

46. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ März 2011

Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption 2011

M. Birkhäuser, W. Braendle, H. Kuhl, A.O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

Die hormonale Kontrazeption zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Zusätzliche therapeutische und präventive Wirkungen sind ebenso wie unerwünschte Nebenwirkungen abhängig von der Art und Dosis der Estrogen- bzw. Gestagenkomponente, der Applikationsweise und der individuellen Disposition. Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von hormonalen Kontrazeptiva (Pille, Vaginalring, Pflaster, Spritze, Implantat, IUS) eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben und Risikofaktoren zu bewerten, z. B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas, Hypertonie.

Für die Auswahl der kombinierten Ovulationshemmer (KOH) sind Typ und Dosis der Estrogen- und Gestagenkomponente Orientierungshilfen. Es stehen Kombinationen mit Ethinylestradiol und mit Estradiolvalerat zur Verfügung. Klinisch relevante Partialwirkungen der verschiedenen Gestagene können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneseerhebung vor bzw. während der Anwendung erforderlich (z. B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, Befindlichkeit).

Primär ist die Verordnung möglichst niedrig dosierter KOH – bezogen auf die Dosis des Ethinylestradiols (EE) – angezeigt. Es gibt große individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch

äußere Einflussfaktoren eine Rolle spielen (Nahrung, Genussmittel, Medikamente). Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z. B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich. Inwieweit das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von der verwendeten Gestagenkomponente abhängt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Voraussetzung für die kontrazeptive Sicherheit ist die korrekte Einnahme, da die meisten ungewollten Schwangerschaften auf Einnahmefehlern beruhen. Aber auch Arzneimittelwechselwirkungen müssen berücksichtigt werden. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich. Die erstmalige Einnahme sollte am ersten Tag der Regelblutung erfolgen. Die Verlängerung des vorgegebenen hormonfreien Intervalls – z. B. durch Vergessen der ersten Tabletten im Folgezyklus – erhöht das Risiko für das Eintreten einer Schwangerschaft.

1.

Estrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, sodass sich bei ausreichender Gestagendosierung eine sichere Kontrazeption erzielen lässt. Einen Anhaltspunkt für die Wirksamkeit der Gestagenkomponente stellt die jwei-

lige Ovulationshemmdosis dar. Wird das Gestagen ohne Estrogen verabreicht, ist die kontinuierliche Anwendung für eine sichere Kontrazeption notwendig. Eine adäquate Kombination mit einem geeigneten Estrogen ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und ungewollte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnamewoche zu.

Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten drei Einnahmezyklen auf und gehen bei Fortführung der Einnahme zurück. Ein Präparatewechsel oder Abbruch wegen Zwischenblutungen ist deshalb in den ersten drei Monaten nicht sinnvoll.

2.

Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren KOH die endogene Estrogenproduktion. Normalerweise ist EE in einer Dosierung von 20–30 µg ausreichend, um Estrogenmangelerscheinungen zu verhindern. Dies gilt möglicherweise nicht für junge Frauen (unter 18 Jahren) mit eingeschränkter Ovarialfunktion (z. B. durch Leistungssport, Anorexia nervosa), da auch niedrig dosierte KOH die Ovarien supprimieren und so das Erreichen der Peak-Bone-Mass gefährden können. Ob KOH mit Estradiolvalerat anstelle von EE hier u. U. vorteilhaft sein können, ist noch nicht geklärt. Ebenso wenig ist der Einfluss der verschiedenen Gestagene in diesem Zusammenhang geklärt. Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen Estrogen- und Gestagenwirkung eine Rolle. Die Anwendung von reinen Gestagenpräparaten ist häufig – zumindest während der ersten Monate

– mit unregelmäßigen Blutungen verbunden.

3.

Hormonale Kontrazeptiva und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung abschwächen oder verstärken (z. B. Enzyminduktion oder -hemmung in der Leber und im Intestinaltrakt, Störung des enterohepatischen Kreislaufs). Derartige Effekte können auch nach Absetzen der Medikation bis zu einigen Wochen persistieren. Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z.B. einige Antikonvulsiva), ist eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten zu empfehlen. Bei einer kurzfristigen medikamentösen Therapie (z.B. Antibiotika), welche die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva abschwächen könnte, sind zusätzliche nichthormonale kontrazeptive Maßnahmen anzuraten.

4.

Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva sehr selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Vor der Erstverordnung sind eine sorgfältigen Anamnese und Allgemeinuntersuchung, inklusive Blutdruckmessung, erforderlich. Die gynäkologische Untersuchung, einschließlich Brustuntersuchung und Durchführung einer Zervixzytologie, sind anzuraten. Zu diesem Zeitpunkt sollte auf die präventive Wirkung einer HPV-Impfung hingewiesen werden. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von thromboembolischen und anderen vaskulären Erkrankungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z. B. Übergewicht, Rauchen und Hypertonie.

Eine regelmäßige jährliche Überprüfung der Risikofaktoren ist obligat,

speziell eine Kontrolle des Blutdrucks und der Zervixzytologie. Bei Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung zu empfehlen, z. B. des Hämostase-systems, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Ohne Vorliegen anamnestischer Hinweise ist ein solches Screening nicht gerechtfertigt. Rauchen erhöht das Risiko für arterielle wie auch für venöse Erkrankungen signifikant. Dieser Effekt wird mit steigendem Alter potenziert.

5.

KOH dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefäßschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangenen oder bestehenden Leberadenomen und -karzinomen sowie Mamma- und Endometriumkarzinomen.

Für Gestagen-Monopräparate liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Bei relativen Kontraindikationen muss über die Verordnung individuell auf der Basis des aktuellen Wissensstandes entschieden werden. Frauen über 40 Jahre können niedrig dosierte Präparate einnehmen, wenn gesundheitliche Risiken ausgeschlossen wurden.

6.

KOH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmeh-jahr. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten KOH rechtzeitig (vier bis sechs Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden; dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung.

Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmaßnahmen (z. B. Bewegung und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme) reduzieren. Bei Vorliegen einer Thrombophilie kann die Anwendung oraler Gestagen-Monopräparate oder eines IUS in Erwägung gezogen werden. Im Gegensatz dazu ist das thromboembolische Risiko bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert.

7.

Bei jungen Frauen, die nicht rauchen, sind vaskuläre Erkrankungen unter der KOH-Einnahme sehr selten. Für die Entstehung arterieller Erkrankungen (z. B. Hypertonie, koronare Herzerkrankungen) ist die individuelle Disposition von Bedeutung. Bei Vorliegen von Gefäßschäden können KOH dieses Risiko – vor allem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Gestagenkomponente – erhöhen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird durch die Einnahme von KOH nicht gefördert. Bei bestehenden Gefäßschäden können KOH akute Ereignisse (z. B. durch Destabilisierung vorhandener atherosklerotischer Plaques, Blutdruckerhöhung) auslösen.

8.

EE-induzierte gutartige Lebertumore sind sehr seltene Komplikationen. Sie können sich nach Absetzen der KOH zurückbilden und stellen – auch bei Persistenz – keine Kontraindikation für eine nachfolgende Schwangerschaft dar, da selbst hohe Konzentrationen endogener Steroide das Wachstum dieser Tumore nicht fördern.

Leberzelladenome stellen eine Kontraindikation für hormonale Kontrazeptiva dar. Fokal-noduläre Hyperplasien sind keine Kontraindikationen, sollten aber regelmäßig sonographisch überwacht werden. Bei der Entstehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome spielen andere Fak-

toren, wie z. B. Hepatitis B und C, eine Rolle.

9.

Es gibt keine Beweise, dass KOH Mammakarzinome induzieren. Es gibt auch keine Hinweise darauf, dass KOH das Wachstum okkulten Mammakarzinome stärker beeinflussen als die endogenen Steroide. Unter KOH ist die endogene ovarielle Steroidproduktion supprimiert, sodass die Gesamtwirkung der Sexualsteroiden nicht erhöht ist. Auch Frauen mit familiär erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren (z. B. BRCA1/2-Mutationen) können KOH einnehmen.

KOH reduzieren das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu. Auch das Risiko eines Kolon- und Rektumkarzinoms ist reduziert.

Insgesamt steigt die Rate an Zervixkarzinomen mit der Dauer der Einnahme von KOH an. Dabei spielt das Sexualverhalten eine Rolle, da für die Entstehung von Zervixdysplasien onkogene Papillomaviren, die beim Sexualverkehr übertragen werden, verantwortlich sind. Die Bedeutung kontrazeptiver Steroide für die Pathogenese des Zervixkarzinoms ist ungeklärt. Durch regelmäßige, sachgerechte Vorsorgeuntersuchungen, die während der Anwendung von

KOH obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen rechtzeitig erkennen und behandeln. Eine frühzeitige aktive Immunisierung gegen pathogene HP-Viren bietet einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung von Zervixdysplasien und damit wahrscheinlich auch von Zervixkarzinomen.

10.

KOH sind – neben der Kontrazeption – zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen, Dysmenorrhoe und Androgenisierungsserscheinungen, auch bei Jugendlichen, geeignet. In ausgeprägten Fällen von Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie oder Seborrhoe sind Präparate mit antiandrogen wirksamen Gestagenen zu empfehlen. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Antiandrogengabe erfolgen. Treten nach Absetzen der KOH unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese nicht Folge der vorherigen Behandlung, sondern beruhen meist auf einer Prädisposition. Auch zur Therapie dysfunktioneller Blutungen sind KOH geeignet. Bei perimenopausalen Frauen verhindern sie gleichzeitig einen durch Estrogenmangel bedingten Knochenmasseverlust.

11.

Mit der Anwendung von KOH sind folgende günstige Wirkungen verbun-

den: KOH vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen wie z. B. gutartige Brustveränderungen, Ovarialzysten, ascendierende bakterielle Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie Dysmenorrhoe, und sie reduzieren die Beschwerden bei Endometriose und verschiedenen zyklusabhängigen Erkrankungen, insbesondere bei Anwendung des Langzyklusschemas.

12.

Auch durch eine langfristige Anwendung von KOH wird die Fertilität nach Absetzen nicht beeinträchtigt. Allerdings kann der Eintritt einer Schwangerschaft um einige Wochen verzögert werden. Bei langfristiger Anwendung von Depot-Medroxyprogesteronacetat kommt es zu einer Akkumulation der Wirksubstanz im intramuskulären Injektionsbereich. Deshalb sind eine Ovulation und eine Schwangerschaft erst nach Elimination der Hormondepots möglich.

KOH haben keine nachteiligen Auswirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z. B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Entscheidend hierfür ist das Lebensalter. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte der KOH bei Einnahme während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.

Addendum

50 Jahre Pille: Zahlen zur Morbidität und Mortalität

Rund 50 Jahre nach Einführung hormonaler Kontrazeptiva wird ihr Einfluss auf die Gesundheit von Frauen immer noch kontrovers diskutiert. Frühe klinische Untersuchungen vor der Markteinführung von *Enovid* in den Slums von Puerto Rico ergaben keine Hinweise auf ernsthafte Nebenwirkungen oder Risiken (1, 2). In den

USA wurde 1957 *Enovid* zur Behandlung von Zyklusstörungen und 1960 als hormonales Kontrazeptivum zugelassen. Weitere Studien belegten minimale Nebenwirkungen. 1962 wurden erste Fälle mit schwerwiegenden thromboembolischen Komplikationen unter der Pille berichtet. Jedoch wurde kein kausaler Zusammen-

hang zwischen Pilleneinnahme und Thrombosen gesehen (3, 4).

Um den Informationsmangel über den Einfluss hormonaler Kontrazeptiva auf die Gesundheit von Frauen zu beheben, wurde im Mai 1968 seitens des Royal College of General Practitioners in Großbritannien eine

Karzinomrisiko und orale Kontrazeptiva

maligne Tumore	ICD-8 Code	Pille jemals eingenommen		Pille nie eingenommen		Relatives Risiko (95% CI)
		beobachtet (Zahl der Frauen)	standardisiert	beobachtet (Zahl der Frauen)	standardisiert	
Dickdarm-/Rektum-Ca	153, 154	24,65 (188)	26,01	38,56 (135)	36,10	0,72 (0,58–0,90)
Leber-/Gallenblasen-Ca	155, 156	1,83 (14)	1,99	3,70 (13)	3,62	0,55 (0,26–1,17)
Lungen-Ca	162	26,97 (206)	27,12	25,91 (91)	25,77	1,05 (0,82–1,35)
Melanom	172	12,58 (96)	12,86	14,28 (50)	13,99	0,92 (0,65–1,29)
Mamma-Ca	174	117,79 (891)	121,53	129,31 (448)	124,20	0,98 (0,87–1,10)
invasives Zervix-Ca	180	15,48 (118)	14,94	10,28 (36)	11,19	1,33 (0,92–1,94)
Endometrium-Ca	182	10,61 (81)	11,30	21,41 (75)	19,53	0,58 (0,42–0,79)
Ovarial-Ca	183	12,57 (96)	13,23	26,54 (93)	24,66	0,54 (0,40–0,71)
Hirn-Tumore	191–194	4,45 (34)	4,79	4,27 (15)	3,56	1,34 (0,73–2,47)
unbekannter Primärtumor	199	7,20 (55)	7,22	12,54 (44)	11,34	0,64 (0,43–0,95)
andere Tumore		113,93 (863)	119,49	145,20 (504)	135,57	0,88 (0,79–0,98)
gynäkologische Ca	180, 182, 183	38,75 (295)	39,58	58,41 (204)	55,54	0,71 (0,60–0,85)
sonstige Ca	140–209	333,68 (2.485)	344,91	410,20 (1.392)	390,39	0,88 (0,83–0,94)

Tab. 1: Karzinomrisiko bei Frauen, die nie vs. jemals ein orales Kontrazeptivum (97 % KOH, 3 % Minipille = reines Gestagen) benutzten (Ca = Karzinom). Nach Hannaford PC et al., 2007 (zur Erklärung: im angelsächsischen Bereich zählt das Mamma-Ca nicht zu den gynäkologischen Tumoren)

prospektive Beobachtungsstudie initiiert, die Informationen über den Einfluss hormonaler Kontrazeptiva auf die Frauengesundheit liefern sollte. Frauen wurden bis Dezember 1996 in die Studie aufgenommen. Seither werden Krankheitsdaten und Sterbedaten aus den entsprechenden schottischen und englischen Registern regelmäßig abgefragt. Zeigten sich in der Anfangsphase der Studie tatsächlich erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer leicht erhöhten Sterblichkeit unter Pillenanwendung im Vergleich zu Frauen, die nie ein hormonales Kontrazeptivum angewandt haben (5), so hat sich diese Situation mittlerweile eindeutig zugunsten der Gruppe der

Pillenanwenderinnen gewandelt. Die Daten umfassen Beobachtungen von 819.000 Frauenjahren zu Pillenanwenderinnen und 378.000 Frauenjahren zu Frauen, die nie ein hormonales Kontrazeptivum angewandt haben.

Das Gesamtrisiko, an einem malignen Tumor zu erkranken oder zu versterben ist in der Gruppe der Anwenderinnen signifikant niedriger als in der Gruppe der Nichtanwenderinnen. Ebenso sinkt das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben. Gynäkologisch besonders wichtig ist das Ergebnis, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit und die Mortalität für Endometrium- und

Ovarialkarzinome signifikant abnehmen.

Das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken oder gar zu versterben, steigt jedoch mit der Dauer der Einnahme an. Es ist nicht geklärt, ob es einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva und der Entwicklung eines Zervixkarzinoms gibt oder ob dies auf veränderten Sexualpraktiken beruht. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit oder Sterblichkeit für Mammakarzinome bleibt unverändert. Nur das Risiko, durch Gewalteinwirkung zu sterben, findet sich bei hormonaler Kontrazeption signifikant erhöht, ohne dass die Autoren dies plausibel

Mortalität und orale Kontrazeptiva

Todesursache	ICD-8 Code	Pille nie eingenommen		Pille jemals eingenommen		adj. relatives Risiko (95% CI)
		beobachtet (Zahl der Frauen)	standardisiert	beobachtet (Zahl der Frauen)	standardisiert	
alle Ursachen	000–999, E-Code	462,16 (1.747)	417,45	349,62 (2.864)	365,51	0,88 (0,82–0,93)
alle Ca	140–209	205,29 (776)	194,55	160,16 (1.312)	165,45	0,85 (0,78–0,93)
Dickdarm-/Rektum-Ca	153–154	21,16 (80)	20,05	11,84 (97)	12,41	0,62 (0,46–0,83)
Leber-/Gallen-Ca	155–156	3,17 (12)	3,12	1,83 (15)	2,03	0,65 (0,30–1,39)
Lungen-Ca	162	26,45 (100)	26,05	31,49 (258)	31,70	1,22 (0,96–1,53)
Melanom	172	2,65 (10)	2,67	1,95 (16)	1,95	0,73 (0,33–1,61)
Mamma-Ca	174	44,44 (168)	43,91	38,09 (312)	39,41	0,90 (0,74–1,08)
Zervix-Ca	180	3,70 (14)	4,02	5,62 (46)	5,38	1,34 (0,74–2,44)
Endometrium-Ca	182	5,03 (19)	4,47	1,59 (13)	1,94	0,43 (0,21–0,88)
Ovarial-Ca	183	19,84 (75)	18,04	9,16 (75)	9,47	0,53 (0,38–0,72)
gynäkologische Cas	180, 182, 183	28,57 (108)	26,51	16,36 (134)	16,80	0,63 (0,49–0,82)
ZNS-Tumore	191, 193, 194	5,03 (19)	4,47	3,42 (28)	3,74	0,84 (0,47–1,50)
unbekannter Primärtumor	199	22,22 (84)	20,50	17,21 (141)	18,02	0,88 (0,67–1,15)
andere Tumore	140–209 (außer oben genannt)	51,59 (195)	47,19	37,96 (311)	39,39	0,83 (0,70–1,00)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	390–458	132,54 (501)	115,18	93,14 (763)	99,15	0,86 (0,77–0,96)
Herzinfarkt	410–414	64,02 (242)	57,41	41,02 (336)	42,85	0,75 (0,63–0,88)
andere Herzkrankheiten	420–429	15,34 (58)	11,90	9,03 (74)	10,12	0,85 (0,60–1,20)
Hirnsult	430–438	32,54 (123)	27,86	27,71 (227)	29,19	1,05 (0,84–1,30)
andere Kreislauf-Erkrankungen	390–409, 440–458	20,63 (78)	18,02	15,38 (126)	16,98	0,94 (0,71–1,25)
Magen-Darm-Erkrankungen	520–577	18,25 (69)	16,53	15,38 (126)	15,67	0,95 (0,71–1,27)
Leber-Erkrankungen	570–573	5,56 (21)	5,48	7,20 (59)	7,20	1,32 (0,80–2,16)
Gewalt	800–999 E	13,49 (51)	12,86	19,04 (156)	19,20	1,49 (1,09–2,05)
Selbstmord	950–959 E	4,50 (17)	4,79	6,10 (50)	6,03	1,26 (0,73–2,18)
alle anderen Ursachen		92,06 (348)	77,80	61,4 (503)	65,59	0,84 (0,74–0,97)

Tab. 2: Mortalität bei Frauen, die nie vs. jemals ein hormonales Kontrazeptivum (97 % KOH, 3 % Minipille = reines Gestagen) benutzten (Ca = Karzinom). Nach Hannaford PC et al., 2010 (zur Erklärung: im angelsächsischen Bereich zählt das Mamma-CA nicht zu den gynäkologischen Tumoren)

erklären können (s. Tab. 1 und 2) (6, 7).

Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten der US-amerikanischen *Nurses' Health Study* überein (8).

50 Jahre nach Einführung des ersten hormonalen Kontrazeptivums sind wir in der Lage, das Risiko-Nutzen-Profil dieser Medikamente recht genau abzuschätzen. Bei unauffälliger Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen und regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung mit zytologischer Evaluation der Zervix können hormonale Kontrazeptiva als sichere und effektive Mittel zur Familienplanung angewendet werden.

Ein langfristiger gesundheitlicher Schaden für Frauen durch hormonale Kontrazeptiva ist nicht zu erwarten. Sie scheinen eher hinsichtlich ihrer Gesundheit von diesen Medikamenten zu profitieren.

Literatur

1. Pincus G: Fertility control by endocrine agents. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 34 (1960) (Suppl 50) 135–138.
2. Echin P, Waterhouse JA, Bond GM, et al: The Birmingham oral contraceptive trial. *Br Med J* 2 (1961) (5261) 1172–1179.
3. Annotations. *Br Med J* 2 (1962) (5300) 315–316.
4. McIntyre N, Phillips MJ, Voigt JC: (1962) Two cases of thromboembolic disease associated with oral contraceptives. *Br Med J* 2 (1962) (5311) 1029–1031.
5. Beral V, Hermon C, Kay C et al: Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 318 (1999) 96–100.
6. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Br Med J* 335 (2007) 651–655.
7. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV et al: Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Br Med J* 340 (2010) c927. doi: 10.1136/bmj.c927.
8. Colditz GA: Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 120 (1994) 821–826.

Teilnehmer des Zürcher Gesprächskreises

- Prof. Martin Birkhäuser (Basel)
- Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen)
- Prof. Joseph Neulen (Aachen)
- Prof. Christian Thaler (München)
- Prof. Inka Wiegratz (Frankfurt)
- Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)

Für die Autoren

**Prof. Dr. med.
Joseph Neulen**
Frauenklinik für
Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jneulen@ukaachen.de