

CME-Fortbildung Kontrazeption bei Patientinnen in Problemsituationen

Autor:
Prof. Dr. med. Thomas Römer

Chefarzt der Frauenklinik
Evangelisches Klinikum Weyertal GmbH

Interessenskonflikte Herr Prof. Thomas Römer:
Aristo Pharma; Bayer Pharma AG; Besins Healthcare;
Exeltis Pharma; Gedeon Richter; Hexal AG;
Jenapharm GmbH; Mylan; Theramex

Gliederung

1. Einleitung
2. Entscheidungsgrundlage in der Praxis
3. Wahl der Applikationsform
4. Empfehlung und Leitlinien
5. Kontrazeption in allgemeinen Risikosituationen
 - 5.1 Alter der Patientin
 - 5.2 Adipositas
 - 5.3 Nikotinabusus
 - 5.4 Geplante Operationen oder Immobilisierung
6. Kontrazeption in internistischen Problemsituationen
 - 6.1 Hypertonus
 - 6.2 Diabetes mellitus
 - 6.3 Thrombembolierisiko
 - 6.4 Asthma bronchiale
 - 6.5 Cholelithiasis / Cholezystitis
 - 6.6 Lebertumoren
7. Kontrazeption in neurologischen Problemsituationen
 - 7.1 Migräne
 - 7.2 Epilepsie
 - 7.3 Depressionen
 - 7.4 Multiple Sklerose
8. Kontrazeption in dermatologischen Problemsituationen
 - 8.1 Androgenisierungserscheinungen
 - 8.2 Chloasma
 - 8.3 Psoriasis vulgaris
9. Zusammenfassung

1. Einleitung

In Deutschland stehen sehr viele Methoden zur Kontrazeption zur Verfügung. Überwiegend werden weiterhin Kontrazeptionsmethoden auf Hormonbasis, insbesondere kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) angewendet. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zeigte in einer Befragung von 2018, dass etwa 47 % der Frauen orale Kontrazeptiva in Altersscore von 18–49 Jahren anwenden, wobei der Trend seit 2011 hier rückläufig ist.¹⁰ Selten in Gebrauch ist der vaginalring. Eine untergeordnete Rolle spielt das transdermale kontrazeptive Pflaster. Ein zunehmender Trend ist bei Gestagenmonopräparaten zu sehen, wie Desogestrel- oder Drospirenonmono-Pillen. Depot-Injektionen, wie Depot-MPA, und auch subdermale Implantate mit Etenogestrel kommen in Deutschland relativ selten zum Einsatz. Bei der Anwendung intrauteriner Kontrazeptionsmethoden zeigt sich ein leichter Anstieg.¹⁰ Hier stehen neben den Kupferspiralen, die auch als Kupferkette oder Kupferball verfügbar sind, vier Levonorgestrel-Intrauterin-Systeme mit unterschiedlicher Dosierung und maximalen Anwendungszeiten zur Verfügung.

2. Individuelle Entscheidungsgrundlage in der Praxis

Bei der Wahl der Kontrazeptionsmethode, die ja doch oft über mehrere Jahre angewendet wird, sollte den Wünschen der Patientinnen zunächst im Vordergrund stehen. Insbesondere die Länge der gewünschten Verhütung ist gerade bei jungen Frauen entscheidend, da es relativ wenig sinnvoll ist eine Langzeitkontrazeptionsmethode, wie eine für 6 Jahre konzipierte Spirale anzuwenden, wenn die Patientin in 1–2 Jahren Kinderwunsch hat. Andererseits sind Langzeitkontrazeptionsmethoden durchaus bei jüngeren Frauen geeignet und werden zum Teil empfohlen. Diese Methoden, wie zum Beispiel Implantate oder Spiralen, haben den Vorteil einer patientenunabhängigen Anwendung, d. h. Einnahmefehler, die bei oraler Kontrazeption relativ häufig sind, können nicht auftreten. Hinzu kommt es, dass sich das Durchschnittsalter der Frauen bei der ersten Schwangerschaft heute noch weiter nach hinten verschoben hat. Auch gibt es die Situation, dass Patientinnen nach einer langjährigen Pillenanwendung oft beginnend mit dem 15./16. Lebensjahr nach 10 Jahren pillenmüde sind und alternative Methoden erfragen. Neben diesen Aspekten ist natürlich entscheidend, inwieweit Risikokonstellationen bei der Patientin vorliegen. Die medizinischen Aspekte müssen unbedingt berücksichtigt werden. Auf die Patientinnen, bei denen absolute und relative Kontraindikationen für die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptionsmethoden (KHK), aber auch anderen Kontrazeptionsmethoden bestehen, ist ein besonderes Augenmerk zu richten. Im Vordergrund steht besonders seit dem Rote-Hand-Brief von 2014 der Zusammenhang von KOK-Anwendung und venösen thrombembolischen Erkrankungen.⁵³ Hier werden in der Praxis in der Regel die entsprechenden Checklisten angewendet, die eine Risikokonstellation erkennen lassen und dann ggf. zu einer alternativen Kontrazeptionsmethode führen oder auch zu einem Gerinnungsscreening. Wird sich für eine hormonelle Kontrazeption entschieden, ist die zentrale Frage, ob ein Östrogen angewendet werden kann oder eine orale oder intrauterine Gestagenmonotherapie zu bevorzugen ist.^{6, 48, 49} Bei der Entscheidung für eine KHK sind auch zu berücksichtigen, welches Östrogen verwendet wird. Standard ist heute immer noch Ethinylestradiol, wobei zu den Präparaten mit Estradiol bzw. Estradiolvalerat inzwischen auch Studien vorliegen, die ein etwa gleiches thrombembolischen Risiko wie bei Anwendung eines KOK mit Ethinylestradiol/ Levonorgestrel zeigen.^{13, 19, 46} Eine weitere Möglichkeit stellt die Anwendung eines KOK mit Estetrol (E4) dar, wobei hier allerdings noch keine Daten zum VTE-Risiko vorliegen, sondern nur günstige, zu bewertende Surrogateparameter.³⁷ Zur Methodenauswahl in der Praxis kann ein Algorithmus hilfreich sein (Abb. 1).

Bei der Auswahl der Ethinylestradioldosis (20 oder 30 µg) sind auch einige spezielle Faktoren zu beachten (Tab 1).g

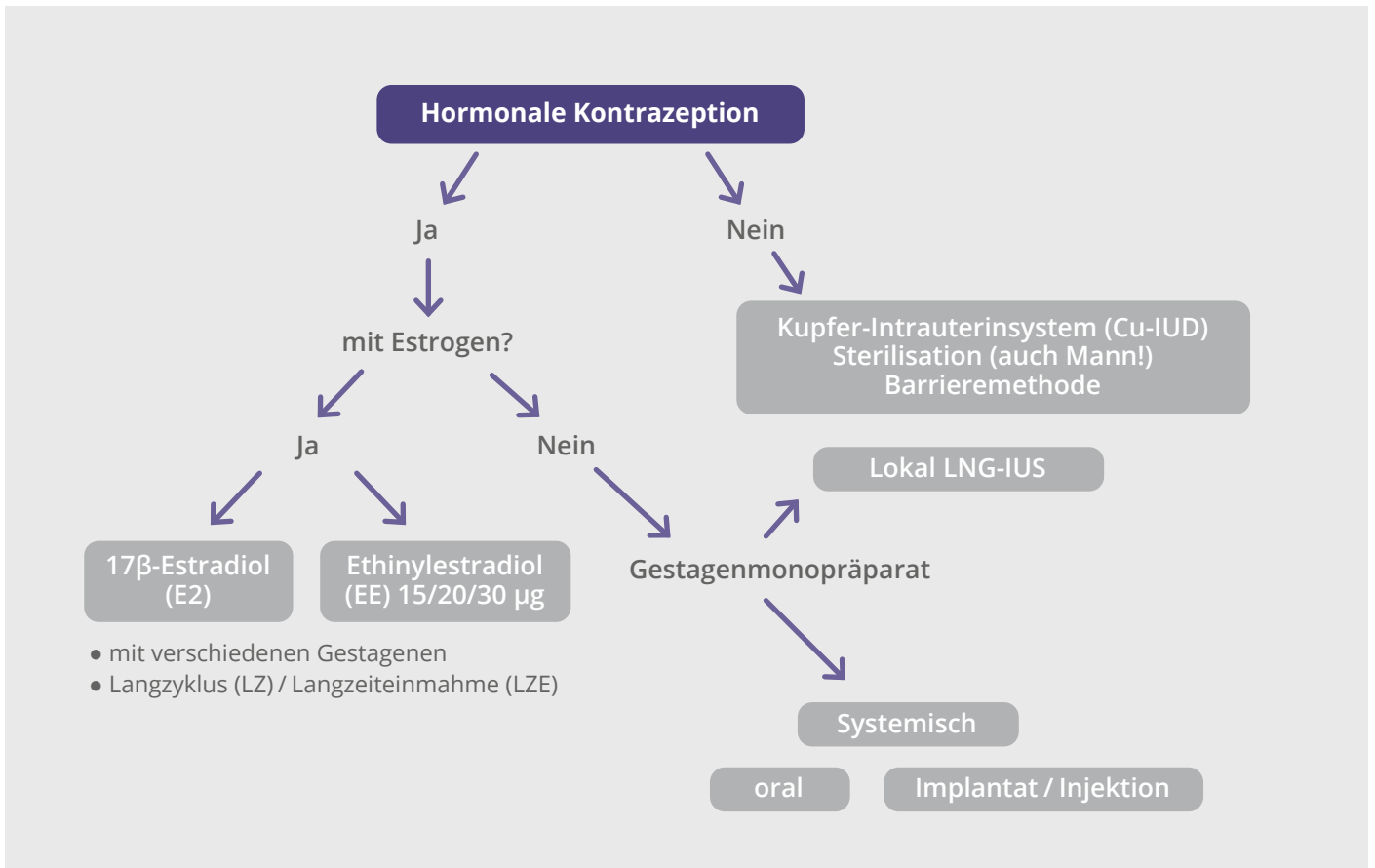


Abbildung 1: Möglichkeiten der Kontrazeption (Entscheidungsalgorithmus)⁴⁹

Tabelle 1: Wahl der Ethinylestradioldosierung aufgrund klinischer Symptome bzw. Faktoren

Faktoren / Symptom	< 30 µgEE	≥ 30 µgEE
Zyklus	regelmäßig	unregelmäßig
Haut	rein	Akne
Ovarialzysten	nein	ja
andere Medikamente	nein	ja
Relative VTE-Risikofaktoren	ja	nein
Raucherin	ja	nein
Zuverlässige Einnahme	ja	fraglich
Estrogenbedingte Nebenwirkungen (Ödeme, Brustspannen)	ja	nein

Wie schwierig die praktische Entscheidung sein kann, zeigt sich am Beispiel einer adipösen Patientin, die einerseits aufgrund des erhöhten thrombembolischen Risikos eine niedrigere Ethinylestradioldosierung anwenden sollte, andererseits aufgrund der zu erwartenden erhöhten Rate an Blutungsstörungen eine höhere Ethinylestradioldosierung benötigt.^{48,49} Insofern sind in Risikosituationen zunächst eine sehr sorgfältige Anamnese und dann eine klinische Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung aller Faktoren er-

forderlich. Neben dem kontrazeptiven Effekt, der natürlich im Vordergrund steht, sind auch Nebeneffekte zu beachten, wie die Reduktion von möglichen Blutungsstörungen, Dysmenorrhöen, sowie positive Effekte auf Androgenisierungserscheinungen, bis hin zum therapeutischen Einsatz von kombinierten oralen Kontrazeptiva im Langzyklus oder als Langzeiteinnahme, z.B. bei Endometriose oder dem PCO-Syndrom.^{6,16,63}

3. Wahl der Applikationsform von KHK

Neben der oralen Kontrazeption stehen auch KHK zur vaginalen oder transdermalen Applikation zur Verfügung. Der Vaginalring bietet in einigen Situationen durch die Applikationsform und relativ gleichmäßige Hormonspiegel mit einer noch niedrigeren täglichen Östrogendosierung von 15 µg Ethinylestradiol den Vorteil einer günstigeren Zyklusstabi-

lität. Beim Vaginalring und transdermalen kontrazeptivem Pflaster sind allerdings die gleichen Kontraindikationen bezüglich des thrombembolischen Risikos zu beachten, wie bei einem KOK.^{6,9,39} Die unterschiedlichen Applikationsformen von KHK haben verschiedene Vor- und Nachteile (Tab 2).

Tabelle 2: Vergleich der Applikationswege von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK)





	KOK	kontrazeptives Pflaster	Vaginalring
EE ₂ Dosis	20–50 µg	50 µg	15 µg
EE ₂ Verläufe	Spitzen nach Applikation	relativ hoch	kontinuierlich niedrig
Gestagen	Verschiedene Varianten	Norelgestromin (Metabolit von Norgestimat)	Etonogestrel (Metabolit von Desogestrel)
Compliance	stark anwenderabhängig	sehr gut	sehr gut
Zyklusstabilität	von EE ₂ Dosis und Gestagentyp abhängig	gut	sehr gut

4. Empfehlungen und Leitlinien für die Auswahl der kontrazeptiver Methoden

Seit 2019 gibt es in Deutschland eine S3-Leitlinie zur hormonellen Empfängnisverhütung, die für die wichtigsten Situationen eine Empfehlung zur Anwendung verschiedener Kontrazeptionsmethoden gibt.⁶ Ein Hauptfokus ist hier auf das thrombembolische Risiko gerichtet. 2015 erschien die letzte WHO-Empfehlung für die Anwendung verschiedener Kontrazeptionsmethoden in bestimmten Situationen, wobei hier in vier Kategorien unterschieden wird.³⁹ Dies stellt eine sinnvolle und forensisch sichere Dokumentationsgrundlage in der Praxis dar (Tab. 3).

Bei einigen speziellen Risikosituationen, die nicht eindeutig in den WHO-Empfehlungen abgebildet werden und auch in der Leitlinie nicht dargestellt werden, bedarf es einer individuellen Entscheidung. Hier sind auch ggf. interdisziplinäre Konsile erforderlich. Umfangreiche Übersichten zur Kontrazeption bei speziellen Erkrankungen finden sich in den Lehrbüchern von Römer⁴⁸ und Ludwig.³¹

Tabelle 3: WHO-Kategorien und klinische Beurteilung in den WHO-Empfehlungen zur Kontrazeption³⁹

Klassifikation der WHO-Empfehlungen	
Kategorie	Klinische Beurteilung
1 	unbeschränkte Anwendung der Methode
2 	Nutzen > Risiko
3 	Nutzen > Risiko <ul style="list-style-type: none"> • Aus Patientenwunsch Anwendung möglich wenn: <ul style="list-style-type: none"> • Risiken nach ausführlicher Aufklärung verstanden und akzeptiert • Alternative nicht möglich • Sorgfältige Überwachung notwendig
4 	keine Anwendung der Methode aufgrund zu hoher Gesundheitsrisiken (Kontraindikation)

5. Kontrazeption in allgemeinen Risikosituationen

5.1 Alter der Patientin

Bei einer Patientin ohne eine weitere Erkrankung stellt das Alter keine Kontraindikation für die Anwendung von KHK dar. Allerdings sind weitere Risikofaktoren zu erfassen, die dann Berücksichtigung finden müssen. Auch in den WHO-Leitlinien wird für die KHK-Anwendung bei Patientinnen über 40 Jahren eine 2 vergeben, d.h. der Nutzen ist größer als das Risiko.³⁹ In der Praxis sollten aber insbesondere in dieser Altersgruppe die Risikofaktoren, die dann häufiger auftreten,

wie z. B. Hypertonus und Adipositas, immer wieder überprüft werden. Auch bei Adoleszenten bestehen prinzipiell keine Kontraindikationen für alle Kontrazeptionsmethoden.⁵¹ Eine Ausnahme stellt Depot-MPA dar, das aufgrund seiner nachgewiesenen negativen Effekte auf den Knochen, in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden sollte.^{6, 51}

5.2 Adipositas

Eine Adipositas liegt bei einem Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m² vor. Es sollte dann allerdings weiter differenziert werden, ob eine Adipositas Grad 2 (BMI über 35) oder Grad 3 (BMI über 40) vorliegt. In den relevanten Altersgruppen für die Kontrazeption betrifft eine Adipositas bei 18- bis 29-Jährigen 10 % der Patientinnen, bei 30-bis 40-Jährigen sogar 17 %.⁵⁶ Bei adipösen Patientinnen sind folgende Besonderheiten in der Praxis relevant: 1. Ängste vor einer weiteren Gewichtszunahme, 2. das durch die Adipositas und weitere Risikofaktoren bedingte erhöhte venöse Thrombembolierisiko, 3. spezielle Nebenwirkungen von Kontrazeptionsmethoden bei adipösen Patientinnen und 4. eine mögliche verminderte Sicherheit einzelner Kontrazeptionsmethoden bei einer höhergradigen Adipositas.^{15, 40, 50} Das Problem der Gewichtszunahme trifft für die meisten hormonellen Kontrazeptiva nicht zu, lediglich bei Depot-MPA ist mit einer Gewichtszunahme zu rechnen.^{8, 12, 30} In den WHO-Leitlinien wird nicht zwischen den einzelnen Grade der Adipositas differenziert, so dass bei der Adipositas generell eine WHO-Kategorie 2 (Nutzen>Risiko) für KHK angegeben wird.³⁹ Allerdings kommen bei adipösen Patientinnen oft weitere Risikofaktoren hinzu, die beachtet werden müssen. So wird in der Checkliste des Rote-Hand-Briefes, wenn ein weiterer Risikofaktor hinzukommt, beispielsweise ein Alter über 35 Jahre, bei einem BMI über 30 kg/m² eine KOK-Anwendung nicht empfohlen.^{9, 53} Bei adipösen Patientinnen ist bei einer KOK-Anwendung das Thromboserisiko im Vergleich zu normgewichtigen Patientinnen um den Faktor 10 erhöht.⁴⁴ Bei höhergradigen Adipositas wird das Risiko sogar noch höher bewertet (Faktor 24).²¹ Somit spielen alternative Methoden hier

eine Rolle. Unter der Anwendung von Gestagenmonotherapien ist jedoch besonders bei adipösen Frauen häufiger mit Zusatzblutungen zu rechnen ist.^{12, 52} Des Weiteren wird eine verminderte Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva bei einer Adipositas Grad 2 und 3 diskutiert. Hier gibt es sowohl Veränderungen in der Absorption, Metabolisierung als auch Elimination der KOK.⁵⁰ Auch wenn die Daten in der Literatur kontrovers sind, ist zumindest bei einer Adipositas Grad 2 und 3 ein geringer Wirkverlust nicht auszuschließen.^{6, 45} So werden zum Beispiel die Plasmaspiegel von Levonorgestrel später erreicht, so dass ggf. initial hier zusätzliche Barriere-Methoden zu empfehlen sind.^{45, 50} Definitiv gibt es eine eingeschränkte Sicherheit beim transdermalen kontrazeptiven Pflaster. Dieses sollte bei einem Gewicht über 90 kg nicht angewendet werden.^{6, 65} In den deutschen Leitlinien wird daher für Patientinnen mit einer Adipositas Grad 2 und 3 die Anwendung intrauteriner Kontrazeptionsmethoden, insbesondere eines LNG-IUS 52 mg, empfohlen.⁶ Die spezifischen Vor- und Nachteile der Kontrazeptionsmethode bei Adipositas müssen beachtet werden (Tab. 4).⁵⁰

Tabelle 4: Kontrazeptionsmethoden bei Adipositas – Spezifische Vor- und Nachteile⁵⁰

	Risiko für venöse Thrombembolien	Gewichtszunahme	Kontrazeptive Sicherheit (Effektivität)	Günstige Blutungsprofile	Einschränkungen nach Bariatrischen Operationen (Malabsorptionsoperationen)
KOK	höher	nicht bekannt	+	++	ja
Vaginalring	höher	nicht bekannt	++	+++	nein
Transdermales Pflaster	höher	nicht bekannt	++	++	nein
POP (Gestagenmono)	niedrig	nein	+	+	ja
Gestagenimplantat	niedrig	nein	+	+	nein
Depot-MPA	etwas höher	ja	++	++	nein
Levonorgestrel-IUD	nein	nein	+++	+++	nein
Kupfer-IUD	nein	nein	+++	+	nein

Abbildung 4: Kontrazeptionsmethoden bei Adipositas – Spezifische Vor- und Nachteile⁵⁰

5.3 Nikotinabusus

Rauchen ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Thrombembolien, wobei der Effekt sich mit der Anwendung von KOK weiter erhöht. Das relative Risiko für Thrombembolien beträgt bei KOK-Anwendung bei 1–10 Zigaretten täglich 1,3 und steigt mehr als 20 Zigaretten täglich auf 1,9.²⁸ Somit bestehen entsprechend der WHO-Empfehlung und auch der S3-Leitlinie bei Patientinnen bei einem Alter über 35 Jahren und mehr als 15 Zigaretten/die eine absolute Kontraindikation für die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva.^{6,39} Für die Gestagenmonotherapie und intrauterinen Kontrazeption bestehen hier keine Einschränkungen.^{6,39,52} Der Risikofaktor Rauchen ist daher auch bei den jährlichen Konsultationen zu erfassen und zu dokumentie-

ren, auch wenn in der gängigen Praxis uns bekannt ist, dass wir uns hier nicht immer auf wahrheitsgemäße Angaben der Patientinnen verlassen können. Vor einer Verschreibung der kombinierten hormonellen Kontrazeptiva bei Patientinnen über 35 Jahren und der Angabe von mehr als 15 Zigaretten pro Tag ist dringend zu warnen.⁴⁹ Auch eine mögliche Aufklärung mit Unterschrift der Patientin bietet in dieser Situation keine juristische Sicherheit, wenn dann eine Thrombembolie eintritt. Für die Anwendung von E-Zigaretten gibt es aktuell keine relevanten Daten, wobei dies vermutlich bezüglich des VTE-Risikos etwas günstiger einzuschätzen ist.⁴⁷

5.4 Geplante Operationen oder Immobilisierung

Bei Immobilisierungen besteht ein erhöhtes Thromboserisiko. Dies betrifft insbesondere größere Operationen. Nach den meisten gynäkologischen Operationen, die heute weitgehend endoskopisch oder vaginal durchgeführt werden, erfolgt eine frühzeitige Mobilisierung. Deshalb ist ein Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht zwingend notwendig.⁴⁹ Auf eine entsprechende leitliniengerechte Thromboseprophylaxe ist zu achten. Bei ausgedehnteren Operationen im orthopädischen Bereich mit längerer Immobilisierung sollte das Absetzen der KOK besser 4–6 Wochen vorher und eine erneute Verordnung erst 2 Wochen nach der

vollständigen Mobilisation erfolgen.^{6,39} Für die Gestagenmonotherapien und intrauterinen Spiralen bestehen keine Kontraindikationen.⁶ Beim Absetzen von KOK sollte immer erwogen werden, dass dann ein späterer Neubeginn wieder mit einem erhöhten thrombembolischen Risiko einhergeht, so dass ein tatsächliches Absetzen wirklich nur für große geplante Operationen mit längerer Immobilisation in Betracht gezogen werden sollte. Bei schweren Covid-Infektionen mit Hospitalisierung empfiehlt die WHO ebenfalls ein Absetzen der KOK. In allen Fällen von Covid-Infektionen ist dies nicht erforderlich.⁶²

6. Kontrazeption in internistischen Problemsituationen

6.1 Hypertonus

Ein Hypertonus stellt eine relative bzw. absolute Kontraindikation für kombinierte orale Kontrazeptiva dar.^{6,39,49} Selbst bei einem adäquat behandelten Hypertonus besteht eine relative Kontraindikation (WHO 3).³⁹ Für Gestagene bestehen keine Einschränkungen. Liegt ein Hypertonus mit Werten von 160/100 mmHg vor, besteht für KHK eine Kontraindikation. Die Messung des Blutdrucks gehört zum Standard bei jeder Konsultation und sollte regelmäßig durchgeführt werden. Bei Risikopatientinnen ist dies auch nach der Ersteinstellung einer Kontrolle nach 3 Monaten und dann im

weiteren Verlauf alle 6 Monate zu empfehlen. Sollte bei einem medikamentös gut eingestellten Hypertonus die Entscheidung zur Anwendung von KOK gestellt werden, sind möglichst niedrig dosierte Ethinylestradioldosen oder auch alternativ mit Estradiolpräparaten zu bevorzugen, wenn keine Gestagenmonotherapie angewendet werden kann. Bestehen neben dem Hypertonus noch weitere Risikofaktoren, wie Adipositas oder Rauchen, sollte auf KOK gänzlich verzichtet werden. Bei einem leichten Hypertonus zeigte die Drospirennonmono-Pille günstige Effekte.⁴³

6.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist prinzipiell keine Kontraindikation für die Anwendung von KOK, solange keine vaskulären Folgeerkrankungen vorliegen.^{29,48,64} Allerdings sollten KOK mit androgener Restwirkung oder Depotgestagene möglichst zurückhaltend angewendet werden.⁴⁸ Wenn vaskuläre Folge-

erkrankungen, wie Retino-, Neuro- oder Nephropathie vorliegen, besteht eine Kontraindikation für KOK.^{6,39} Auch wenn der Diabetes mellitus länger als 20 Jahre besteht, ist von mikrovaskulären Schäden auszugehen und KOK sind kontraindiziert.³⁹ Keine Einschränkungen bestehen bei den Anwendungen von Gestagenen, ausgenommen von Depot-MPA, oder intrauteriner Kontrazeptionsmethoden.

6.3 Thrombembolierisiko

Der Hauptfokus in den letzten Jahren richtet sich insbesondere auf das venöse thrombembolische Risiko (VTE). Hier ergeben sich aus dem Rote-Hand-Brief seit 2014 neue Ergänzungen im Jahre 2018 und 2021.^{9,53,67} Unterschiedliche Risiken bestehen bei der Anwendung von Ethinylestradiol-haltigen Präparaten in Abhängigkeit vom Gestagen.¹⁴ Als Goldstandard, allerdings auch mit einer Risikoerhö-

gegenüber nichtschwangeren Nichtanwenderinnen einhergehend, gelten hier die KOK mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel. Für die Östradiolpräparate wurden in 2 Studien in den letzten Jahren gezeigt.^{19,46} dass hier das venöse thrombembolische Risiko in etwa so hoch ist, wie bei den Ethinylestradiol/Levonorgestrel-Präparaten (Tab. 5).⁶⁷

Tabelle 5: VTE-Risiko von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK)⁶⁷

Gestagen	Relatives Risiko (im Vergleich zu Levonorgestrel)	Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	—	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat / Norethisteron	1,0	5–7
Levonorgestrel im Langzyklus	1,4	5–15
Dienogest	1,6	8–11
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinonacetat / Nomegestrolacetat (E2)	Noch zu bestätigen ¹	Noch zu bestätigen ¹

E2 Estradiol, **1** Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden weitere Studien durchgeführt.⁶⁷

Die geschätzte VTE-Inzidenz pro 10.000 Frauen/Anwenderinnen bei nichtschwangeren Nichtanwenderinnen liegt bei 2, bei EE/LNG, bei 5–7, bei EE/Dienogest bei 8–11 sowie bei EE mit Gestoden oder Desogestrel und Drospirenon bei 9–12.^{9,53,67} Es ist daher eine sorgfältige Erfassung aller Risikofaktoren mit Hilfe der Checklisten erforderlich. Im Falle einer auffälligen Familien- oder Eigenanamnese kann eine relative oder absolute Kontraindikation bestehen. Ist jedoch eine Indikation zur Anwendung von KOK gegeben, muss hier eine entsprechende Gerinnungsuntersuchung veranlasst werden. Ein generelles Gerinnungsscreening vor einer KOK-Verordnung ist in Deutschland nicht üblich und erforderlich. Das Risiko für thrombembolische Ereignisse ist am höchsten im 1. Jahr der Anwendung, verschwindet aber nicht komplett.^{6,53} Die häufigsten Risikofaktoren in der Praxis sind neben dem Nikotinabusus nicht selten Faktor-V-Leiden-Mutationen. Hier ist es sehr wichtig, ob es sich um eine heterozygote oder homozygote Mutation handelt, da davon auch das weitere Risiko abhängt.^{23,48} Die Kontraindikationen bezüglich des VTE-Risikos gelten auch für den

Vaginalring und das transdermale kontrazeptive Pflaster.^{6,39} Auch Depotgestagene sind hier zurückhaltend anzuwenden.⁶ Auch bei einem auffälligen Thrombophilie-Screening ist die Anwendung von oralen Gestagenmonopräparaten und intrauterinen Kontrazeptionsmethoden entsprechend der Leitlinien- und WHO-Empfehlungen möglich.^{6,39,43,48} Wird bei den Patientinnen noch eine Antikoagulantien-Dauertherapie nach einer durchgemachten Thrombembolie angewendet, ist die Anwendung von KOK zwar möglich, da insbesondere bei der Anwendung von Cumarinen eine sichere Kontrazeption unbedingt notwendig ist.^{6,35} Allerdings ist nach Beendigung der Antikoagulation bei diesen Patientinnen mit Risikofaktoren eine Umstellung auf ein Gestagenmonopräparat oder eine intrauterine Kontrazeption notwendig.⁶ Insofern ist stets zu prüfen, ob nicht primär eine Gestagenmonotherapie (CAVE: Erhöhte Blutungsneigung!) oder ein Intrauterinsystem zur Kontrazeption in dieser Situation angewendet werden sollte.^{6,35}

6.4 Asthma bronchiale

Vom Asthma bronchiale sind etwa 5 % der Bevölkerung betroffen.⁴⁸ Zusammenhänge zwischen der Einnahme von KOK wurden in den meisten Studien nicht gefunden. Es wurde allerdings gezeigt, dass unabhängig von der Parität durch die Anwendung von KOK das Risiko von Asthmaanfällen sogar

um 7 % pro Jahr sank.²⁴ Somit stellt das Asthma bronchiale keine Einschränkungen für die Anwendung von KOK oder anderen Kontrazeptionsmethoden dar.⁴⁸ Eine aktuelle Kohorten-Studie bestätigt den günstigen Effekt KOK, allerdings nicht für POP.⁴¹

6.5 Cholelithiasis / Cholezystitis

Es konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass das Risiko für eine Cholelithiasis durch die KOK-Anwendung gering erhöht wird.⁴⁸ Der Effekt hängt im Wesentlichen von der Estrogendosierung ab. Mit der Reduktion der Estrogendosis wird das Risiko gesenkt.²⁶ Dies betrifft insbesondere Ethiny-

lestradiolpräparate. Weitere Risikofaktoren, wie Adipositas, spielen hier auch eine Rolle. Bei Frauen mit einer Cholelithiasis sind KOK relativ kontraindiziert.²⁶ Auch bei einer positiven Anamnese einer Cholelithiasis sind Gestagenmonopräparate oder Spiralen zu bevorzugen.^{26,48}

6.6 Lebertumoren

Bei Lebertumoren ist zwischen benignen Hämangiomen und Adenomen und fokaler nodulärer Hyperplasie (FNH) zu unterscheiden, sowie zwischen malignen Tumoren.^{25,34} Unter der Einnahme von KOK können Hämangiome bei Adolescenten entstehen. Auch die FNH kann sich unter langjähriger Anwendung bilden. Dabei besteht eine positive Korrelation zu Ethinylestradioldosen. Allerdings zeigen neuere Studien, dass bei Frauen mit fokaler nodulärer Hyperplasie durch die

Anwendung niedrig dosierter KOK es zu keiner Veränderung kommt.^{6,36,48} Während bei allen anderen Tumoren die kombinierten oralen Kontrazeptiva absolut kontraindiziert sind, können Frauen mit fokaler nodulärer Hyperplasie niedrig dosierte Pillen mit 20 µg Ethinylestradiol oder auch Estradiol-KOK anwenden.^{6,36} Sollte allerdings die FNH unter der Anwendung eines KOK auftreten, sollte hier eine Gestagenmonotherapie bevorzugt werden.⁴⁸

7. Kontrazeption in neurologischen Problemsituationen

7.1 Migräne

Die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen mit 18 % dreimal so hoch wie bei Männern.^{33,48} Hier besteht bezüglich der Kontrazeptionsauswahl eine hohe Spannweite. Während einerseits bei zyklusabhängigen Kopfschmerzen ein Langzyklus oder eine Langzeiteinnahme eines KOK oder eine Gestagenmonotherapie zu einer Verbesserung der Situation führen¹, stellt eine Migräne mit Aura eine absolute Kontraindikation für KHK dar.⁶ Sollten unter der Einnahme von KHK Kopfschmerzen oder Migräne neu auftreten, sind die Ursachen immer abzuklären.^{6,48} Bei der Migräne ist es sehr wichtig zu unterscheiden, ob eine Migräne mit oder ohne

Aura vorliegt.⁶⁰ Hier ist ggf. ein neurologisches Konsil erforderlich. Bei Migräne mit Aura sind alle KHK absolut kontraindiziert, da das Apoplexrisiko durch die Anwendung von KOK die Migräne stark ansteigen würde.¹¹ Bei einer Migräne ohne Aura bei Patientinnen unter 35 Jahren sind KOK anwendbar.^{6,39} Hier kann auch eine kontinuierliche Anwendung sinnvoll sein, wenn die Migräneschübe menstruationsgetriggert sind.^{1,48}

7.2 Epilepsie

Prinzipiell stellt eine Epilepsie keine Kontraindikation für die Anwendung von oralen Kontrazeptiva dar (WHO-Kategorie 1). Die Anwendung von KOK zeigte keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Epilepsie noch auf die Anfallsfrequenz.^{7,57,61} Problematisch sind eher die Interaktionen mit Antiepileptika. Die Einflüsse von Antiepileptika auf die Enzyminduktion sind zu beachten (Tab. 6).

Auch eine Langzeiteinnahme von KOK kann die Epilepsieanfälle reduzieren.¹⁸ Bestehen ausgeprägte Interaktionen der Antiepileptika, wird die Anwendung von intrauterinen

Kontrazeptionsmethoden in den Leitlinien empfohlen.⁶ Um mögliche Interaktionen zu vermeiden, ist generell eine zeitlich versetzte Einnahme von Antiepileptika und KOK empfehlenswert, wobei dies nicht immer die kontrazeptive Sicherheit garantiert.^{48,61} Die in den Fachinformationen, jeweils von Antiepileptika und Kontrazeptiva gegebenen Hinweis sollten in allen diesen Fällen unbedingt beachtet werden.^{6,48}

Tabelle 6: Antiepileptika und ihr Einfluss auf Enzyminduktion und kontrazeptive Sicherheit

Enzym-Induktion	Wirkstoff	Kontrazeptive Sicherheit
ausgeprägt	Barbiturate, Carbamazepin, Felbamat, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Clonazepam, Topiramat	nicht gewährleistet
gering	Ethosuximid und bestimmte Benzodiazepine	abgeschwächt
	Lamotrigin (LTG) – Dosis muss erhöht werden. EE induziert Metabolisierung von LTG. LTG induziert Metabolisierung von LNG.	
keine	Valproinsäure, Gabapentin, Levetiracetam, Tiagabin, Vigabatrin, Zonisamid und Pregabalin	voll gewährleistet

E2: Estradiol, 1Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden weitere Studien durchgeführt.⁴⁹

7.3 Depressionen

Stimmungsveränderungen und Depressionen sind allgemein bekannte Nebenwirkungen bei der Anwendung von KOK.⁶ Dies ist seit langem bekannt und wurde noch einmal untermauert durch einen Rote-Hand-Brief 2019.⁵⁴ Dieser wurde aufgrund der dänischen Registerstudien erforderlich, in denen sowohl zunächst eine häufige Anwendung von Antidepressiva bei jungen KOK-Anwenderinnen gefunden wurde⁵⁸, als auch ein gering erhöhtes Risiko für Suizidversuche bei Beginn mit hormonellen Kontrazeptiva in der Altersgruppe zwischen 15 und 19 Jahren.⁵⁹ Hierfür gibt es natürlich eine Vielzahl von anderen Gründen in dieser speziellen Altersgruppe. Somit kommen auch der Rote-Hand-Brief und die Europäische Arzneimittelagentur zu der Schlussfolgerung, dass kein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen KOK-Anwendung und Suizidrisiken besteht.⁵⁴ Diese Nebenwirkungen sind allerdings seit langem bekannt, so dass auch

in der zum gleichen Zeitpunkt erschienenen S3-Leitlinien „Hormonelle Empfängnisverhütung“ bezüglich dieser Thematik nichts geändert wurde.⁶ Hier wird darauf hingewiesen, dass Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, über das mögliche Auftreten von Stimmungsschwankungen aufgeklärt werden müssen.⁶ Eine KOK-Anwendung führt auch nicht zu einer Verschlechterung präexistenter Depressionen.⁶ Einige Studien, gerade auch bei Adoleszenten, weisen sogar auf eine Besserung der Depressionen hin, insbesondere wenn die KOK kontinuierlich bei einer menstruationsgetriggerten Symptomatik angewendet wird.^{4,38}

Ein Zusammenhang besteht natürlich auch bei Gestagenmonotherapien und in sehr seltenen Fällen auch bei der Anwendung einer Gestagenspirale.^{6,32}

7.4 Multiple Sklerose

Die multiple Sklerose ist eine der häufigsten autoimmunentzündlichen Erkrankungen des ZNS. Bei Frauen ist die Erkrankung doppelt so häufig.⁴⁸ Auch die Exazerbation wird hormonell gesteuert und es kann abhängig von der Menstruation sein.⁶⁶ In allen Studien konnte einheitlich gezeigt werden, dass Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva ein deutlich niedrigeres Erkrankungsrisiko haben.^{3,5} Die Inzidenz sinkt somit um 40 %.³ Dabei wird diskutiert, dass die Risikoverminderung auch mit einer Verlegung der ersten Symptome in ein höheres Lebensalter verbunden ist.²⁰

Es konnte auch bei Risikopatientinnen für eine Multiple Sklerose durch KOK-Anwendung eine Verzögerung des Auftretens der ersten Symptome erreicht werden.² Wenn die Schübe durch die Menstruation getriggert sind, ist auch die Langzeiteinnahme von KOK oder Gestagenen zu bevorzugen, um zyklische Hormonschwankungen zu vermeiden.^{48,66} Bei Frauen mit Multipler Sklerose, die krankheitsbedingt mit einer längeren Immobilisation einhergeht, sollten KOK vermieden werden.²²

8. Kontrazeption in dermatologischen Risikosituationen

8.1 Androgenisierungserscheinungen

Bei Androgenisierungserscheinungen, wie Akne als auch der Hirsutismus, besteht bei den meist jungen Patientinnen oft ein hoher Leidensdruck. Es konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass neben einer lokalen Akne-Therapie KOK, sowohl zyklisch als auch als kontinuierlich angewendet, einen therapeutischen Effekt haben.⁶ Dies konnte auch in einer Cochrane-Analyse belegt werden.⁵ Hier sind KOK von Vorteil, da einerseits das Ethinylestradiol die SHBG-Synthese induziert und dies zu einer verstärkten Bindung des freien Testosterons führt. Es sollen bevorzugt Gestage-

ne mit antiandrogener Partialwirkung, wie CMA, Dienogest, Drospirenon oder Cyproteronacetat eingesetzt werden. In diesen Situationen sind die KOK auch bevorzugt als Langzeiteinnahme anzuwenden. Sowohl in den Cochrane-Analysen als auch in den Leitlinien wird auf den positiven Effekt dieser Kombination hingewiesen.^{5,6,48} Sollten für KOK Kontraindikationen bestehen, wäre bei der Anwendung von Gestagenmonopräparaten Drospirenon mit seiner antiandrogenen Wirkung den Desogestrelmonopräparaten vorzuziehen.^{43,52}

8.2 Chloasma

Die Entstehung eines Chloasma mit den symmetrischen, oft scharf begrenzten, gelblich bräunlichen Flecken beruht auf einer verstärkten Melanozytenaktivität bei genetischer Disposition.¹⁷ Das Chloasma gehört zu den häufigsten Hautveränderungen unter der Einnahme von KOK mit einer Prävalenz bis zu 25%.⁴² Das Risiko kann durch die Anwendung von KOK um das achtfache erhöht werden.¹⁷ Das Chloasma entwickelt sich meist am Anfang der KOK-Einnahme und bildet sich erst nach Absetzen langsam zurück. Eine Estro-

genanwendung sollte beim Chloasma möglichst vermieden werden.^{17,27,48} Wenn jedoch eine Indikation besteht sollte nur KOK mit Ethinylestradiol niedrig dosiert angewendet werden. KOK sollten dann bei intensiver Sonneneinstrahlung erst am Abend eingenommen werden, um möglichst in der Nacht die höchsten Steroidspiegel zu erreichen.²⁷ Estrogenfreie Kontrazeptionsmethoden sind allerdings stets zu bevorzugen.⁴⁸

8.3 Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist eine der häufigsten Hauterkrankungen mit einer Prävalenz bis zu 3% und einer erhöhten Inzidenz bei Raucherinnen. Es konnte gezeigt werden, dass kombinierte orale Kontrazeptiva keinen Einfluss auf die Psoriasis hatten.^{48,55} In Einzelfällen wurden sogar durch Gestagene eine Verbesserung der Erkrankung berichtet. Wenn die Psoriasischübe zyklusabhängig auftreten, ist die Anwen-

dung der KOK oder Gestagenmono als Langzeiteinnahme zu bevorzugen.⁴⁸ Oft wird die durch Psoriasis therapeutika mitverursachte Menorrhagie hiermit gut behandelt.⁵⁵ Eine sichere Kontrazeption ist bei der Anwendung von einigen Psoriasis therapien erforderlich.⁵⁵

9. Zusammenfassung

In Risikosituationen ist eine besonders sorgfältige Erfassung von weiteren Risikofaktoren notwendig. Interdisziplinäre Konsultationen können insbesondere bei selteneren Erkrankungen die Entscheidungsfindung erleichtern. Es ist allerdings zu beachten, dass gerade in Risikosituationen eine sichere Verhütung notwendig ist, da eine unerwünschte Schwangerschaft bei diesen Patientinnen auch mit erhöhtem Risiko für weitere gesundheitliche Folgen einhergehen kann. Eine sorgfältige Anamnese und Abfragen von weiteren Risikofaktoren und entsprechende der Lebensumstände der Patientin ist wichtig. Kontrazeptionsberatung sowohl bei allgemeinen, internistischen, neurologischen und dermatologischen Risikosituationen ist eine anspruchsvolle Aufgabe und erfordert unser besonderes Augenmerk in der gynäkologischen Praxis.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Römer
Chefarzt der Frauenklinik
Evangelisches Klinikum Weyertal GmbH
Weyertal 76
50931 Köln
Telefon: 0221/479-5300
Fax: 0221/479-5304

Literatur

1. Ahrendt HJ, Kleinschmidt S, Kropf S et al. Präventive Wirkung hormoneller Kontrazeptiva bei menstrueller Migräne. *Frauenarzt*. 2007;48:1186–92.
2. Alonso A et al. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62:1362–5.
3. Alonso A, Clark CJ. Oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis: a review of the epidemiologic evidence. *J Neurol Sci*. 2009;286:73–7.
4. Amarasekera S, Catalao R, Molyneaux E et al. Hormonal Contraceptive Use and Risk of Attempted and Completed Suicide: a Systematic Review and Narrative Synthesis. *Psychiatr Q*. 2020;91:1075–87.
5. Arowojulo AO, Gallo MF, Lopez LM et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Rev*. 2012;(7):CD004425.
6. AWMF. S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung [Internet]. Nr. 015-015. September 2020. [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-015.html>
7. Beier CP, Garcia Rodriguez LA, Saez ME et al. Hormonal contraception is not associated with increased risk for seizures in the general population: results from a cohort study using The Health Improvement Network. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:1175–80.
8. Beksinska ME, Smit JA, Guidozi F. Weight change and hormonal contraception: fact and fiction. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2011;6:45–56.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, einschließlich Informationsmaterialien: Risiko von venösen Thromboembolien [Internet]. 03.02.2014 [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.html
10. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verhütungsverhalten Erwachsener [Internet]. 2018 [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: www.forschung.sexualaufklaerung.de/verhuetzung/verhuetungsverhalten-2018
11. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:489e1–489e7.
12. Curtis KM, Ravi A, Gaffield ML. Progestin-only contraceptive use in obese women. *Contraception*. 2009;80:346–54.
13. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94:328–39.
14. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R et al (2018) A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287–94.
15. FSRH. FSRH Clinical Guideline: Overweight, Obesity and Contraception [Internet]. 2019 [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-clinical-guideline-overweight-obesity-and-contraception/>
16. Fraser IS, Römer T, Parke S et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*. 2011;26:2698–708.
17. Guinot C, Cheffai S, Latreille J et al. Aggravating factors for melisma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009;24(9):1060–9.
18. Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology*. 2006;76:56–8.
19. Heinemann K, Dinger J, Minh TD et al. Cardiovascular safety among users of different combined oral contraceptives – final results from the INAS-SCORE study. *Contraception*. 2017;96:292–3.
20. Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM et al. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil Steril*. 2010;94:2835–7.
21. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: a systematic review. *Contraception*. 2016;94:590–604.
22. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM et al. Contraception for women with multiple sclerosis. *Guidance for healthcare providers*. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(6):757–64.
23. Hugon-Rodin J, Horellou MH, Conard J et al. Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden mutation and Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2018;118:922–8.
24. Jenkins MA, Dharmage SC, Flander LB et al. Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(5):609–13.

25. Kapp N, Curtis KM (2009) *Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. Contraception.* 2009;80:387–90.
26. Koebnick C, Smith N, Black MH et al. *Pediatric obesity and gallstone disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:328–33.
27. Liebermann R, Moy L. *Estrogen receptor expression in melisma: results from facial skin of affected patients. J Drugs Dermatol.* 2008;7:463–465.
28. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al. *Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. BMJ.* 2012;344:e2990.
29. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. *Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD006133.
30. Lopez L, Bernholm A, Chen M et al. *Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD008452.
31. Ludwig M. *Hormonelle Kontrazeption.* Optimist Verlag, Hamburg, 2009.
32. Ludwig M, Römer T, Neulen J. *Depressionen unter der Hormonspirale. Anmerkungen aus gynäkologischer Sicht. Frauenarzt.* 2020;61:1858–61.
33. Machado RB, Pereira AP, Coelho GP et al. *Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. Contraception.* 2010;81:202–8.
34. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J et al. *Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol.* 2007;47:506–13.
35. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S et al. *Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood.* 2016;127:1417–25.
36. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P. *Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology.* 2000;118:560–4.
37. Mawet M, Gaspard U, Foidart J. *Estetrol as estrogen in a combined oral contraceptive, from the first in-human study to the contraceptive efficacy. Eur Gynecol Obstet.* 2021;3(1):13–21.
38. McKetta S, Keyes KM. *Oral Contraceptive Use and Depression Among Adolescents. Ann Epidemiol.* 2019;29:46–51.
39. *Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition.* Geneva: World Health Organization; 2015.
40. Mody S, Han M. *Obesity and Contraception. Clin Obstet Gynecol.* 2014;57:501–7.
41. Nwaru BI, Tibble H, Shah SA et al. *Hormonal contraception and the risk of severe asthma exacerbation: 17-year population-based cohort study. Thorax.* 2021;76:109–15.
42. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M et al. *A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melisma. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1254–62.
43. Palacios S, Regidor PA, Colli E et al. *Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature. Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25:221–7.
44. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. *Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost.* 2008;6:632–7.
45. Ramandhan S, Jusko WJ, Edelman A. *Pharmacokinetics of Hormonal Contraception in Individuals with Obesity: a Review. Curr Obstet Gynecol Rep.* 2020;9:72–8.
46. Reed S, Kloro C, DiBello J et al. *Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5mg) and 17 β -oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. The Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(6):6:439–46.
47. Riley HE, Berry-Bibee E, England LJ et al. *Hormonal contraception among electronic cigarette users and cardiovascular risk: a systematic review. Contraception.* 2016;93:190–208.
48. Römer T, Göretzlehner G. *Kontrazeption mit OC in 238 Problemsituationen. 3. Auflage, Berlin: De Gruyter 2017.*
49. Römer T. *Kontrazeption bei Patienten mit Risikokonstellation. Deutsches Ärztebl.* 2019;45:764–73.
50. Römer T. *Kontrazeption und Adipositas. Adipositas.* 2021;15(2):86–91.
51. Römer T. *Hormonale orale Kontrazeptioin – welches Präparat für welche Patientin? Gyn Endokrinologie.* 2021;19:4
52. Römer T, Oppelt G, Wiegratz I. *Kontrazeption mit Gestagenmono – ein Update. Frauenarzt.* 2022;1:17–21.

53. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva - Dienogest/Ethinylestradiol: Informationen über ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bei Frauen, die Dienogest/Ethinylestradiol anwenden, im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel/ Ethinylestradiol-Kombinationen, welche mit einem niedrigeren Risiko verbunden sind [Internet]. 11.12.2018 [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dienogest-ethinylestradiol.pdf?__blob=publicationFile
54. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu hormonellen Kontrazeptiva: Neuer Warnhinweis zu Suizidalität als mögliche Folge einer Depression unter der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva [Internet]. 21.01.2019 [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-hormonelle-kontrazeptiva.pdf?__blob=publicationFile
55. Scheinfeld N. Menorrhagia and severe menstrual pain related to the use of adalimumab in a psoriatic. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:188-9.
56. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R et al. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017, 2(2) DOI 10.17886.RKI-GBE-2017-025 Robert Koch-Institut, Berlin.
57. Schwenkhagen A, Schaudig K, Rabe T et al. Kontrazeption bei Frauen mit Epilepsie. *Gynäkologe.* 2012;45:723-31.
58. Skovlund C, Mørch LS, Kessing LV et al. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(11):1154-1162.
59. Skovlund C, Mørch LS, Kessing LV et al. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry* 2018;175(4):336-342.
60. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception.* 2016;94:630-40.
61. Wang H, Bos JHJ, de Jong-van den Berg LTW. Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception.* 2012;85:28-31.
62. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Contraception and family planning [Internet]. 06.04.2020 [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: Ges
63. Wong CL, Farquhar C, Roberts H et al. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(4):CD002120.
64. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003990.
65. Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: a analysis of pooled data. *Fertil Steril.* 2002;77(2 Suppl 2):S13-8.
66. Zоргdrager A, De Keyser J. The premenstrual period and exacerbation of multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2002;48:204-6.
67. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu hormonellen Kontrazeptiva: Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien, Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterials [Internet]. 30.09.2021 [letzter Zugriff am 07.10.2022]. URL: file:///C:/Users/m7004423/OneDrive%20-%20myl/Documents%201/Word/WH/Hormonelle%20Kontrazeptiva/Thromboserisiko/Rote%20Handbrief_2021_KHK_VTE-Risiko.pdf