführung von Kontrazeptiva während und nach einer.....	50
Antikoagulation wegen VTE	50
Tabelle 15: Altersabhängigkeit des Risikos für arterielle Thromboembolien (nach Tanis 2003).....	62
Tabelle 16: Absolutes Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt bei Frauen im Alter von 20-44 Jahren in Abhängigkeit zur Anwendung hormoneller Kontrazeptiva und Migränestatus (42).	71
Tabelle 17: Bewertung der Empfehlungen	73
Tabelle 20: Partialwirkungen von Gestagenen (Birkhäuser Gyn Endokrinologie, 2006/2007)	92
Tabelle 23: Diagnosekriterien eines PMDD: Vorhandensein von mindestens fünf Symptomen (davon mindestens ein psychisches Symptom in der Lutealphase).....	132
Tabelle 24: Diagnostische Kriterien der Anorexia nervosa nach ICD-10 und DSM-IV-TR	142
Tabelle 25: Diagnosekriterien depressiver Episoden nach ICD-10 (F32) Diagnosekriterien depressiver Episoden nach ICD-10 (F32)	147
Tabelle 26: Medikamente, die die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva reduzieren (1).....	162
Tabelle 27: Medikamente, die durch KOK beeinflusst werden (1,22,25,42).....	165
Tabelle 28: Empfehlungen zur kontrazeptiven Anwendung bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Medikamenten (1).....	166
Tabelle 29: Relatives Mammakarzinomrisiko nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (9).....	172
Tabelle 30: Relatives Mammakarzinomrisiko bei BRCA 1/2-Trägerinnen nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (9).....	173
Tabelle 31: Relatives Colorektalkarzinomrisiko in Fallkontrollstudien nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (4)	186
Tabelle 32: Relatives Colorektalkarzinomrisiko in Kohortenstudien nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva (4)	186

Erstveröffentlichung: 06/1998

Überarbeitung von: 08/2019

Nächste Überprüfung geplant: 07/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online