

# F a m i l i e n p l a n u n g s - R U N D B R I E F

Ausgabe Juni 2000 Nr. 1/2

## *Inhalt*

<i>Einleitung</i>	<b>3</b>
<i>Hormonelle Kontrazeption:</i>	
<i>40 Jahre Pille</i>	<b>4</b>
– <i>Entwicklungen, die zur Herstellung der Pille führten</i>	<b>4</b>
– <i>Weiterentwicklung der Pille von 1960 bis heute</i>	<b>8</b>
– <i>Die gesellschaftspolitische Bedeutung der Pille</i>	<b>12</b>
– <i>Hormonelle Kontrazeptiva heute in Deutschland</i>	<b>14</b>
– <i>Anwendung der hormonalen Kontrazeptiva nach dem heutigen Wissensstand</i>	<b>17</b>
– <i>Wechselwirkungen</i>	<b>24</b>
<i>Anhang (Ende des Dokuments)</i>	
– <i>Medikamente, die die Sicherheit der Pille beeinträchtigen können</i>	<b>A1</b>
– <i>Liste hormonaler Kontrazeptiva</i>	<b>A2</b>
<i>IPPF Informationen</i>	
– <i>Gestagen-Implantate</i>	<b>27</b>
<i>Forum</i>	
– <i>Vorgeburtliche Untersuchungen: Möglichkeiten und Grenzen</i>	<b>28</b>
<i>Veranstaltungskalender</i>	<b>29</b>
<i>Stichwortverzeichnis 1999</i>	<b>31</b>

Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung e. V., Bundesverband

**PRO  
FAMILIA**

Impressum: © 2000  
Herausgeber: PRO FAMILIA-Bundesverband  
Redaktion: Dr. med. Ruth Eichmann, Frankfurt am Main  
            Dr. med. Ines Thonke, Frankfurt am Main  
            Dr. med. Jutta Walter, Heidelberg  
Anschrift: PRO FAMILIA-Bundesverband  
Stresemannallee 3  
60596 Frankfurt am Main  
Gefördert von der Bundeszentrale für gesundheitliche  
Aufklärung (BZgA).

# Einleitung

In Übereinstimmung mit der gewohnten Gliederung befasst sich der erste Familienplanungs-Rundbrief des Jahres mit einer Vorschau auf die im laufenden Jahr geplanten Schwerpunktthemen. Dafür vorgesehen sind:

1. Hormonelle Kontrazeption: 40 Jahre Pille. (Doppelheft Nr. 1 und Nr.2)
2. Künstliche Befruchtung. Aktueller Stand in Deutschland und im Ausland. (Nr. 3)
3. Menstruation. (Nr. 4)

Zu diesen Schwerpunktthemen seien folgende Bemerkungen zusammengefasst.

Vor 40 Jahren wurde die erste Pille in den USA zugelassen. Die hormonelle Kontrazeption spielt seit dem eine bedeutende Rolle in der Schwangerschaftsverhütung. Auch wenn sich diese Methode über viele Jahre bewährt hat, sind wir doch gehalten, das Thema mit Blick auf die Bedürfnisse von Frauen immer wieder zu überprüfen und neue Erkenntnisse im Familienplanungs-Rundbrief kontinuierlich aufzunehmen. Wir sehen den 40. Geburtstag als geeigneten Zeitpunkt an, dem Verband ein umfangreiches Übersichtsheft zum Thema zur Verfügung zu stellen. Neben einem geschichtlichen Überblick über die Entwicklung der hormonellen Kontrazeption wird die gesellschaftspolitische Bedeutung der Pille beleuchtet und auf die aktuellen Erkenntnisse eingegangen, die für die Verordnung der Pille wichtig sind. Ausnahmsweise entfällt in diesem Doppelheft der Abschnitt HINWEISE.

Es gibt ständig neue Forschungsergebnisse in der Reproduktionsmedizin. Auch die Richtlinien für die Praxis der künstlichen Befruchtung erfahren aus unterschiedlichen Gründen Änderungen bzw. werden in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert. Anfragen zu diesen Themen erreichen des öfteren die Beratungsstellen der PRO FAMILIA. In Heft 3 des Familienplanungs-Rundbriefes wird deshalb über den gegenwärtigen Stand der künstlichen Befruchtung in Deutschland berichtet und auf Unterschiede zu internationalen Vorgehensweisen eingegangen.

Schließlich wird sich Heft 4/2000 mit dem Thema „Menstruation“ befassen und insbesondere auf Störungen und ihre Behandlung eingehen.

In der Rubrik „HINWEISE“ wird wie üblich in dem jeweiligen Familienplanungs-Rundbrief Aktuelles aus der Medizin zu finden sein, das von besonderer Bedeutung für die Beratungspraxis ist. Literaturneuerscheinungen und Ankündigungen von Veranstaltungen runden die einzelnen Familienplanungs-Rundbriefe ab.

Beibehalten wird ferner der Abschnitt, in welchem aktuelle Informationen der IPPF (International Planned Parenthood Federation) aufgenommen werden, soweit sie medizinischen Inhalts sind.

Auf die Rubrik „FORUM“ mit Informationen aus den Beratungsstellen und den Familienplanungszentren (FPZ) weist die Redaktion nachdrücklich hin. Sie ist vorgesehen für Beiträge aus dem Verband und kann durch die Vorstellung von Diskussionspapieren, Projekten oder auch Erfahrungen eine sinnvolle Möglichkeit darstellen, die innerverbandliche Diskussion und Kommunikation im Bereich Familienplanung zu verbessern. Für das Doppelheft 1/2 2000 liegt bereits ein Bericht aus Baden-Württemberg vor und zwar zum Thema „Vorgeburtliche Untersuchungen, Möglichkeiten und Grenzen“. Mit diesem Bericht soll auch u.a. die Diskussion über die vorgeburtlichen Untersuchungen angeregt werden.

Am Ende von Heft 1/2 2000 ist das Stichwortverzeichnis der Familienplanungs-Rundbriefe 1 bis 5/1999 zusammengestellt.

# Hormonelle Kontrazeption

## 40 Jahre Pille

Fällt das Jubiläum „40 Jahre Pille“ in das Jahr 2000 oder 2001? Vor diese Frage sah sich das Redaktionsteam bei der Planung des Familienplanungs-Rundbriefes gestellt, als eine Entscheidung fällig war, wann ein zu diesem Jubiläum vorgesehener Referat über hormonelle Kontrazeption erscheinen sollte. Entschieden wurde zugunsten des Jahres 2000 und für einen Beitrag im Doppelheft 1/2 des Familienplanungs-Rundbriefes. Das erste hormonelle Verhütungsmittel, „die Pille“, wurde nämlich unter dem Markennamen „Enovid“ am 11. Mai 1960 von der FDA (Food and Drug Administration) in den USA zugelassen. Ein Jahr später, am 1. Juni 1961, kam „Anovlar“, die erste europäische Pille, in Deutschland auf den Markt.

Am Anfang dieses Referats wird die geschichtliche Seite von Forschung und Entwicklung zum Thema hormonelle Empfängnisverhütung umrissen bis zum Zeitpunkt der erfolgreichen Herstellung der ersten „Pille“. Daran anschließend werden die Weiterentwicklungen behandelt, die dieses Medikament von seinen Anfängen bis heute erfahren hat. Nicht unerwähnt bleiben die umwälzenden gesellschaftlichen Auseinandersetzungen, die durch die Einführung der „Pille“ ausgelöst wurden.

Ein weiterer Teil des Referats behandelt die aktuellen Erkenntnisse, die bei der Verordnung hormoneller Kontrazeptiva von Bedeutung sind und verweist auf nichtkontrazeptive Indikationen der „Pille“. Außerdem wurde eine aktualisierte Liste mit Medikamenten erstellt, die die Sicherheit der Pille beeinträchtigen.

Im Anhang findet sich eine Liste der gegenwärtig in Deutschland auf dem Markt erhältlichen Präparate.

## Entwicklungen, die zur Herstellung der Pille führten.

Seit eh und je versuchten die Menschen, Mittel und Wege zu ersinnen, um einerseits eine Schwangerschaft zu verhüten und andererseits eine Schwangerschaft herbeizuführen.

Nach dem derzeitigen Wissensstand sind die ältesten Beschreibungen von Verhütungsmitteln auf ägyptischen Papyri gefunden worden, deren Anfertigung mehr als 4000 Jahre zurückliegt. Diese Verhütungsmittel sind zum einen aus Pflanzen gewonnene Produkte und zum anderen mechanische Barrieren. In beiden Fällen wurde das Verhütungsmittel in die Scheide eingeführt. Darüber hinaus erwähnen spätere Quellen z.B. spezifische Verhaltensweisen, wie das Tragen von Amuletten oder auch die Verabreichung besonderer Getränke und Speisen zum Zwecke der Schwangerschaftsverhütung.

## Beginn der Hormonforschung

Der Gedanke eines hormonellen Verhütungsmittels konnte erst aufkommen, als Anfang des 20. Jahrhunderts die Grundlagen der biologischen und insbesondere der hormonellen Abläufe der Fortpflanzung weitgehend geklärt waren. Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts sind Ansätze einer wissenschaftlichen Forschung über die Fortpflanzung zu verzeichnen. *Theodor Bischoff* in Deutschland und *Felix Pouchet* in Frankreich erkannten fast gleichzeitig, dass die Eierstöcke der Frau in regelmäßigen Abständen ein Ei hervorbringen. Allerdings irrten sie sich im Zeitpunkt dieses sogenannten Eisprungs, den sie während der Menstruation vermuteten.

Anfänge der Hormonforschung im weitesten Sinne können *Emil Knauer*, einem Wiener Gynäkologen, zugeschrieben werden. Ihm gelang es 1890 durch Transplantation von Eierstöcken geschlechtsreifer Nagetiere auf nichtgeschlechtsreife Weibchen, bei den Empfängertieren Merkmale der Geschlechtsreife hervorzurufen. Eine genaue Erklärung seiner Versuchsergebnisse konnte *Knauer* nicht geben. Er vermutete, dass derartige „feminisierende Veränderungen“ durch ein „Fruchtbarkeitsferment“ ausgelöst wurden, das mit einem noch unbekanntem Sekret der Eierstöcke in Verbindung zu bringen sei. Wie weiterführende Forschungen zeigten, produzieren außer den Eierstöcken auch andere Drüsen des Organismus chemische Stoffe, die als Botenstoffe über den Blutkreislauf zu Zielorganen gelangen und dort bestimmte Wirkungen auslösen. Seit dem Jahre 1905 werden solche Botenstoffe unter dem Sammelnamen „Hormone“ zusammengefasst. Diese Bezeichnung ist abgeleitet von dem griechischen Wort „horman“ für „veranlassen“ oder „Aktivität anregen“.

Einen weiteren Schritt zur Klärung der Fortpflanzungsprozesse vollzog 1921 der Arzt und Phy-

siologe *Ludwig Haberlandt* aus Innsbruck. Er pflanzte den Eierstock eines trächtigen Tieres einem nichtträchtigen Tier ein, wonach er ein unmittelbares Aussetzen des Eisprungs beobachtete.

Schließlich stellten 1928 *Georg W. Corner jr.* und *Williard M. Allen* von der Universität von Rochester im Staate New York fest, dass nach dem Eisprung der aus dem Follikel entstehende Gelbkörper ein Hormon erzeugt und, dass neue Eizellen nicht heranreifen, solange große Mengen dieser Substanz vorhanden sind. Die beiden Forscher nannten das aus dem Gelbkörper stammende Hormon „Progesteron“ nach den lateinischen Wörtern „pro“ (für) und „gestare“ (tragen), d.h. das Hormon für die Schwangerschaft.

Ein Jahr später, 1929, wies *Eduard Doisy* von der Universität St. Louis (Missouri) experimentell nach, dass die von *Knauer* geschilderten „feminisierenden Veränderungen“ nicht mit Progesteron in Zusammenhang stehen, sondern mit einem Hormon, das er aus den Follikeln der Eierstöcke von Schweinen isoliert hatte. Die Verabreichung dieses Hormons an junge Ratten löste einen Reifungsprozess und Brunst aus. Nach den griechischen Wörtern „oistros“ (Raserei, heftiges Begehren) und „gennein“ (zeugen) wählte *Doisy* für das Hormon die Bezeichnung „Östrogen“.

Von nun an befand sich die gynäkologische Hormonforschung in vollem Gange. Sie war primär darauf ausgerichtet, einen Stoff zur Behandlung von Fertilitätsstörungen zu isolieren oder herzustellen und hatte demnach nicht unmittelbar die Entwicklung eines Verhütungsmittels zum Ziel. Das mangelnde Interesse an Mitteln zur Empfängnisverhütung insbesondere auf Seiten der amerikanischen Wissenschaftler mag auch mit der bis weit in das 20. Jahrhundert in vielen Staaten der USA geltenden Rechtsprechung zusammenhängen, wonach Verbreitung von Informationen und Vertreibung von Material zur Geburtenregelung verboten waren, ja sogar mit Gefängnis geahndet wurden.

### Die Idee der Verhütung mit Hormonen

Erstmals *Ludwig Haberlandt* (Innsbruck, 1885-1932) äußerte 1919 die Idee, dass auf Grund der damaligen Erkenntnisse der Biologie und Hormonforschung die Entwicklung eines hormonellen Verhütungsmittels möglich sein müsse. Seine Idee gründete auf der Hypothese des englischen Embryologen *John Beard* (Edinburgh) und des französischen Histologen *Auguste Prenant* (Nancy), der zufolge der Gelbkörper weitere Ovulatio-

nen verhindere, sobald ein Ei befruchtet sei. Also könne eine schwangere Frau nicht noch einmal schwanger werden. An Tierexperimenten wies *Haberlandt* nach, dass nach Verpflanzung von Eierstöcken trächtiger Kaninchen und Meerschweinchen auf entsprechende nichtträchtige Tiere, die Empfängertiere nicht schwanger wurden, obwohl sie mit männlichen Tieren zur Paarung zusammengebracht wurden. Bei diesen weiblichen Tieren trat kein Eisprung mehr auf. *Haberlandts* erste Versuchsserie war 1921 erfolgreich abgeschlossen worden. Er berichtete darüber in Publikationen und Vorträgen. In weiteren Versuchen mit Eierstocks- und Plazentaextrakten von trächtigen Tieren, die entweder injiziert oder dem Futter beigemischt wurden, konnte *Haberlandt* Unfruchtbarkeit bei den behandelten Tieren nachweisen. Die Unfruchtbarkeit hielt während der Verabreichung der Präparate an. Damit hatte er den Beweis seiner Idee angetreten, dass aus Ovarial- und Plazentaextrakt trächtiger Tiere ein oral verabreichbares hormonelles Präparat zur Empfängnisverhütung entwickelt werden kann. Es handelte sich dabei nach *Haberlandts* eigenen Worten um eine „temporäre hormonale Sterilisierung“, weil nach Absetzen der Hormonbehandlung wieder Ovulationen auftraten.

Die Übertragbarkeit der von *Haberlandt* im Tierversuch erlangten Erkenntnisse auf Menschen wurde von Wissenschaftlern lebhaft in einem positiven Sinne diskutiert und keinesfalls in Frage gestellt. Nach damaliger Auffassung war jedoch die Herstellung einer Verhütungspille erst möglich nach Isolierung der in den Ovarialextrakten vorhandenen Sexualhormonen und Erforschung ihrer chemischen Struktur.

Versuche *Haberlandts*, ein hormonelles Verhütungsmittel industriell herzustellen, scheiterten am Desinteresse der pharmazeutischen Firmen, das sich wohl auch mit den hohen Kosten erklärt. *Haberlandt* hatte sich ohne Erfolg an E. Merck und an die IG-Farben gewandt. Schließlich schloß er einen Vertrag mit dem Organpräparatetehersteller „Gedeon Richter“ in Budapest ab. Der Präparatenamen „Infecundin“ wurde patentiert, doch über kommerzielle Umsetzung von *Haberlandts* Konzept liegen keine genauen Daten vor. *Haberlandt* starb 1932.

Der Name „Infecundin“ tauchte 1966 erneut auf. Das inzwischen verstaatlichte ungarische Unternehmen brachte unter diesem Namen 1966 in Ungarn die erste Pille, ein synthetisches Hormonpräparat, auf den Markt.

Noch in den 30er und 40er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde das vorwiegend für die Behandlung von Fehlgeburten und Menstruationsbeschwerden eingesetzte Progesteron hauptsächlich aus tierischen Organextrakten gewonnen. Die auf diese kostenintensive Weise gewonnenen Mengen waren gering und der Preis für Progesteron folglich sehr hoch.

Die Hormonforschung beschäftigte sich in diesen Jahren nicht nur mit der Isolierung sondern vorrangig mit der Aufklärung der chemischen Struktur der Sexualhormone. So entdeckt der Biochemiker *Adolf Butenandt* (1903-1995) 1929 das erste weibliche, aus Stutenharn isolierte Sexualhormon Östron. Wenig später wird Progesteron aus Schweineovarien isoliert. Diese natürlichen Hormone waren jedoch nach oraler Gabe fast wirkungslos, da sie im Magen abgebaut wurden. Nur mit sehr hohen Dosen konnte eine Wirkung erzielt werden.

Ein wesentlicher Fortschritt wurde 1938 mit der Entwicklung des ersten synthetischen Progesterons durch Chemiker der Firma Schering in Berlin erzielt (*Proluton®*). *Werner Bickenbach* (1900-1974) führte damit 1944 die ersten Versuche zur Hemmung der Eireifung aus. Zur gleichen Zeit synthetisierten die Chemiker bei der Firma Schering das Äthinylöstradiol aus Östron.

Diese und ähnliche Aktivitäten zur Entwicklung und Anwendung hormoneller Verhütungsmittel stießen in Deutschland unter dem nationalsozialistischen Regime auf Widerstand und waren in Europa durch die Kriegereignisse (1939-1945) und deren Folgen stark beeinträchtigt.

### Die Forschung verlagert sich in die USA

Unter diesen Umständen findet die Fortsetzung der „Geschichte der Pille“ in den USA statt. Auf der Spurensuche nach dem „Vater der Pille“ beschreibt *Bernard Asbell* in seinem Buch „Die Pille“ in fesselnder Darstellung die Forschungsarbeiten von fünf Wissenschaftlern, denen diese „Vaterschaft“ zugeordnet werden kann und auch tatsächlich mit allerdings unterschiedlicher Gewichtung zugeschrieben wird:

1. *Gregory Pincus* (1903-1967) aus Shrewsbury, Massachusetts, Biologe, Physiologe.  
Forschungsgebiet: Biologie der Fortpflanzung
2. *John Rock* (1890-1984) Gynäkologe an der Harvard Universität.  
Zusammenarbeit mit Pincus

3. *Rusell E. Marker*, (geb. 1903, gibt 1995 ein Interview) Chemiker.  
Arbeitsgebiet: Steroid-Chemie. Kostengünstige Herstellung von Progesteron aus Pflanzen.
4. *Carl Djerassi*. (geb. 1923) Chemiker.  
Arbeiten über Gestagene
5. *Frank B. Colton*, Chemiker. Arbeiten über Gestagene.

Im Grunde genommen sind es jedoch zwei politisch engagierte Frauen, *Margret Sanger* (1883-1966) und *Katharine McCormick* (1875-1967), die den Anstoß gaben, und die Voraussetzungen schafften für die Entwicklung eines „perfekten Verhütungsmittels“, das einfach „wie ein Aspirin zu schlucken“, preisgünstig und in unbegrenzter Menge vorhanden sei. Die beiden Frauen kamen aus ganz unterschiedlichen Milieus. *Margret Sanger* hatte in der Familie, in der sie aufwuchs, und später als Krankenschwester im New Yorker Sozialdienst die gesundheitlichen Probleme kennengelernt, welche zahlreiche Geburten für Frauen in dürftigen sozialen Verhältnissen mit sich bringen. Sie trat deshalb schon in den 20er Jahren für eine Geburtenkontrolle ein und war politisch auf diesem Gebiet weltweit tätig. Demgegenüber stammte *Katharine McCormick* aus einer sehr vermögenden, alteingesessenen amerikanischen Familie. Als eine der ersten Frauen studierte sie Biologie und beendete 1904 die Magisterprüfung mit einer naturwissenschaftlichen Arbeit. Eine unheilbare Nervenkrankheit ihres Mannes, die zwei Jahre nach der Hochzeit ausgebrochen war, mag zu dem Entschluss beigetragen haben, keine eigenen Kinder zu haben und sich ein Leben lang neben sozialpolitischen Tätigkeiten für die Entwicklung eines perfekten Verhütungsmittels einzusetzen. Das Thema „Geburtenkontrolle“ führte die beiden so unterschiedlich motivierten Frauen, *Margret Sanger* und *Katharine McCormick*, zusammen.

*Margret Sanger* gelang es 1951, *Gregory Pincus* dafür zu gewinnen, ein physiologisches Verhütungsmittel zu entwickeln, also mehr als nur eine Barriere zwischen Ei- und Samenzelle. Das Mittel sollte sicher und bald verfügbar sein. *K. McCormick* kümmerte sich um die Finanzierung dieses Projektes. Ihre Investitionen beliefen sich in den Jahren nach 1951 auf etwa 2 Millionen US Dollar. Bemerkenswert sei, dass beide Frauen zu diesem Zeitpunkt über 70 Jahre alt waren.

Bei der Suche nach den geeigneten Hormonen für die Herstellung einer Verhütungspille erinnerte sich *G. Pincus* an die Arbeiten des Chemikers

*Rusell E. Marker* über die Hormongewinnung aus Pflanzen.

In den 30er Jahren befasste sich *Marker* mit der Steroidforschung, wobei sein Interesse besonders den Hormonen galt. Dazu angeregt wurde er durch die Ergebnisse, die von Wissenschaftlern in Deutschland auf diesem Gebiet erzielt worden waren. In einem Gespräch mit dem schon früher genannten Buchautor *Bernard Asbell* berichtet *Marker* 1995 aus der Erinnerung: „Ich wollte untersuchen, ob sich ein Verfahren finden lässt, mit dem Hormone in ausreichender Menge hergestellt werden können und zwar aus pflanzlichem Material.“ Diese Zielsetzung war neu. Bisher wurden Hormone nur in kleinen Mengen aus tierischem Material gewonnen und das unter großem finanziellem Aufwand.

Am Anfang von *Markers* Studien stand das Steroid mit dem Namen Sapogenin, das in den Wurzeln von Sarsaparilla und artverwandter wildwachsender Pflanzen verstärkt vorkommt. *Marker* gelang es daraus mittels chemischer Prozesse eine Substanz zu gewinnen, die nach weiteren chemischen Prozessen in Progesteron umgewandelt werden konnte. Aus einer bestimmten Art von Sapogenin, dem sogenannten Diosgenin der Yamswurzel (*Dioscorea*), ließ sich Progesteron besonders einfach herstellen. Bekannt sind weit über 600 Arten von Yamswurzelgewächsen. *Markers* Streifzüge auf der Suche nach der geeigneten Pflanze bis hin zu der Herstellung des Hormons gestalteten sich abenteuerlich. In einem Lehrbuch der Botanik entdeckte er die Abbildung und den Hinweis auf riesige mexikanische Knollengewächse aus der Familie der Dioscoreaceen mit dem Namen „cabeza de negro“. Daraufhin reiste er nach Veracruz (Mexiko), fand den im Lehrbuch bezeichneten Ort und sammelte größere Mengen der wildwachsenden Pflanze. Da die Versuche der Ansiedlung US-amerikanischer Fabrikationsstätten in Mexiko scheiterten, deren Aufgabe die Herstellung von Progesteron vor Ort aus den dort wachsenden Rohstoffen gewesen wäre, gründete *Marker* schließlich selbst, 1943, zusammen mit einem Kompagnon die Firma Syntex SA in Mexico City. Sie nahm die Produktion von Progesteron aus „Cabeza de negro“ und aus anderen tropischen Pflanzen aus der Familie der Dioscoreaceen auf, darunter z.B. die Barbasco-Wurzel, die besonders viel Diosgenin enthält. Kommerzielle Schwierigkeiten und Intrigen führten dazu, dass *Marker* 1949 enttäuscht der Chemie den Rücken kehrte. Seine bahnbrechenden Arbeiten ermöglichten jetzt allerdings die Herstellung von Steroidhormonen in großen Mengen und zu erschwinglichen Preisen.

Eine weitere herausragende Persönlichkeit in der Geschichte der Pille ist der Chemiker *Carl Djerassi*, der auf dem Gebiet der Steroidforschung insbesondere der Kortisonherstellung, zusammen mit *George Rosenkranz* bei Syntex S.A. in der Zeit nach *Marker* arbeitete. Dank der Erfolge dieser beiden Forscher bei der Hormonsynthese wurde das Unternehmen Syntex Ende der 50er Jahre zum Hauptlieferanten synthetischer Hormone an die pharmazeutische Industrie in Amerika und Europa.

*C. Djerassi* und *G. Rosenkranz* gelang 1951 die Synthese eines stabilen, oral wirksamen, künstlichen Progesterons, das wirksamer als das aus Naturprodukten hergestellte Progesteron war. Diese neue Substanz erhielt die generische Bezeichnung Norethindron oder Norethisteron. Sie ist heute noch Bestandteil zahlreicher weltweit benutzter Verhütungspillen. Damals jedoch dachten seine Erfinder „nicht im Traum daran, dass diese Substanz schließlich das aktive Ingredienz eines oralen Verhütungsmittels werden würde“, wie sich *Djerassi* viele Jahre später äußerte. Die Neuentwicklung wurde zunächst bei Menstruationsbeschwerden eingesetzt.

Etwa zur gleichen Zeit, als *Djerassi* und Mitarbeiter an der Synthese von Norethindron arbeiteten, wurde bei dem pharmazeutischen Unternehmen G. D. Searle (Chicago) durch den Chemiker *Frank B. Colton* und Mitarbeiter eine sehr ähnliche Substanz synthetisiert, das Norethynodrel. Es ist nicht ungewöhnlich, dass sich Wissenschaftler an unterschiedlichen Orten mit gleichen Entwicklungen beschäftigen, ohne von einander zu wissen. Zwischen *Djerassi* und *Colton* entstanden rivalisierende Urheberansprüche. Übrigens erklärte auch *Colton*, ähnlich wie *Djerassi*, dass ihm zur Zeit der Substanzentwicklung nicht bewusst war, ein chemisches Mittel zur Geburtenkontrolle gefunden zu haben.

Die neuen künstlichen Präparate mit Progesteronwirkung wurden im angelsächsischen Sprachraum „Progestine“ und im deutschsprachigen Raum „Gestagene“ genannt.

### Erste klinische Anwendung

Als *G. Pincus* im Jahre 1951 nach dem Hormon für eine Verhütungspille suchte, hatte er keine Kenntnis von den unlängst entwickelten, aber noch nicht patentierten und veröffentlichten Progestinen. Er verwandte *Markers* Progesteron und wiederholte und bestätigte die Versuche der Ovulationshemmung bei Tieren. Nächster Schritt war der klinische Test, wobei *Pincus'* Wahl dafür

auf den Gynäkologen *John Rock* fiel. Auf einer Tagung 1952 erfuhr *Pincus* nämlich, dass *Rock* mit dem neuen synthetischen Progesteron, experimentierte. Allerdings verabreichte er es unfruchtbaren Frauen mit dem Ziel der Herbeiführung einer Schwangerschaft. Es bedurfte noch erheblicher Überzeugungsarbeit, um *John Rock* für die Beteiligung an der Entwicklung eines Verhütungsmittels zu gewinnen.

Weitere Erschwernisse auf dem Weg zum „perfekten Verhütungsmittel“, so lautete der Auftrag an *G. Pincus*, erkannte er in den notwendigerweise hohen Dosen und deren Verabreichung durch Injektion. Derartige Komplikationen zeigten sich nicht bei den von *C. Djerassi* und *F.B. Colton* synthetisierten Präparaten, den Progestinen. Sie konnten in niedrigen Dosen und oral verabreicht werden. Nach erneuten Tierversuchen von *G. Pincus* und Mitarbeitern führte *J. Rock* 1954 die erfolgreiche klinische Erprobung des Progestins als Ovulationshemmer durch. Dabei wurde das von *F.B. Colton* bei Searle entwickelte Präparat mit der Handelsbezeichnung „Enovid“ benutzt.

*G. Pincus* und sein Mitarbeiter *M. C. Chang* (1909-1991) berichteten 1955 auf der 5. Tagung der „International Planned Parenthood League“ in Tokio von der absolut zuverlässigen antiovarischen Wirkung der Progestine im Tierversuch und verwies auf eine ähnliche Wirkung, die in Vorversuchen bei Frauen beobachtet wurde. Einige Monate später, auf einer wissenschaftlichen Tagung der Endokrinologen, stellte *J. Rock* seine Untersuchungsergebnisse mit nachstehender Bemerkung vor: „Wir sind zu der Annahme berechtigt, dass die Ovulation durch das neue Präparat, zumindest in einem sehr hohen Prozentsatz aller Fälle, unterbrochen wird.“

In größerem Umfang konnte „Enovid“ in Puerto Rico 1956 getestet und die bisherigen Aussagen bestätigt werden. Diese Untersuchungen waren in Puerto Rico möglich, da dort seit 1937 die Geburtenkontrolle legalisiert und Familienplanung ein akzeptiertes Thema in der Bevölkerung war. Das erprobte Präparat „Enovid“ enthielt 10 mg Norethynodrel und 0,150 mg Mestranol; es musste täglich an 20 Tagen während eines Zyklus eingenommen werden. Diese Östrogen-Gestagen-Kombinationspille wurde 1957 zunächst als Medikament zur Behandlung von Menstruationsbeschwerden und ab 1960 als erstes hormonales Kontrazeptivum in den USA zugelassen.

Schon während der klinischen Prüfung der oben erwähnten Pille wurde von Nebenwirkungen berichtet, wie etwa Kopfschmerzen, Übelkeit,

Schwindel. Folglich war genug Anlass gegeben für Studien zur Verbesserung der Verträglichkeit der Pille.

„Anovlar“ hieß die erste in Deutschland zugelassene Pille. Sie enthielt schon wesentlich geringere Anteile an Wirkstoffen: 4 mg Norethisteronacetat und 0,05 mg Äthinylöstradiol. Sie war grün, 140 mg schwer und hatte einen Durchmesser von 7 mm. Sie wurde von der auf dem Gebiet der Hormonforschung führenden Firma Schering (Berlin) hergestellt, die für die Zusammensetzung der Pille eigene Substanzen verwendete.

Über einen Lizenzvertrag hatte Schering 1956 von der mexikanischen Firma Syntex das Progestin Norethindron = Norethisteron erworben. Unter dem Namen „Primolut N“ wurde es bei der Behandlung von Menstruationsstörungen und Wechseljahrbeschwerden eingesetzt. Einige Mediziner versuchten damit auch die Verhütung einer Schwangerschaft zu erreichen. Mit der Weiterentwicklung des Norethindrons zu Norethisteronacetat hatte Schering das geeignete Gestagen für die erste in Deutschland verfügbare Pille, dem „Anovlar“, gefunden.

## Weiterentwicklungen der Pille von 1960 bis heute.

Mit der Einführung der Pille war die Forschung über die hormonelle Kontrazeption bei weitem nicht abgeschlossen. Neue Wege wurden gesucht mit dem Ziel, die Nebenwirkungen zu verringern, die Verträglichkeit zu verbessern und die Verhütungswirkung dabei zu erhalten. Demgemäß ist die Pille der ersten Stunde im Laufe der letzten 40 Jahre auf folgenden Gebieten umgestaltet worden:

1. Veränderung der Dosis und der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe.
2. Entwicklungen neuer Gestagene
3. Zusätzliche Formen der Anwendung
4. Ordnungsveränderungen

### 1. Veränderung der Dosis und der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe

Schon die erste europäische Verhütungspille „Anovlar“ wies weit weniger Östrogen auf als die von *G. Pincus* zusammengestellte Pille „Enovid“. Letztere enthielt 150 Mikrogramm Mestranol, während „Anovlar“ mit 50 Mikrogramm Äthinylöstradiol eingeführt wurde. Dennoch hielten sich auf dem Weltmarkt die hochdosierten Pillenpräparate bis Ende der 60er Jahre. Nachdem 1967



das „Royal College of General Practitioners“ im Vereinigten Königreich jedoch einen Zusammenhang zwischen hohen Östrogendosen und dem Risiko einer thromboembolischen Erkrankung festgestellt hatte, empfahl zwei Jahre später die britische Arzneimittelbehörde, die Höchstdosis von 50 Mikrogramm Östrogen in der Pille in Großbritannien nicht zu überschreiten. Diese Empfehlung wurde weltweit aufgenommen und neue Pillenpräparate mit höheren Östrogendosen als 50 Mikrogramm nicht mehr auf den Markt gebracht. 1974 zeigte eine Studie des Royal College, dass sich aufgrund der Verminderung des Östrogenanteils eine signifikante Verringerung von thromboembolischen Erkrankungen einstellte.

Studien der folgenden Jahre bewiesen, dass eine weitere Senkung der Östrogendosis möglich war. Die erwünschte kontrazeptive Wirkung konnte erhalten werden und im Gegenzug dafür unerwünschte Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Kopfweh, Schwindel, Brustspannen, weitgehend überwunden werden. Heute werden vorrangig die niedrigdosierte sogenannten Mikropillen verabreicht mit 35, 30 (seit 1973) und 20 (seit 1989) Mikrogramm Äthinylöstradiol. Die Mikropillen sind nicht zu verwechseln mit der Minipille, die nur Gestagen enthält und laut den Hinweisen von 1984 „als Ausweichverfahren anzuwenden ist, wenn andere Methoden der Empfängnisverhütung vorübergehend nicht in Frage kommen. Sie ist das Mittel der Wahl in der Stillzeit“.

Eine weitere Veränderung erfuhr „die Pille“ Anfang der 80er Jahre. Bei den Pillen der Anfangsphase handelte es sich nämlich um monophasische oder Einphasen-Kombinationspräparate, was bedeutet, dass Östrogen und Gestagen in allen Pillen des Einnahmezyklus im gleichen Verhältnis enthalten waren. Als Neuerung wurden nun Präparate hergestellt, bei denen das Verhältnis zwischen Östrogen und Gestagen während der 21 tägigen Einnahme sich veränderte. Damit konnte insgesamt die Gestagendosis herabgesetzt werden, bei weiterhin zuverlässiger kontrazeptiver Wirkung. Zykluskontrolle und Verträglichkeit wurden gegenüber den bisherigen Kombinationspräparaten verbessert. Diese Neuerung brachte mit sich, dass zyklusähnlich aufgebaute Zwei- und Dreistufen-Kombinationspräparate in den Handel kamen.

Eine andere Variante stellten die Zweiphasen- oder Sequenzpräparate dar. Sie wurden bereits in den 60er Jahren entwickelt, geprüft und nach und nach verändert. Bei diesen Präparaten enthalten die ersten der 21 bzw. 22 Pillen des Ein-

nahmezyklus nur Östrogen, das in den ersten Präparaten dieses Typs hoch dosiert war. In den Pillen der letzten Einnahmetage befinden sich sowohl Östrogen als auch Gestagen. Der Entwicklung dieser Präparate lag der Gedanke einer Anpassung an den physiologischen Zyklus zugrunde. Deshalb werden die Zweiphasenpräparate auch normophasische Präparate genannt.

## 2. Entwicklungen neuer Gestagene

Auf der Seite der Gestagene wurden neue Gestagene mit unterschiedlichem Wirkungsprofil entwickelt, die eine niedrigere Dosierung auch der Gestagene erlaubten und damit die Verträglichkeit weiter verbesserten. Bei den neu entwickelten Gestagenen wurden neben der kontrazeptiven Wirkung andere Partialwirkungen genutzt, wie z.B. östrogene, antiöstrogene, androgen-anabole, antiandrogene Wirkungen. Im Laufe der Jahre führte die Entwicklung zu den sogenannten Gestagenen der 2. und 3. Generation. Nach *H. Kuhl* lassen sie sich aufgrund von Gemeinsamkeiten in der Struktur und im Metabolismus in folgende Gruppen unterteilen:

1. Progesteron-Derivate: Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat
2. Nortestosteron-Derivate:
  - 2a. Estrane: Dazu gehören Norethisteron sowie Gestagene, die im Organismus rasch in Norethisteron umgewandelt werden: Ethynodioldiacetat, Lynestrenol, Norethisteronacetat, Norethisteronenanthat, Norethynodrel.
  - 2b. Gonane: Dazu zählen Levonorgestrel, Desogestrel, Norgestimat, Gestoden.

Eine andere zwar umstrittene Klassifizierung der Gestagene ist die in Gestagene der 1. Generation, der 2. Generation mit Levonorgestrel (seit 1975 in Deutschland auf dem Markt) und der 3. Generation mit Desogestrel, Norgestimat und Gestoden.

Das in Deutschland Ende der 80er Jahre häufiger registrierte Auftreten von schweren thromboembolischen Zwischenfällen bei Frauen, die mit Gestoden-haltigen Pillenpräparaten (Femovan®, Minulet®) verhüteten, löste Beunruhigung und Verunsicherung bei Frauen und Ärzten aus.

Die Bundesärztekammer (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) hielt deshalb im März 1989 nach über zweijähriger Erfahrung mit oralen Kontrazeptiva mit niedrig dosierbaren Gestagenen und nach längerer Erfahrung mit verminderten Östrogendosen eine neue Risikobewertung oraler Kontrazeptiva für angezeigt. Die

Ärzte wurden aufgefordert Beobachtungen insbesondere über thromboembolische Zwischenfälle bei den oben genannten Kontrazeptiva zu melden. Eine Zunahme der gemeldeten Fälle wurde registriert. Da unterschiedliche Erfahrungen aus dem Ausland vorlagen, wurden ausführliche Studien eingeleitet. Sie wiesen das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren, z.B. Rauchen, familiäre Disposition, Alter, als Ursachen für die genannten Komplikationen nach. Das Bundesgesundheitsamt forderte daraufhin die Pharmaindustrie auf, die neuen Erkenntnisse aufzunehmen, und die Produktinformation in den Kapiteln thromboembolisches Risiko und Risiko der Brustkrebsentstehung zu ergänzen.

Zu einer erneuten Verunsicherung kam es, als Ende 1995 eine befristete Indikationseinschränkung für Pillen der 3. Generation von der Bundesärztekammer bekannt gegeben wurde. Sie gründete sich auf drei epidemiologische internationale Studien, die darauf hinwiesen, „dass die Anwendung oraler Kontrazeptiva der 3. Generation mit den Gestagenkomponenten Desogestrel und Gestoden etwa doppelt so häufig mit einem venösen thromboembolischen Ereignis verbunden ist, wie die Einnahme von oralen Kontrazeptiva der 2. Generation mit Levonorgestrel.“ Laut Anwendungseinschränkungen des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) vom 11.12.95 durften orale Kontrazeptiva mit Gestoden und Desogestrel Erstanwenderinnen unter 30 Jahren nicht mehr verordnet werden. Außerdem musste vor der Verschreibung der genannten Kontrazeptiva sorgfältig ermittelt werden, ob ein familiäres Risiko für thromboembolische Erkrankungen vorhanden ist. Auch in Großbritannien und Norwegen verfügten die Aufsichtsbehörden Verordnungsrestriktionen.

Verunsicherte Frauen setzten oft überstürzt die Pille ab. Als Konsequenz wurde eine Zunahme ungewollter Schwangerschaften und in Folge vermehrt Schwangerschaftsabbrüche beobachtet. In England war z.B. im ersten Quartal 1996 bei der Zahl der Schwangerschaftsabbrüche ein Anstieg um 6,7 % zu verzeichnen.

Erst Anfang 1997 gab es eine Entwarnung in dem von *F.K. Beller* sogenannten „europäischen Pillenkrieg“. Die bereits erwähnten zugrundeliegenden epidemiologischen Studien waren nicht frei von systemischen Fehlern. Neuere Untersuchungen einer Arbeitsgruppe um *R.D.T. Farmer* ergaben, dass das Thromboembolierisiko nach Einnahme hormonarmer oraler Kontrazeptiva der 3. Generation doch nicht höher als bei den herkömmlichen Präparaten der 2. Generation war.

### 3. Zusätzliche Formen der Anwendung

Nachdem die oral einzunehmende Verhütungspille mit so großem Erfolg eingeführt worden war, richtete sich das Augenmerk erneut auch auf andere Möglichkeiten der Verabreichung je nach Indikationen: Auf dem Markt der hormonellen Verhütungsmittel gibt es zur Zeit Gestagene als Depot-Spritzen (Depo-Clinovir® mit Medroxyprogesteronacetat, eingeführt anfangs der 70er Jahre; Noristerat® mit Norethisteronenanthat, eingeführt 1980), als subkutane Implantate („Norplant“ mit Levonorgestrel, im Ausland auf dem Markt; Implanon® mit Etonogestrel, das in die wirksame Substanz 3-Keto-Desogestrel umgewandelt wird) und als Intra-Uterin-System (Mirena® mit Levonorgestrel).

Die Verabreichung der Kontrazeptiva in Form von Pflastern und Vaginalringen befindet sich im Untersuchungsstadium.

### 4. Verordnungsveränderungen

Die jahrelange Erfahrung und die damit einhergehende Bereicherung der Kenntnisse über die Wirkungen der Bestandteile der hormonellen Kontrazeptiva hat zu Veränderungen in der Verordnung der Pille geführt. In gewissen zeitlichen Abständen wurden vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer Leitsätze zur Verordnung oraler Kontrazeptiva herausgegeben, die den jeweils neuesten Kenntnisstand widerspiegeln. Die erste Fassung der „Leitsätze zur Verordnung oraler Ovulationshemmer“ wurde 1970 im Deutschen Ärzteblatt (DÄ) abgedruckt. Außerdem veröffentlichten in den letzten Jahren Experten des „Züricher Gesprächskreises“ wiederholt Empfehlungen zur oralen Kontrazeption, die die Hinweise des wissenschaftlichen Beirats ergänzen.

Eine der Veränderungen betraf die anfangs propagierte „Pillpause“ nach 2jähriger hormoneller Kontrazeption. So wurde in den Hinweisen des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer 1984 die Pillpause nicht mehr empfohlen, „da sie keinerlei Vorteile biete und da es hierbei häufiger zu unerwünschten Schwangerschaften kommt“. Die vermutete Zunahme von Amenorrhöen und eine damit verbundene Sterilität durch die Pilleneinnahme konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich nämlich, dass bei Vergleichen von Frauen, die die Pille absetzten, mit Frauen, die keine Pille eingenommen hatten, kein Unterschied in der Häufigkeit von Amenorrhöen bestand.

Weitere Veränderungen in der Pillen-Verordnung betreffen die Zielgruppe, d.h. die Frauen, denen die Pille verschrieben wurde. In den Anfangsjahren bekamen nur verheiratete Frauen ein ärztliches Pillenrezept. Hier spielten wohl eher ethisch-moralische als medizinische Gründe eine Rolle (s.u.). Solange die ärztliche Auffassung bestand, die Pille hätte Einfluss auf die Fertilität, wurde sie sogar nur verheirateten Frauen, die schon Kinder hatten, verschrieben.

In den 1975 veränderten Leitsätzen aus dem Jahre 1970 stehen erstmals Empfehlungen für die Verordnung von Ovulationshemmern an Jugendliche. Der bisher vorgebrachte medizinische Einwand gegen die Abgabe der Pille an Jugendliche war wissenschaftlich nicht mehr haltbar, wonach die Hormone Einfluss auf das noch nicht abgeschlossene Längenwachstum nehmen würden. Allerdings wurde 1975 bei Jugendlichen noch auf die „Notwendigkeit von Pausen nach sechsmonatiger Einnahme der Pille hingewiesen. Ferner sollte die Ovarialfunktion vor der Verschreibung, wenn möglich, durch einmonatige Basaltemperatur-Messung kontrolliert werden.“ Schließlich passt der wissenschaftliche Beirat 1984 seine Empfehlungen dem neuesten Erfahrungsstand an und formuliert für die Verordnung an Jugendliche u.a. Folgendes: „Die meisten der früher gegen eine Verabfolgung von hormonalen Kontrazeptiva an Jugendliche erhobenen Einwände sind heute durch eingehende Untersuchungen widerlegt. Die Pille wird von Jugendlichen gut vertragen. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist eher seltener als bei erwachsenen Frauen. Ovulationshemmer können grundsätzlich von der Menarche an verordnet werden. Ein biphasischer Zyklus ist keine zwingende Voraussetzung für die Verordnung.“

Außerdem befasst sich in den Bekanntmachungen von 1984 ein neuer Abschnitt insbesondere mit der Verordnung der Pille an Frauen über 40 Jahre. Dort ist unter anderem nachzulesen: „Orale Kontrazeptiva sollen wegen der mit dem Alter und der Anwendungsdauer zunehmenden Risiken nicht unbegrenzt verabreicht werden. Zwischen dem 35sten und 40sten Lebensjahr ist ein Wechsel auf andere Kontrazeptiva, (z.B. Spirale, Sterilisation) anzustreben. Eine Fortsetzung der hormonalen Kontrazeption über das 45. Lebensjahr hinaus ist nur noch ausnahmsweise zu rechtfertigen.“ In jedem Falle sollte eine eingehende Risiko-Nutzen-Abwägung der Pilleneinnahme vorausgehen.

Erneut werden 1993 vom „Züricher Gesprächskreis“ Empfehlungen zur oralen Kontrazeption

zusammengefasst. Verändert hat sich in diesen die Einstellung zum Alter der Frau: „Frauen über 40 Jahre können die Einnahme von niedrigdosierten Ovulationshemmern (OH) fortsetzen, wenn gesundheitliche Risiken sorgfältig ausgeschlossen wurden (siehe Züricher Empfehlungen zur Substitutionstherapie: Frauenarzt April 1993).“ Für Jugendliche „steht einer Verordnung von OH medizinisch bei gegebener Indikation nach Eintritt der Menarche nichts im Wege.“

*H.J. Arendt* beschreibt aus gynäkologischer Sicht den gegenwärtigen Stand der Beratung Jugendlicher zur hormonellen Schwangerschaftsverhütung und der Verschreibung der Pille an Jugendliche folgendermaßen:

- „- Diese Patientengruppe hat einen arztethischen und mit Einschränkungen auch einen arztrechtlichen Anspruch auf die sicherste, die hormonale Schwangerschaftsverhütung.
- Für sie gibt es keine zusätzlichen medizinischen Kontraindikationen und kein medizinisches „zu früh“ beim Beginn der Einnahme der Pille.
- Die Fertilität wird nicht eingeschränkt
- Pillenpausen, etwa nach 2jähriger Pilleneinnahme, müssen nicht eingelegt werden.
- Das medizinische „Handling“ entspricht dem bei jeder anderen Patientin.
- Es muss eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese, Sozial- und Sexualanamnese erhoben werden.
- Anstelle der sonstigen Geschäftsfähigkeit muss die Kritik- und Einsichtsfähigkeit vorliegen.
- Die Patientin muss ausreichend aufgeklärt sein (Dokumentation)
- Die Einwilligung der Eltern ist nicht zwingend geboten.
- Die ärztliche Schweigepflicht gilt auch gegenüber den Eltern.
- Bei Jugendlichen erfolgte die Ordination der Pille als Kassenleistung (§ 24a, SGB V)“

Neuere Empfehlungen zur oralen Kontrazeption des „Züricher Gesprächskreises“ vom April 1998 gehen in 10 Abschnitten ausführlich darauf ein, was bei der Verschreibung der Pille nach den heutigen Erkenntnissen zu beachten ist (siehe auch „Anwendung der hormonalen Kontrazeption“):

„Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von Ovulationshemmern (OH) eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben sowie Risikofaktoren (z.B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas, Hypertonie) sorgfältig auszuschließen.“

Die immer wieder auftauchende Frage, ob ein Zusammenhang zwischen OH und Brustkrebs besteht wird in Punkt 8 folgendermaßen behandelt:

„OH induzieren keine Mammakarzinome. Es gibt epidemiologische Hinweise darauf, dass unter der Einnahme von OH das Wachstum okkulten Mammakarzinome beschleunigt werden kann. Infolgedessen können diese früher entdeckt werden, sind häufiger lokal begrenzt und haben eine bessere Prognose. Es gibt auch keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss von OH auf Prognose und Verlauf eines behandelten Mammakarzinoms. Bei der Entstehung von Zervixdysplasien spielen bestimmte Papillomaviren eine kausale Rolle. Ob kontrazeptive Steroide Einfluss nehmen, ist ungeklärt. Unabhängig von ihrer Genese wird die Prognose dieser Erkrankungen durch regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen, die vor und während der Einnahme von OH obligat sind, entscheidend verbessert.“

In Punkt 10 wird auf günstige Wirkungen der OH hingewiesen:

„Die Anwendung von OH bedeutet auch eine Vermeidung der mit einer ungewollten Schwangerschaft verbundenen Komplikationen. Darüber hinaus sind folgende günstige Wirkungen zu nennen: OH reduzieren das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu und bleibt auch nach Absetzen für längere Zeit erhalten. Außerdem vermindern OH die Inzidenz verschiedener Erkrankungen und Beschwerden wie z.B. Endometriose, gutartige Brusterkrankungen, Ovarialzysten, ascendierende Genitalinfektionen, Blutungsstörungen und Dysmenorrhoe sowie das Wachstum von Uterusmyomen. OH haben per se keine langfristigen Auswirkungen auf die Fertilität und keine nachteiligen Wirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z.B. Abort, Fehlbildungen), auch wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte, wenn während der Frühschwangerschaft versehentlich OH eingenommen wurden. Während der Laktationsphase sind reine Gestagenpräparate oder zuverlässige nichthormonale Methoden zu bevorzugen.“

Schließlich wird in einem Addendum auf die jüngst geführte Diskussion über das Thromboseisiko eingegangen (s.o.). Auch werden ganz neue Untersuchungsergebnisse über den Einfluss von OH mit niedrigdosierten Östrogenen auf die Knochendichte erwähnt. Die geringen Daten lassen jedoch eine derzeitige Bewertung nicht zu, weshalb es nach Expertenmeinung keinen Grund

gibt für eine Änderung der bisherigen Verordnungspraxis.

## Die gesellschaftspolitische Bedeutung der Pille

Im Laufe der 40 Jahre ihrer Verfügbarkeit ist „die Pille“ in der Gesellschaft Wechselbädern von Akzeptanz und Ablehnung ausgesetzt gewesen. Buchtitel wie „Die Pille, und wie sie die Welt veränderte“ oder Schlagzeilen in Zeitungen wie „Eine Revolution hat Jubiläum“ weisen auf das historisch Besondere bei der Einführung der Pille hin. Das Besondere, das Neue, was die Gemüter so unterschiedlich bewegte, bestand darin, dass erstmalig mit fast absoluter Sicherheit eine Trennung von sexueller Lust und Fortpflanzung möglich war. Damit entfiel für Frauen die Angst vor einer unerwünschten Schwangerschaft mit ihren Konsequenzen.

## Die Frauenbewegung

Vorwiegend Feministinnen setzten sich engagiert für die Einführung und Verbreitung der Pille ein. Sie wurde als eine Befreiung von tradierten Normen, Gesetzen und Abhängigkeiten angesehen. Erstmals brauchte sich eine Frau ihrem Wunsch gemäß sexuell keine Grenzen zu setzen wegen einer möglichen Schwangerschaft, ähnlich dem Verhalten, das sich bisher schon Männer zu eigen machen konnten.

Als neues Phänomen zeigte sich, dass die Sexualität nicht mehr so streng und fast ausschließlich an die Ehe gebunden war. Partnerwechsel war dadurch für Frauen leichter geworden. Die sogenannte „sexuelle Revolution“ der 60er Jahre fällt mit der Verbreitung der Pille zusammen. Es wird diskutiert, ob letztere die Enttabuisierung der Sexualität ermöglichte, oder ob die neuen sexuellen Freiheiten im Gefolge der Prüderie der 50er Jahre den Siegeszug der Pille bewirkten. Für beide Aussagen lassen sich Beispiele finden: Die Verneinung der nicht unüblichen Frage „are you pillled“, zog gewöhnlich nach sich, dass mit dem angesprochenem Mädchen gar nicht getanzet wurde. Anders lautet der Bericht von *B. Asbell* in seinem Buch „Die Pille“, in dem ein junger Arzt schildert, wie unter befreundeten Ehepaaren Erfahrungen mit der Pille ausgetauscht und ganz im Gegensatz zur „Vorpillen-Ära“ auch über Sexualität gesprochen wurde.

Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre änderte die Frauenbewegung die Einstellung zur

Pille. So sehr die Feministinnen die Pille begrüßt hatten, so vehement gingen sie nun auf Distanz. Die Pille wurde abgelehnt, weil die Frau dadurch stets verfügbar sei, weil die Chemie im Körper auf Dauer zu möglichen Gesundheitsschäden führe und schließlich, weil die Verhütung wieder nur der Frau obliege. Mit der scheinbaren Befreiung durch die Pille hätten sich die Frauen in eine neue Abhängigkeit von Ärzten und der Pharmaindustrie begeben. Heutzutage sind die geschilderten Extrempositionen nicht mehr zu hören. Die Hochkonjunktur der alternativen Verhütungsmethoden während der Zeiten der Ablehnung der Pille ist rückläufig. Im Allgemeinen ist ein ausgewogenes und kritisches Verhalten gegenüber Verhütungsmethoden zu beobachten mit zunehmendem Interesse an ausführlicher Information.

### Die Ärzteschaft und die Pille

Im Gegensatz zu den Feministinnen standen eine Mehrzahl von Ärzten, insbesondere der Gynäkologen, der Pille zunächst zurückhaltend gegenüber. Zum einen mussten sie sich mit einer andersartigen Situation auseinandersetzen, derart dass die Pille, ein Medikament, nicht Kranken zur Heilung verordnet, sondern gesunden, meist jungen Frauen verschrieben werden sollte. Zum anderen waren die Ärzte gelehrt worden, „der Erhaltung der Fortpflanzungsfähigkeit zu dienen“, wie z.B. in dem gynäkologischen Standard-Werk von *Heinrich Martius* zu lesen ist, das in jenen Jahren richtungsweisend war. Weiter hieß es da: „Die Konzeptionsverhütung unterliegt ebenso wie die Unterbrechung der Schwangerschaft der medizinischen Indikation“.

Erst als 1963 der Göttinger Gynäkologe *Prof. Dr. Heinz Kirchoff* auf dem Therapiekongress in Karlsruhe über Erfahrungen mit der hormonalen Kontrazeption berichtet hatte und dabei die Vorteile und Risiken abgewogen und „die Pille“ als Verhütungsmittel empfohlen hatte, wurde sie von der Ärzteschaft allmählich akzeptiert. Die berechnete Aussicht, durch die Pille die Zahl der illegalen Abtreibungen zu verringern, mag für viele Ärzte Grund genug gewesen sein, Bedenken gegen die Pille fallen zu lassen. Gewisse Einschränkungen blieben bestehen: So war die Pille anfänglich nur verheirateten Frauen zugänglich. Sie allein besaßen nach ärztlicher Meinung die erforderliche Reife und Urteilsfähigkeit, um die Pille regelmäßig einnehmen zu können.

### Die Kirche und die Pille

Ablehnend auf die Einführung der Pille reagierten die Theologen aus vorwiegend moralischen Gründen. Für sie war die Pille inhaltsgleich mit einem Angriff auf die Ehe- und Familienordnung. Die sexualfeindliche Haltung der katholischen Kirche wird unterstrichen durch die 1968 von *Papst Paul VI* veröffentlichte Enzyklika „*Humanae vitae*“. In ihr wird die aktive Geburtenregelung mit Hilfe von hormonellen, mechanischen und chemischen Kontrazeptiva als Sünde verurteilt. 1968 werden jedoch unter den Katholiken in Deutschland Stimmen laut, die dem Papst eine Revision der Enzyklika nahelegen. Erneut wird Mitte der 90er Jahre in einem Kirchen-Volks-Begehren in Österreich und Deutschland „die positive Bewertung der Sexualität und Anerkennung der verantworteten Gewissensentscheidung in Fragen der Sexualmoral gefordert (z.B. bei der Empfängnisregelung)“. Dessen ungeachtet wurde die hormonelle Kontrazeption in kirchlichen und konservativen Kreisen wegen der Befürchtung abgelehnt, dass durch „die Pille“ einem zweifelhaften Lebenswandel und der Unzucht Vorschub geleistet würde.

### Die Politik

Im Unterschied zur Kirche hatten viele Politiker eine positive Einstellung zur Pille. Sie setzten nämlich große Erwartungen in die Pille und sahen in ihr ein Mittel zur Eindämmung der weltweiten Bevölkerungsexplosion. Allerdings erfüllten sich diese Erwartungen der Politiker genauso wenig wie die Voraussagen eines Sittenverfalls der Kirche.

Ein ausführlicheres Eingehen auf die weitläufige Thematik „Pille und Gesellschaft“ würde den Rahmen dieses Referats sprengen. Statt dessen sollen zum Ausklang die Schlussreflexionen des Beitrages von *Cornelia Helfferich* in dem beim Verlag Rowohlt, Berlin, 1996 erschienenen Buch „Die Pille. Von der Lust und von der Liebe“ wiedergegeben werden:

„Ist die Pille bequem oder zu bequem? Ist sie Machtmittel der Frau oder der Gesellschaft? Aus Sicht der Frauen wird die Frage kontrovers beantwortet. Es kommt auf den Kontext an, darauf, wie das Verhältnis der Geschlechter und die Formen sexueller Begegnung bewertet werden, wie der Umgang mit dem Körper und selbstbestimmte Lebensplanung gestaltet, wo Selbstbestimmung und Macht gesucht und mit welchen Mitteln sie durchgesetzt werden. Eine politische Bewertung kommt aber nicht umhin, den größte-

ren Kontext einzubeziehen. Denn um Selbstbestimmung und Macht, um Handlungsspielräume und Kontrolle geht es auch in jenem öffentlich-politischen Bereich, in dem unterschiedliche Akteure ihre eigenen Interessen durchsetzen, z.B. Medien, die Pharmaindustrie, die Lobby der Ärzteschaft, Institutionen, die sich als Sittenwächter sehen, etc. und „Körperpolitik“ im großen machen. Das gibt Rahmenbedingungen für das Handeln der einzelnen vor. Die subjektiven Sichtweisen von Frauen sind immer von diesen Rahmenbedingungen beeinflusst, aber sie gehen auch darüber hinaus. Das gilt – an unterschiedlichen Punkten – sowohl für diejenigen, die die Pille als Vehikel autonomer Lebensplanung sehen, als auch für diejenigen, die sie als Ausdruck gesellschaftlicher Zwänge erleben.“

## Hormonale Kontrazeptiva heute in Deutschland

40 Jahre nach Einführung der hormonalen Kontrazeptiva benutzen über 50 % der Frauen in Deutschland Hormone als Empfängnisverhütungsmethode (s. Abbildung angewandte Verhütungsmethoden BZgA 1998).

<b>Angewandte Verhütungsmethoden</b>	
- Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren -	
-----	
Welche Empfängnisverhütungsmethoden oder –mittel wenden Sie oder Ihr Partner an? (Mehrfachnennungen möglich)	
Anti-Baby-Pille	58 Prozent
Kondome	37 Prozent
Gebärmutter-, Scheidenpessare, Spirale	12 Prozent
Unfruchtbare Tage	4 Prozent
Sterilisation der Frau	2 Prozent
Sterilisation des Mannes	2 Prozent
Temperaturmethode	2 Prozent
Unterbrochener Geschlechtsverkehr	2 Prozent
Sexuelle Enthaltsamkeit	1 Prozent
Chemische Verhütungsmittel	1 Prozent
Scheidenspülung	0 Prozent
Basis: Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren, die zur Zeit verhüten (n = 823)	

Quelle: BZgA-Repräsentationserhebungen „Aids im öffentlichen Bereich 1998“ durch die Gesellschaft für Sexualforschung und statistische Analysen

Sie sind verfügbar in folgenden Anwendungsformen:

- Tablettenform
- Depotspritze
- Intrauterinsystem
- Implantat.

Die gängigste Bezeichnung für die hormonalen Kontrazeptiva in Tablettenform ist „die Pille“. Sie wird geschluckt, weshalb auch von oralen Kontrazeptiva (engl. OC) gesprochen wird. Ausgehend von der Hauptwirkungsweise, nämlich der Hemmung der Ovulation (Eisprung), ist die Bezeichnung Ovulationshemmer (OH) ebenfalls häufig zu lesen.

Auf dem deutschen Markt befinden sich ca. 60 Pillenpräparate, die beide Sexualhormone - Östrogen und Gestagen – enthalten. Zusätzlich stehen 5 Präparate zur Verfügung, die nur Gestagene enthalten und als Minipillen bezeichnet werden.

Bei Wunsch nach einer Langzeitverhütung können Frauen wählen zwischen 2 Depot-Präparaten in Spritzenform, einem Intrauterinsystem (Mirena®) und einem Implantat (Implanon®). Diese Präparate enthalten ausschließlich Gestagene (s. Anhang).

Im Ausland sind bereits Einmonatsspritzen mit Östrogenen und Gestagenen erhältlich. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva in der Scheide in Tablettenform oder als Depot in Form eines vaginalringes wirksam ist.

Es laufen auch Studien mit einem Pflaster als Kontrazeptivum.

Hormonale Kontrazeptiva sind die sichersten reversiblen Empfängnisverhütungsmittel. Die hohe Sicherheit wird durch die vielfältige Wirksamkeit erreicht wie:

- Ovulationshemmung (Hauptwirkung)
- Veränderung des Zervixschleims, wodurch die Penetration der Spermien erschwert ist
- Störung der Eileiterfunktion
- Veränderung der Gebärmutter Schleimhaut durch vorzeitige Transformation
- Hemmung der Kapazitation der Spermien

Die bequeme Anwendung in Tablettenform ist der Grund, dass ca. 98 % der Frauen, die Hormone zur Verhütung nutzen, orale Kontrazeptiva einnehmen. 97 % davon benutzen Ovulationshemmer (s. Tabelle 1: Anwendung hormonaler Kontrazeptiva 1997 in Deutschland).

Alle hormonalen Kontrazeptiva enthalten synthetische Sexualhormone. Wegen der schnellen Verstoffwechslung gewährleisten natürliche Sexualhormone nicht die notwendige Sicherheit.

Die Präparate unterscheiden sich – außer in der Applikationsform - erstens in ihrer Zusammensetzung und zweitens in ihren verschiedenen Dosierungen. Zahlreiche identische Präparate sind – je nach Hersteller – unter verschiedenen Namen auf dem deutschen Markt (s. Anhang). (Ein Preisvergleich der Präparate lohnt sich. Die Preise pro Packung bewegen sich zwischen 7,30 DM und 23,52 DM.)

Präparate-Typen	1997 (%)
Gesamte hormonale Kontrazeptiva	100,0
Kombinationspräparate (20µg EE)	11,4
Kombinationspräparate (30/35µg EE)	54,0
Zweistufenpräparate	4,8
Dreistufenpräparate	19,5
Kombinationspräparate (50µg EE)	5,2
Sequenzpräparate (50µg EE)	3,5
Minipille	0,7
Depot-Gestagene	0,4
Levonorgestrelhaltiges Intrauterin-pessar	0,5

*Tabelle 1* Die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva in dem Jahr 1997 in Deutschland (in % der Zyklen; EE = Ethinylestradiol).

### Zusammensetzung der Präparate (s. Anhang 2)

Zwei verschiedene synthetische Östrogene sind in den verfügbaren hormonalen Kontrazeptiva enthalten: Das Ethinylestradiol (EE) und das Mestranol (ME).

Mestranol wird nach der Einnahme in EE umgewandelt und hat die gleiche Wirksamkeit wie EE. Mestranol ist nur in Ovosiston® und Gestamestrol® enthalten. Alle übrigen OH enthalten EE.

14 verschiedene synthetische Gestagene befinden sich in den in Deutschland hergestellten hormonalen Kontrazeptiva, davon 11 in den OH.

Die Stärke der kontrazeptiven Wirkung der einzelnen Gestagene weist deutliche Unterschiede auf. So beträgt z.B. die Ovulationshemmdosis pro Tag für Levonorgestrel 0,06mg, für Chlormadinonacetat 1,7mg (s. Tab. 2). Außerdem hat jedes Gestagen ein eigenes Wirkungsspektrum, d.h. neben der kontrazeptiven Wirkung zusätzliche Eigenschaften, die auch therapeutisch genutzt

werden. So gibt es z.B. eine spezielle Indikation für Chlormadinonacetat-haltige OH wegen ihres antiandrogenen Effektes (s. Tab. 3).

Beim Vergleich der einzelnen Gestagene ist weiterhin zu beachten, dass es sich bei einigen der in den Pillen enthaltenen Gestagenen um Gestagen-Prohormone handelt, die erst nach der Einnahme in die eigentliche Wirksubstanz umgewandelt werden (s. Tab. 4).

Substanz	Wirksubstanz
Norethisteronacetat	Norethisteron
Norethisteronenanthat	Norethisteron
Ethynodioldiacetat	Norethisteron
Lynestrenol	Norethisteron
Norethynodrel	Norethisteron
Desogestrel	3-Keto-desogestrel
Etonogestrel	3-Keto-desogestrel
Norgestimat	Levonorgestrel

*Tabelle 4* Gestagen-Prohormone („Prodrugs“), die überwiegend nach Umwandlung in die eigentlichen Wirksubstanzen wirksam werden.

### Dosierungen

Je nach Östrogendosis unterscheiden sich die Präparate in hoch- und niedrigdosiert. Enthält ein OH 35µg und weniger EE, handelt es sich um ein niedrig-dosiertes Präparat und es wird als Mikropille bezeichnet. Die mit der niedrigsten Östrogendosis in Deutschland verfügbaren Präparate enthalten 20µg EE. (Präparate mit 10µg EE werden in Zukunft erwartet.)

Wegen der verschiedenen Wirkungsstärke der Gestagene ist es nur bei gleichem Gestagen möglich von hoch- und niedrigdosiert zu sprechen.

Die hohe kontrazeptive Wirkung einiger Gestagene hat es möglich gemacht, die Östrogendosis ohne Einbuße der kontrazeptiven Sicherheit zu reduzieren.

Ein Pillenzyklus besteht aus 28 Tagen. 21 oder 22 Tage werden hormonhaltige Tabletten eingenommen. Dann folgt entweder eine Pause von 6 oder 7 Tagen, in der keine Tabletten oder hormonfreie Tabletten eingenommen werden. In der Regel erfolgt 2 bis 4 Tage nach Aufhören mit der Einnahme hormonhaltiger Tabletten eine Hormonentzugsblutung. Minipillen werden kontinuierlich – ohne Pause – eingenommen.

Je nachdem wie die Östrogene und Gestagene im Präparat verteilt sind, gibt es verschiedene Präparatetypen (s. Tab. 1).

Die „klassische“ Pille ist die monophasische Kombinationspille (= Einphasenpille).

Jede Tablette enthält ein Östrogen und ein Gestagen in konstanter Dosierung. Ca. 70 % der

Frauen, die hormonale Kontrazeptiva benutzen, nehmen Einphasenpräparate. Sie erreichen die höchste Sicherheit bei den OC.

Gestagen	TD (mg)	OH (mg)	DKP (mg)	DSP (mg)	AA (%)
Medroxyprogesteronacetat	50				
Cyproteronacetat	12	1,0	2,0		100
Chlormadinonacetat	25	1,7	2,0	1,0	30
Dienogest	6	1,0	2,0		40
Norgestimat	7	0,2	0,25	0,18	
Levonorgestrel	4	0,06	0,125	0,05	
Norethisteron	100	0,4	0,5	0,5	
Norethisteronacetat	50	0,5	0,6		
Lynestrenol	70	2,0	0,75		
Desogestrel	2	0,06	0,150	0,025	
Gestoden	3	0,04	0,075	0,05	

*Tabelle 2* Wirkungsstärke der Gestagene: TD = Transformationsdosis pro Zyklus; OH = Ovulationshemmung pro Tag, ohne Östrogen; AA = relative antiandrogene Wirksamkeit; DKP = Dosis in Kombinationspräparaten, 1. Woche; DSP = Dosis in 2- oder 3-Stufenpräparaten, 1. Woche.

Gestagen	Endometriumtransformation	Ovulationshemmung	Anti-gestagen	Östrogen	Anti-östrogen	Androgen	Anti-androgen	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
Progesteron	+	+	-	-	+	-	(+)	(+)	+
Chlormadinonacetat	+	+	-	-	+	-	+	+	-
Cyproteronacetat	+	+	-	-	+	-	+	+	-
Medroxyprogesteronacetat	+	+	-	-	+	(+)	-	+	-
Dienogest	+	+	-	-	+	-	+	-	-
Norethisteron	+	+	-	(+)	+	+	-	-	-
Norethisteronacetat	+	+	-	(+)	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	-	(+)	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	-	+	+	-	-	-
Norgestimat	+	+	-	-	+	+	-	-	-
Desogestrel	+	+	-	-	+	+	-	-	-
Gestoden	+	+	-	-	+	+	-	(+)	+

*Tabelle 3* Wirkungsspektrum der Gestagene (überwiegend tierexperimentell ermittelt).

Bei Zweiphasen bzw. Sequenzpräparaten wird in der ersten Phase über 7 Tage nur Östrogen gegeben. In der 2. Phase über 15 Tage wird in einer Tablette zu dem Östrogen ein Gestagen kombiniert. Zweiphasenpräparate sind mit 50µg EE alle als hochdosiert einzustufen, haben eine höhere Versagerquote, bieten aber eine gute Zykluskontrolle.

Nur 4 Präparate sind Zweiphasenpräparate: Lyn-ratiopharm-Sequenz, Ovanon, Oviol und Sequostat.

Bei den Zwei- und Dreistufenpräparaten werden mit jeder Tablette Östrogene und Gestagene

zugeführt wie bei den Einphasen-Kombinationspräparaten. Allerdings variieren die Dosierungen von Östrogenen und Gestagenen je nach Präparat in 2 oder 3 Stufen. Sie sind etwas weniger zuverlässig als Einphasenpräparate.

Eine neue Variante ist die sogenannte „mikrophasische“ Pille, die in den ersten 7 Tagen statt 50µg EE nur 40µg EE enthält und schon in diesen Tagen mit einer kleinen Gestagendosis (25µg Desogestrel) kombiniert wird. In den weiteren 15 Tagen wird die Östrogendosis auf 30µg EE reduziert und die Gestagendosis (125µg Desogestrel) erhöht (Biviol®).



## Anwendung der hormonalen Kontrazeptiva nach dem heutigen Wissensstand.

Hormonale Kontrazeptiva sind hochwirksame Medikamente, die vorwiegend jungen, gesunden Frauen verabreicht werden.

Wie alle Medikamente haben sie außer der gewünschten Wirkung, d.h. der Kontrazeption, Nebenwirkungen. Sie sind z.T. harmlos, treten nur zu Beginn auf, und können präparatabhängig sein. Günstige Nebenwirkungen werden therapeutisch genutzt.

Gefährliche Nebenwirkungen, die u.U. zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können, sind sehr selten und treten vorwiegend bei Frauen auf mit prädisponierenden Faktoren.

Das zeigt, wie wichtig es ist, vor der Erstverordnung durch eine ausführliche Erhebung der Allgemein-, Familien- und gynäkologischen Anamnese und durch entsprechende Untersuchungen Risikofaktoren zu erkennen und Kontraindikationen zu beachten (s. Tab. 5 und Tab 6).

Unter der Hormoneinnahme sind regelmäßige Zwischenanamnesen und Kontrolluntersuchungen angesagt.

In einer ausführlichen Beratung sollten vor der Verordnung Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken mit der Klientin besprochen werden. Die Empfehlung lautet mit niedrig-dosierten Präparaten zu beginnen.

Unter der Pilleneinnahme können in den ersten Monaten während des Anpassungsprozesses verschiedene Nebenwirkungen vorübergehend auftreten, z.B. Übelkeit, Brechreiz, Kopfschmerzen.

Einige Beschwerden sind abhängig vom Präparat. Mit einem gezielten Präparatewechsel können oft diese Nebenwirkungen wieder verschwinden (s. Tab. 7). Vor allem in den ersten Monaten der Hormoneinnahme kann es auch zum Auftreten von Symptomen kommen, die als Warnsignale gedeutet werden müssen und Gründe für ein sofortiges Absetzen sind (Tab. 8); z.B. können akute Sehstörungen oder ungewöhnlich starke Migräne, u.U. erstmals auftretend, Vorboten für einen Schlaganfall sein.

Eine Pillenpause ist nach heutigem Kenntnisstand eher als ungünstig einzuschätzen, da der

Körper immer wieder neu den Anpassungsprozessen unterworfen wird.

Für die Einnahmedauer gibt es keine gültige Regel. Da mit zunehmendem Alter die Risiken zunehmen, sollte mit zunehmendem Alter über andere Verhütungsmethoden nachgedacht werden. Frauen ohne Risikofaktoren können bis zur Menopause hormonale Kontrazeptiva nehmen.

Bei Einnahmefehlern stellen sich die Fragen, wie hoch ist das Konzeptionsrisiko, welche Maßnahmen können eingeleitet werden, um das Konzeptionsrisiko möglichst klein zu halten, und wann ist die Sicherheit der Verhütungsmethode wieder gewährleistet (s. Tab. 9).

### Günstige Auswirkungen und therapeutische Anwendung von OH (s. Tab. 10).

Unter OH kommt es im allgemeinen zu regelmäßigen Entzugsblutungen, die kürzer, schwächer und weniger schmerzhaft sind als die Periodenblutung. Diese günstigen Auswirkungen werden oft therapeutisch genutzt bei starken (Hypermenorrhoe) unregelmäßigen oder schmerzhaften (Dysmenorrhoe) Zyklusblutungen; organische Ursachen müssen ausgeschlossen werden.

Eine Ovulationshemmung nimmt natürlich auch den Mittelschmerz. Bei einigen Frauen lassen sich auch durch OH Beschwerden des prämenstruelles Syndrom (PMS) beeinflussen. Je nach Ausmaß der Endometriose ist auch ein therapeutischer Effekt mit einem gestagenbetonten, monophasischen Ovulationshemmer zu erreichen.

Einphasenpräparate reduzieren deutlich das Risiko funktioneller Ovarialzysten (im Gegensatz zu Minipillen). Je nach Ausprägung des Krankheitsbildes ist auch eine positive Einflussnahme auf das PCO-Syndrom (polyzystisches Ovar) mit OH zu erreichen.

Niedrig-dosierte gestagenbetonte monophasische OH (und auch reine Gestagenpräparate) reduzieren gutartige Brusterkrankungen (Mastopathie 1. und 2. Grades) in Abhängigkeit von der Einnahmedauer (nach 5 Jahren OH 50 % Reduzierung). Mastodynien lassen sich auch mit hormonalen Kontrazeptiva bessern. Andererseits können unter OH erstmals Mastodynien auftreten, die gestagenbedingt sein können und durch Präparatewechsel mit schwächerer Gestagenwirkung wieder Besserung bringen.

Familienanamnese	Allgemeinanamnese	Gynäkologische Anamnese
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboembolien</li> <li>• Bluthochdruck</li> <li>• Herzinfarkt</li> <li>• Schlaganfall</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Fettstoffwechselstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboembolien</li> <li>• Bluthochdruck</li> <li>• Herzerkrankungen</li> <li>• Fettstoffwechselstörungen</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Rauchen</li> <li>• Lebererkrankungen</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Migräne</li> <li>• Medikamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklusverhalten</li> <li>• Brustspannen</li> <li>• Ausfluss</li> <li>• Operationen</li> <li>• Mammographie</li> <li>• Familienplanung</li> <li>• Bisherige Kontrazeption</li> </ul>

Tabelle 5 Erhebung der Familien-, Allgemein- und gynäkologischen Anamnese.

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute und chronisch progrediente Lebererkrankungen (z.B. Zirrhose, Virushepatitis)</li> <li>• Störungen der Gallensekretion, intrahepatische Cholestase (auch in der Anamnese)</li> <li>• Vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Erkrankungen (Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt)</li> <li>• Mikro- oder Makroangiopathien</li> <li>• Hereditäre Thrombophilie</li> <li>• Lupus erythematodes</li> <li>• Vaskulitis</li> <li>• Antiphospholipid-Antikörper</li> <li>• Durchblutungsstörungen</li> <li>• Schwere einstellbare Hypertonie</li> <li>• Diabetes mellitus mit Angiopathien</li> <li>• Hyperhomocysteinämie</li> <li>• Schwer behandelbare Hypertriglyzeridämie</li> <li>• Mammakarzinom</li> <li>• Ungeklärte uterine Blutungen</li> <li>• Hämolytisch-urämisches Syndrom</li> <li>• Herzklappenerkrankung mit Komplikationen</li> <li>• Rekurrende Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebererkrankungen (z.B. Porphyrie)</li> <li>• Gallenblasenerkrankungen</li> <li>• Fettstoffwechselstörungen</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Störungen der Hämostase</li> <li>• Gefäßverletzungen</li> <li>• Herz- und Niereninsuffizienz, Ödeme</li> <li>• Herzoperationen</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Vorausgegangene oder bestehende Thrombophlebitiden</li> <li>• Rauchen</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Laktation</li> <li>• Kunststoffprothesen (z.B. Herzklappen)</li> <li>• Mastopathie III. Grades</li> <li>• Uterusmyome</li> <li>• Geplante Operation mit erhöhtem Thrombose-risiko</li> <li>• Längerfristige Ruhigstellung</li> <li>• Endometriumkarzinom</li> <li>• Zervixkarzinom</li> <li>• Migräne</li> </ul>

Tabelle 6 Absolute und relative Kontraindikationen für Ovulationshemmer.

Die meisten OH bewirken eine Besserung leichter Androgenisierungserscheinungen. Bei deutlichen androgenetischen Symptomen (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus) werden bevorzugt die OH eingesetzt, deren Gestagene antiandrogene Partialwirkungen haben (s. Tab. 3). Dazu gehören Cyproteronacetat (CPA), Chlormadinonacetat und – etwas weniger ausgeprägt – Dienogest. Mit einem Therapieerfolg ist erst nach Monaten zu rechnen (Tab. 11).

„Die Anwendungseinschränkungen der deutschen Zulassungsbehörde für CPA-haltige Präparate wegen des Verdachtes auf ein erhöhtes Risiko für Lebertumore können fachlich nicht bestätigt werden.“ (Kuhl, H., Jung-Hoffmann)

Aszendierende (aufsteigende) Infektionen werden unter OH deutlich seltener beobachtet und vor allem schwere Formen reduzieren sich unter OH.

Symptom	Östrogenbetontes Präparat	Wechsel auf Gestagenbetontes Präparat	Antiandrogenes Gestagen
Ausbleiben der Entzugsblutung	+		
Hypomenorrhö	+		
Hypermenorrhö		+	
Menorrhagie		+	
Durchbruchblutungen	+		
Soorkolpitis	+		
Fluor albus, Mukorrhö		+	
Trockene Vagina	+		
Abnahme des Mammavolumens	+		
Mastopathie, Mastodynie		+	
Kopfschmerzen		+	
Gewichtszunahme (Appetit)	+		
Rasche Gewichtszunahme, Ödeme		+	
Hitzewallungen	+		
Abgeschlagenheit, Müdigkeit	+		
Depressive Verstimmungen	+		
Libidoabnahme	+		
Akne, Seborrhö, Hirsutismus			+

Tabelle 7 Wechsel des Präparatetyps bei Auftreten verschiedener Nebenwirkungen.

- Schwangerschaft
- Erstmaliges Auftreten oder Verschlimmerung von Migräne oder starken Kopfschmerzen
- Flüchtige zerebrale Attacken (z.B. Sprachstörungen, taubes Gefühl eines Körperteils)
- Akute Sehstörungen (z.B. Gesichtsfeldausfall, Doppelsehen, Blindheit)
- Starke Schmerzen in der Brust, die beim Atmen zunehmen (Herzinfarkt)
- Schwellung oder starke Schmerzen in einem Bein (Thrombose)
- Schmerzen in der Brust, unklare Atembeschwerden, Blutspucken (Lungenembolie)
- Thrombophlebitis (Venenentzündung)
- Cholestatischer Ikterus (Gelbsucht)
- Schwere Oberbauchschmerzen (Lebererkrankungen, Gallensteine, Thrombose)
- Starker Blutdruckanstieg
- Schwerer generalisierter Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Vergrößerung bestehender Myome
- 4-6 Wochen vor einer geplanten Operation
- Längere Ruhigstellung (z.B. nach Unfall)

Tabelle 8 Warnsignale und Gründe für ein sofortiges Absetzen von Ovulationshemmern.

### Ungünstige Wirkungen der OH (s. Tabelle 12)

Das Risiko für eine Chlamydieninfektion der Zervix ist unter OH deutlich erhöht, in geringem Maße auch für Gonokokken- und Trichomonadeninfektionen. Das Auftreten ist abhängig von der Einnahmedauer und der Wirkungsstärke des Gestagens. Als Ursache wird die Wirkung der Gestagene auf die Zervix angesehen, die diese Infektionen erleichtern. Ebenso begünstigen OH möglicherweise die Entstehung einer Candida-Vulvo-Vaginitis. Gestagene fördern diese Reaktionsweise; Östrogene haben einen hemmenden

Effekt. Es wird ein Wechsel auf Sequenzpräparate empfohlen.

Auf der einen Seite können OH eine Migräne auslösen, was dann als ein Frühsymptom für einen Schlaganfall gedeutet werden kann, und ein Grund zum Absetzen des OH ist. Auf der anderen Seite ist Migräne keine Kontraindikation für OH und kann sich unter OH bessern oder sogar ganz aufhören. Wird eine Migräne im hormonfreien Intervall beobachtet, gibt es verschiedene Empfehlungen: Der Wechsel auf ein nur

<p><b>Einnahmefehler in der 1. Einnahmewoche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 Tablette eines Einphasenpräparats mit starkem Gestagen (Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden) ausgelassen:</b> vergessene Tablette sofort nehmen, weitere Einnahme nach Vorschrift</li> <li>• <b>1 Tablette eines Einphasenpräparats mit schwächerem Gestagen, eines Dreistufen- oder Sequenzpräparats ausgelassen:</b> vergessene Tablette sofort nehmen; weitere Einnahme nach Vorschrift; zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen (z.B. Kondom) für die folgenden 7 Tage</li> <li>• <b>2 oder mehr Tabletten eines Ovulationshemmers ausgelassen:</b> nur die letzte der vergessenen Tabletten sofort einnehmen (die anderen vergessenen Tabletten verwerfen); weitere Einnahme nach Vorschrift; zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen für die folgenden 7 Tage</li> <li>• <b>Hat innerhalb der letzten 7 Tage oder am Tag der ausgelassenen Tablette Geschlechtsverkehr stattgefunden und wurden 1 oder mehr Tabletten vergessen:</b> Sofort den Arzt informieren. Es sollte nur die letzte der vergessenen Tabletten sofort eingenommen werden (die anderen vergessenen Tabletten verwerfen); weitere Einnahme nach Vorschrift. Gegebenenfalls ist die Anwendung der Postkoitalpille zu erwägen. Außerdem sind für die folgenden 7 Tage zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen erforderlich</li> </ul>
<p><b>Einnahmefehler in der 2. Einnahmewoche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 bis 3 Tabletten ausgelassen:</b> nur die letzte der vergessenen Tabletten einnehmen, die anderen vergessenen Tabletten verwerfen; weitere Einnahme nach Vorschrift.</li> <li>• <b>4 oder mehr Tabletten ausgelassen:</b> nur die letzte der vergessenen Tabletten einnehmen, die anderen vergessenen Tabletten verwerfen; weitere Einnahme nach Vorschrift. Für die folgenden 7 Tage zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen</li> </ul>
<p><b>Einnahmefehler in der 3. Einnahmewoche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 oder mehr Tabletten ausgelassen:</b> Einnahme beenden, restliche Tabletten verwerfen. Nach 7 Tage Pause mit der Einnahme einer neuen Packung beginnen. Das hormonfreie Intervall darf nur 7 Tage betragen (nicht länger)</li> <li>• <b>1 oder mehr Tabletten ausgelassen (alternativ):</b> nur die letzte der vergessenen Tabletten einnehmen, die anderen vergessenen Tabletten verwerfen; weitere Einnahme nach Vorschrift; nach der letzten Tablette jedoch die nächste Packung ohne Pause anschließen und nach Vorschrift einnehmen</li> </ul>

Tabelle 9 Maßnahmen bei Einnahmefehlern der OH

gestagenhaltiges Kontrazeptivum oder die Dauereinnahme eines Einphasenpräparates oder eine Überbrückung des hormonfreien Intervalls mit Östrogenen oder Gestagenen.

Im Folgenden soll auf das Auftreten von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems unter OH eingegangen werden. Sie sind zwar sehr selten zu beobachten, stellen aber das Hauptrisiko für OH-Benutzerinnen dar und können u.U. zum Tode führen. Dazu gehören Herzinfarkt, Schlaganfall, Thrombosen und Embolien, Bluthochdruck.

Als Hauptrisikofaktor gelten die Östrogene. Durch die Reduzierung der Östrogendosis in den OH, durch neue Erkenntnisse über und die Beachtung von Risikofaktoren und Kontraindikationen (s.

Tab. 6 und Tab. 13) konnte im Laufe der Jahre das Morbiditäts- und das Mortalitätsrisiko der Pille deutlich gesenkt werden.

Überwiegend Frauen mit genetischer (= erblicher) und/oder erworbener Disposition (an erster Stelle Raucherinnen!) sind unter OH von Herz-Kreislaufkomplikationen bedroht.

Dies zeigt, wie wichtig es ist, vor der Verordnung eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese zu erheben, bei den Untersuchungen auch die Blutdruckmessung durchzuführen und unter der Einnahme regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Beschwerden oder Erkrankungen	Relatives Risiko
Eisenmangelanämie	0,60
Menorrhagie	0,50
Unregelmäßige Zyklen	0,65
Zwischenblutungen	0,70
Dysmenorrhö	0,35
Aszendierende Genitalinfektionen	0,50
Benigne Brustkrankungen	0,70
Rheumatoide Arthritis	0,50
Ovarialzysten	0,50
Ovarialkarzinom	0,35
Endometriumkarzinom	0,50

Table 10 Günstige Auswirkungen auf verschiedene Beschwerden und Erkrankungen durch die Anwendung von Ovulationshemmern; Verringerung des relativen Risikos.

Bei Hinweisen auf evtl. Risikofaktoren sind u.U. zusätzliche Untersuchungen sinnvoll, um das individuelle Risiko besser abschätzen zu können:

- Bei Verdacht auf eine Thrombophilie (Neigung zu Thrombose) kann die Bestimmung bestimmter Gerinnungsfaktoren, z.B. APC-Resistenz, Protein-C, Protein-S, Antithrombin-III (s. Tab. 14) hilfreich sein.
- Bei Verdacht auf eine arterielle Gefährdung ist die Bestimmung verschiedener Lipidparameter anzuraten (z.B. Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, Lipoprotein (a), Homozystein).

Symptom	Beurteilung nach
Seborrhö	3 Monaten
Akne	6 Monaten
Androgenetische Alopezie	9 Monaten
Hirsutismus	12 Monaten

Table 11 Mindestdauer einer Therapie androgenetischer Erscheinungen mit Präparaten, die ein antiandrogen wirksames Gestagen enthalten.

Vor allem das synthetische Östrogen EE in den OH hat – dosisabhängig – einen ausgeprägten Effekt auf den Leberstoffwechsel. Es kommt zum Anstieg zahlreicher Gerinnungsfaktoren im Serum, die normalerweise durch gleichzeitige Zunahme von Fibrinolysefaktoren kompensiert werden. Trotzdem muss eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft angenommen werden, vor allem in den ersten 6 Monaten der Pilleneinnahme.

Erkrankung	Relatives Risiko
Herz-Kreislauf-Erkrankungen (gesamt)	1,5
Herzinfarkt (gesamt)	3,3
Herzinfarkt (Nichtraucherinnen)	1,0
Herzinfarkt (leichtes Rauchen)	3,5
Herzinfarkt (starkes Rauchen)	20,0
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (gesamt)	1,4
Zerebrale Thrombosen	2,5
Subarachnoidalblutungen (starkes Rauchen)	10,0
Lungenembolien	3,0
Tiefe Beinvenenthrombosen	2,5
Gallenblasenerkrankungen	3,0
Benigne Lebertumoren	50,5
Leberzellkarzinom	3,0
Erythema nodosum et multiforme	3,0
Pruritus	2,0
Photosensitive Ekzeme	4,0
Reizstoffekzeme	2,0
Dermatitis	2,0
Chloasma	1,5
Zervizitis (6 Jahre Einnahme)	3,0
Chlamydieninfektion	2,5

Table 12 Ungünstige Wirkungen der Ovulationshemmer: Erhöhung des relativen Risikos von Erkrankungen

Es kann vor allem bei entsprechender Disposition zur Entstehung einer Thrombose kommen. Geschätzt wird, dass 40 bis 50 % aller Thrombosen durch erbliche Thrombophilie verursacht werden. In den letzten Jahren konnten verschiedene Zusammenhänge geklärt werden. Es sind aber noch viele Fragen offen, z.B. sind ein Drittel erblicher Thrombophilien nicht geklärt.

Ein allgemeines Screening lässt sich aus der Kosten-Nutzenrelation nicht rechtfertigen. Jedoch ist ein selektives Screening bei belastender Eigen- und Familienanamnese vor der Verordnung empfehlenswert.

Die Hormone in den OH verändern durch ihre Wirkung auf den Leberstoffwechsel auch den Fettstoffwechsel. Deshalb sind OH bei bestimmten Fettstoffwechselstörungen wie familiäre Hypertriglyzeridaemie (Fredrickson Typ IV und V) und Hyperlipoproteinaemie Typ I (= familiäre Hyperchylomikrohämie) kontraindiziert. Bei den betroffenen Frauen ist eine Atherosklerose anzunehmen mit dem Risiko einer arteriellen Thrombose. (Bei der Hypertriglyzeridaemie ist auch das Risiko einer Pankreatitis gegeben).

Nachuntersuchungen haben jedoch gezeigt, dass – obwohl OH den Fettstoffwechsel in ungünstiger Weise verändern - die Atherosklerose nicht gefördert wird. Erklärt wird dies durch neuere Erkenntnisse, nach denen die Östrogene (auch EE) sehr effektive Radikalfänger sind. In der Intima der Arterien verhindern sie die Oxidation der LDL durch freie Sauerstoffradikale und damit die Entstehung der Atherosklerose.

OH können, wie das Rauchen, durch ihren Einfluss auf die Blut- und Plasmaviskosität und auf die Deformierbarkeit der Erythrozyten Durchblutungsstörungen verursachen.

Erst in den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass die natürlichen und die synthetischen Sexualhormone eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand haben:

Gestagene wirken vasokonstriktorisch (=gefäßverengend), Östrogene vasodilatatorisch (=gefäßerweiternd).

Die Vasokonstriktion durch Gestagene bei gleichzeitig erhöhter Gerinnungsbereitschaft durch Östrogene ist die Erklärung für arterielle Erkrankungen wie z.B. den Herzinfarkt.

Sowohl die direkte Wirkung der hormonalen Kontrazeptiva auf die Gefäße als auch die Veränderung der Gerinnungsfaktoren unter der Einnahme von OH sind nach Absetzen reversibel.

Neben dem Einfluss auf die Leberfunktion können die synthetischen Sexualhormone auch morphologische Veränderungen der Leber hervorrufen.

Deshalb sind OH bei bestimmten Lebererkrankungen kontraindiziert (s. Tab. 6).

### Wirkung der OH auf Tumore und Tumorbildung

In regelmäßigen zeitlichen Abständen taucht die Frage auf, ob ein Zusammenhang zwischen „Pille“ und dem Auftreten von Krebs oder gutartigen Tumoren besteht. Dazu die folgenden Ausführungen:

Unter der Einnahme von OH kommt es – nach Reanalyse zahlreicher Studien – zu einer leichten Zunahme von Brustkrebsdiagnosen. Es ist anzunehmen, dass OH einen Brustkrebs nicht verursachen, sondern das Wachstum vorhandener Tumoren beschleunigen. – Brustkrebs hat eine Entwicklungszeit von 15 bis 20 Jahren.

Die unter OH diagnostizierten Fälle von Brustkrebs sind oft weniger aggressiv, werden früher entdeckt und haben somit eine bessere Prognose. Gutartige Brusterkrankungen treten unter OH weniger häufig auf (s.o.).

OH reduzieren in 50 bis 60 % das Risiko eines Korpuskarzinoms (=Gebärmutter schleimhaut = Endometrium-Krebs).

Je stärker die Gestagenkomponente und je länger die OH-Anwendung ist, umso höher ist dieser positive Effekt, besonders bei der Benutzung von Einphasenpräparaten.

Risikofaktor	Venöse Thrombosen	Herzinfarkt	Schlaganfall
Alter > 35 Jahren	+	+	+
Rauchen		++	+
Adipositas	+	+	+
Diabetes mellitus		++	+
Hypertonie		+	++
Hyperlipoproteinämie		++	++
Rheumatische Herzerkrankung		++	
Bewegungsmangel	++	+	
Belastete Familienanamnese	++	+	+
Belastete Eigenanamnese	++	++	++

Tab. 13 Wichtige Risikofaktoren für venöse und arterielle Erkrankungen, die vor der Verordnung oraler Kontrazeptiva beachtet werden müssen.

Risikofaktoren	RR ohne OC	RR mit OC	Prävalenz (%)
Normale Frauen	1	4	0,01-0,02
Schwangerschaft	5		0,05
Postpartale Phase	25		0,25
Belastete Familienanamnese	3	11	
APC-Resistenz	8	35	3-5
Protein-C-Mangel	9	15	0,1-0,5
Protein-S-Mangel	8	8	0,1-0,5
Antithrombin-III-Mangel	4	32	0,02-0,05
Antiphospholipid-Antikörper			2-9

Tab. 14 Prävalenz hereditärer Thrombophilien in der Bevölkerung und Einfluss von oralen Kontrazeptiva (OC) auf das relative Risiko (RR) venöser Thrombosen bei normalen Frauen und bei Patientinnen mit hereditärer Thrombophilie

Das Wachstum der Uterusmyome ist östrogenabhängig. Niedrig-dosierte, gestagenbetonte OH scheinen das Wachstum zu hemmen (Kontrolluntersuchungen sind angezeigt). Bei OH-Anwenderinnen werden seltener Myome diagnostiziert.

OH reduzieren das Risiko des epithelialen Ovarialkarzinoms um 40 %.

Der Schutzeffekt ist abhängig von der Einnahmedauer und bleibt mindestens 10 Jahre nach Absetzen erhalten.

OH erhöhen das Risiko für die Entstehung gutar-tiger Lebertumore, abhängig von der Einnahmedauer und der Wirkungsstärke der kontrazeptiven Steroide (insbesondere von EE). Lebertumore sind sehr selten. Nach 8 Jahren OH-Einnahme werden 3 bis 4 pro 100000 beobachtet.

Es werden Leberadenome und fokale noduläre Hyperplasien diagnostiziert. Familiäre Häufung lässt auf genetische Mitursachen schließen. Hauptrisiko sind Rupturen mit lebensbedrohlichen Blutungen. Auch die Entstehung von Hämangiomen und Leberhamartomen (Peliosis hepatis) werden in Zusammenhang mit OH-Anwendung gesehen.

Nach langjähriger Anwendung von OH steigt das Risiko für ein – in Deutschland sehr selten – primäres Leberzellkarzinom gering an. Es gibt auch Hinweise auf eine maligne Entartung eines Leberadenoms. Primäre Leberzellkarzinome entstehen meist auf dem Boden einer Leberzirrhose,

die häufig Folge einer Virushepatitis oder von chronischem Alkoholabusus ist.

Nach mehrjähriger OH-Einnahme ist eine Leber-sonographie anzuraten.

Für die Entstehung intraepithelialer Neoplasien der Zervix werden Infektionen vor allem mit humanen Papillomaviren verantwortlich gemacht. Ein Teil dieser intraepithelialen Neoplasien entwickelt sich zum Zervixkarzinom. Unter OH scheint das Risiko für Infektionen im Zervixbereich erhöht zu sein. Es wird ein Zusammenhang gesehen mit dem Sexualverhalten, Infektionsrisiko und der Entstehung zervikaler Neoplasien. Regelmäßige zytologische Kontrollen sind für die Früherkennung von Bedeutung.

### Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva auf den Knochenstoffwechsel

Die Wirkung der Östrogene auf Knochenwachstum und -reifung ist bekannt.

OH haben keine Einwirkung auf das Längenwachstum. Es ist noch nicht geklärt, inwieweit unter niedrig-dosierten OH (20µg EE) junge Frauen ihr „peak bone mass“ erreichen. D.h. es stellt sich die Frage, ob sie die gleiche Knochenmasse wie Frauen ohne OH erreichen.

Bei den Depotspritzen ist anzunehmen, dass Frauen bei jahrelanger Applikation einen vorzeitigen Östrogenmangel erreichen mit dem erhöhten Risiko für eine Osteoporose.

### Wirkung hormonaler Kontrazeptiva auf die Fertilität

Alle bisherigen Untersuchungen konnten keinen Nachweis erbringen, dass hormonale Kontrazeptiva die Fertilität beeinflussen. Nach Absetzen der Depotspritzen kann es aber über 1 Jahr dauern, bis die Fertilität wieder hergestellt ist.

### Blutungsstörungen unter hormonalen Kontrazeptiva

Vor allem seit Einführung der niedrigdosierten OH werden in den ersten Monaten Zwischenblutungen beobachtet. Erst wenn über 3 Monate Einnahmezeit hinaus sich keine Regulierung der Blutung zeigt, sollte ein Pillenwechsel in Erwägung gezogen werden. Vor allem die mikrophasische und die Sequenzpille gewährleisten gute Zykluskontrolle. – Der Gestageneffekt auf das Endometrium ist als Ursache für Blutungsstörun-

gen genannt; manchmal bringt auch nur ein Gestagenwechsel in der Pille die Besserung.

Bei Zwischenblutungen müssen andere Ursachen ausgeschlossen sein:

- Organische Erkrankungen
- Magen- und Darmstörungen mit Erbrechen und Durchfall
- Einnahmefehler (z.B. vergessen)
- zusätzliche Medikamente

In 5 % der Fälle gibt es keine Erklärung für immerwiederkehrende Zwischenblutungen. Eine individuelle Disposition wird hier angenommen.

Die individuelle Reaktion des Endometriums wird auch als Ursache für die Amenorrhö (10 %) unter hormonalen Kontrazeptiva angesehen.

Kommt es bei Einnahme der Pille zur Amenorrhö, muss zunächst eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. (OH-Einnahme in der Frühschwangerschaft hat keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft). Bei wiederholter Amenorrhö sollte ein Präparatewechsel (z.B. Dreistufenpräparat) überlegt werden, um der Frau Verunsicherungen zu ersparen.

Nach Absetzen der Pille wird in seltenen Fällen (0,8 bis 2,7 %) eine anhaltende Amenorrhö beobachtet, die zu Unrecht früher als post-pill-Amenorrhö bezeichnet wurde und in Zusammenhang mit der Pillenbenutzung gesehen wurde. Unabhängig von der Kontrazeptionmethode entwickelt sich im gleichen Ausmaß eine sekundäre Amenorrhö. Die Behandlung hängt von der persönlichen Situation ab.

Unter Depot-Injektionen sind Amenorrhöen eher die Regel als die Ausnahme.

Unter den rein gestagenhaltigen Verhütungsmitteln, wie Minipillen, Depot-Injektionen, Mirena® oder Implanon® ist in einem hohen Prozentsatz mit Blutungsstörungen (Zwischenblutungen bis Amenorrhö) zu rechnen.

In der Beratung ist es wichtig vor der Verordnung auf diese Störungen hinzuweisen, um die Akzeptanz der Methode zu erhöhen.

Tatsache ist, dass Blutungsstörungen zu den häufigsten Gründen gehören, die Pille abzusetzen.

### **Wirkungen hormonaler Kontrazeptiva auf das Gewicht.**

Etwa 20 % der Frauen die mit der Pille verhüten klagen über Gewichtszunahme. (In einer Kon-

trollgruppe mit Placebo waren es 30 % der Frauen.) Als Ursachen für eine Gewichtszunahme wird außer psychischen Gründen, insbesondere zu Einnahmebeginn, eine Natrium- und Wasserretention angesehen. Sie ist vor allem östrogenbedingt. Den Gestagenen wird eine Wirkung auf den Appetit zugeschrieben. Kommt es zur erhöhten Kalorienzufuhr, ist mit einer stetigen Gewichtszunahme zu rechnen (vor allem unter Depot-Injektionen zu beobachten). Gewichtszunahme ist neben Blutungsstörungen der zweithäufigste Grund, die hormonale Kontrazeption nicht fortzuführen.

In diesen Ausführungen sind Anwendungen der OH in besonderen Fällen, wie z.B. bei Diabetes mellitus, Epilepsie, Bluthochdruck oder andere z.T. individuell bedingte Veränderungen unter OH nicht behandelt worden. Neben dem allgemeinen Wissen ist in besonderen Situationen ein spezielles Wissen über hormonale Kontrazeption und der jeweiligen Erkrankung notwendig.

Gültigkeit hat, dass die hormonalen Kontrazeptiva Medikamente sind und als solche von Ärzten und Ärztinnen verschrieben werden bzw. in besonderen Fällen die Verordnung erst nach Hinzuziehung von Fachärzten stattfinden sollte.

## **Wechselwirkung zwischen OH und Medikamenten**

### **Einfluss von Medikamenten auf die kontrazeptive Wirkung der OH (s. Anhang 1)**

Als Ursache für die Minderung oder sogar Aufhebung der kontrazeptiven Wirkung der OH durch andere Medikamente ist an erster Stelle die Enzyminduktion anzusehen, die zur beschleunigten Verstoffwechslung und Ausscheidung der OH führt. Eine weitere Ursache ist die Störung der enterohepatischen Zirkulation der OH, die in erster Linie durch die zerstörende Wirkung der Medikamente auf die Darmbakterien erklärt wird. EE ist von dieser Störung mehr betroffen als die Gestagene. Diese Störung ist vorübergehend (etwa 10 Tage), da sich in der Regel bald resistente Darmbakterien entwickeln. Eine Enzyminduktion hält während der entsprechenden Medikamenteneinnahme an und kann auch noch Wochen über die Medikation hinaus nachweisbar sein. (Es gibt Medikamente, die sowohl eine Enzyminduktion bewirken können als auch eine Störung der enterohepatischen Zirkulation, z.B. einige Antibiotika).



<p><b>Antibiotika, Chemotherapeutika</b> Ampicillin: Ø Tetracyclin: Ø Metronidazol: Ø Isoniazid: Ø Triacetyloleandomycin: HM Chinin: Ø Mefloquin: Ø</p> <p><b>Analgetika, Antirheumatika</b> Phenylbutazon: HM Phenazon (Antipyrin): HM Aminopyrin: HM Metamizol: HM Phenacetin: HM Meperidin (Pethidin): HM Paracetamol: VK Diflunisal: VK Aspirin: VK Salicylsäure: VK Morphin: VK Ethylmorphin: HM</p> <p><b>Corticosteroide</b> Cortisol: HM Prednisolon: HM Fluocortolon: Ø</p> <p><b>Antirheumatika</b> Ibuprofen: Ø</p>	<p><b>Tranquilizer, Neuroleptika, Sedativa</b> Diazepam: HM Alprazolam: HM Triazolam: HM Nitrazepam: HM Chlordiazepoxid: HM Bromazepam: Ø Clotiazepam: Ø Lorazepam: VK Temazepam: VK Midazolam: Ø Doxylamin: Ø Diphenhydramin: Ø</p> <p><b>Antiarrhythmika, <math>\beta</math>-Rezeptorenblocker</b> Chinidin: (HM) Lidocain: (HM) Propranolol: HM, VK Oxprenolol: (HM) Metoprolol: (HM)</p> <p><b>Calciumantagonisten, Herzglykoside</b> Nifedipin: (HM) Digitoxin: (HM)</p> <p><b>Antiepileptika</b> Phenytoin: HM</p>	<p><b>Antidepressiva</b> Imipramin: HM Clomipramin: Ø</p> <p><b>Analeptika, Broncholytika</b> Coffein: HM Theophyllin: HM</p> <p><b>Immunsuppressiva</b> Ciclosporin: HM</p> <p><b>Antikoagulanzen</b> Warfarin: HM Phenprocoumon: VK Heparin: Ø</p> <p><b>Antidiabetika</b> Tolbutamid: HM</p> <p><b>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</b> Cimetidin: Ø Doxylamin: Ø Lansoprazol: Ø Diphenhydramin: Ø</p> <p><b>Vitamine</b> Vitamin A: HM</p> <p><b>Lipidsenker</b> Clofibrat: VK</p>
--	--	---

*Tabelle 15* Einfluss von Ovulationshemmern auf die Wirksamkeit von Medikamenten (HM = Hemmung des Metabolismus und Verstärkung der Wirksamkeit; VK = Verstärkung der Konjugation und Wirkungsabschwächung; Ø = kein Einfluss auf den Metabolismus der Medikamente).

In der Liste im Anhang sind die Medikamente genannt, bei denen in Zusammenhang mit OH Schwangerschaften beobachtet wurden. Nicht immer ist ein Ursachenzusammenhang bisher aufzuklären.

### **Einfluss von OH auf die Wirkung von Medikamenten (s. Tab. 15)**

In der Familienplanungsberatung ist vor allem das Interesse auf die kontrazeptive Sicherheit der OH gerichtet.

Doch sollte auch bekannt sein, dass die Pille andere Medikamente in ihrer Wirksamkeit beeinflussen kann:

Zum einen kann die Pille die Wirksamkeit von Medikamenten erhöhen oder sogar bis zur Toxizität steigern, zum anderen kann die Wirksamkeit des Medikamentes durch die Pille auch bis zur Unwirksamkeit reduziert werden.

Bei zusätzlicher Medikation von Pillenbenutzerinnen müssen diese Wirkungen bekannt sein, um eine entsprechende Dosierung des Medikamentes zu berücksichtigen und um keine Risiken einzugehen; z.B. handelt es sich bei Immunsuppression, Markumarisierung oder antidepressiver Behandlung mit Imipramin oft um Situationen, in denen wegen der hohen kontrazeptiven Sicherheit OH bevorzugt werden.

## Quellenangabe

- Ahrendt, H.-J. Spezielle Probleme der hormonalen Kontrazeption bei Jugendlichen aus gynäkologischer Sicht. *Sexuologie*, 1/2000, Band VII, 27-40
- Asbell, Bernard. Die Pille, und wie sie die Welt veränderte. Fischer TB Verlag, 1998
- Beller, F.K. Gestoden- und Desogestrel-haltige Präparate können wieder wie jede andere „Pille“ verschrieben werden. *Gyne* 5.5.1998, S. 118
- Farmer, R.D.T. orale Kontrazeptiva und thromboembolische Komplikationen. *Lancet* 349 (1997) 83-88
- Furedi, Ann. Die Folgen der Pillenangst *Sexualmedizin* 4/1997, 102-103
- Kirchhoff, H. Orale Kontrazeption im Spiegel der Medien. Schering-Symposium 1986, und *Ärzte Zeitung* 17.8.1990
- Kolle, O. Die Befreiung durch die Pille. *Sexualmedizin* 1/2000, 7-11
- Kuhl, H., C. Jung-Hoffmann. Kontrazeption. Thieme Verlag, 1999
- Staupe, G., L. Vieth (Hrsg.) Die Pille. Von der Lust und von der Liebe. Rowohlt Verlag 1996
- Taubert, H.D., Kuhl, H. Kontrazeption mit Hormonen Thieme Verlag 1995
- „Leitsätze zur Verordnung oraler Ovulationshemmer“ *Deutsches Ärzteblatt*, Heft 29, 18.7.70, 2267f.; Heft 37, 11.9.1975, 2521f.; Heft 43, 24.10.1984, 3170f.
- Empfehlungen zur oralen Kontrazeption. (Züricher Gesprächskreis). *Frauenarzt* 39Jg, 7 (1998) 1057. *FPR* 4 (1998) S. 11.
- Die Tabellen 1 bis 15 sind dem Buch „Kontrazeption“ von H. Kuhl, C. Jung-Hoffmann, Thieme Verlag, 1999, entnommen.

# IPPF- Informationen

## Gestagen-Implantate

Im Februar 2000 erschien das Medical Bulletin zum Thema „Progestagen Implants“. Im Folgenden sind die wesentlichen Informationen in verkürzter Form dargelegt.

Norplant wurde in den 80er Jahren eingeführt. Es war das erste Implantat mit kontrazeptiver Wirkung. Trotz der Blutungsstörungen, die sich auf die ausschließliche Verwendung eines Gestagens zurückführen lassen, hat es sich als eine Methode erwiesen, die für viele Frauen akzeptabel ist. Gestagen-Implantate gelten zunehmend als eine Option im Spektrum kontrazeptiver Methoden. Bisher wurden verschiedene Gestagene sowie als Trägersubstanzen zwei Polymere verwendet, um sechs verschiedene Implantate herzustellen.

Gestagene	Handelsname	Einheit	Wirkungsdauer
Levonorgestrel	Norplant	6 Kapseln	5 Jahre
Levonorgestrel	Jadelle	2 Stäbchen	5 Jahre
Etonogestrel	Implanon	1 Stäbchen	3 Jahre
Nestorone	Elcometrine	1 Kapsel	6 Monate
Nestorone	Elcometrine	1 Stäbchen	2 Jahre
Nomegestrolacetat	Uniplant oder Surplant	1 Stäbchen	1 Jahr

Aktuelle bzw. in naher Zukunft Verfügbarkeit von Gestagen-Implantaten:

- Norplant - In 60 Ländern zugelassen von ca. 6 Mill. Frauen verwendet
- Jadelle - laufendes Zulassungsverfahren in Europa
- Implanon - zugelassen in Australien, Indonesien und 11 europäischen Ländern vorgestellt in Niederlanden und Großbritannien im September 1999
- Elcometrine - zugelassen in Brasilien

## Levonorgestrel-(LNG)Implantate

Beide LNG-Implantate wurden vom Population Council entwickelt. Sie sind in vieler ihrer Eigenschaften und den klinischen Untersuchungen sehr ähnlich und werden aus diesem Grund gemeinsam besprochen. Die Implantate sind 4 cm lang und haben einen Durchmesser von 2 mm. Sie werden subdermal eingelegt. Die bevorzugte Stelle ist die Innenseite des nichtdominanten Oberarmes. Die Einlage in anderen Körperregionen ist grundsätzlich möglich. Sofort nach Einlage beginnt die Hormonausschüttung. Die Dosis sinkt langsam und progressiv über Monate und Jahre.

Im Fall von Norplant sind die Freisetzungsdosen im ersten, neunten und sechzigsten Monat 85 µg/Tag, 50 µg/Tag und 30 µg/Tag. Nach 60 Monaten, die als Anwendungsdauer empfohlen werden, befinden sich noch 69 % des Steroids in der Kapsel. Insofern besteht auch Sicherheit, wenn die Frau sich nicht pünktlich zur Erneuerung ihrer kontrazeptiven Methode vorstellt.

Alle Implantate besitzen diese Sicherheitseigenschaft. Im Fall von Norplant findet man kontrazeptive Serumwerte von LNG für 8 Jahre. Jadelle wurde entwickelt, um die Einlage und Entfernung zu vereinfachen. Davon abgesehen unterscheiden sich Norplant und Jadelle kaum. Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate von Norplant in 5 Jahren betrug bei 5000 Frauen 1,14. Die gleiche Effektivität wird für Jadelle erwartet.

## Implanon

Implanon wird mit Applikator geliefert. Die Einlage und Entfernung ist einfach. Die durchschnittlichen Serumwerte von Etonogestrel liegen zu Beginn der Anwendung bei 450 pg/ml und sinken kontinuierlich bis auf 200 pg/ml am Ende der dreijährigen Anwendungszeit. Implanon verhindert die Ovulation in nahezu 100 % der Zyklen und besitzt dadurch eine außerordentlich hohe Effektivität.

## Nestorone Implantate

Zu dem Implantat mit dem Gestagen Nestorone sind die Studien noch nicht abgeschlossen. Die verfügbaren Daten zeigen eine hohe Effektivität

bei einer Dosis von 150 µg/Tag. Das Gestagen Nestorone wird insbesondere stillenden Frauen empfohlen, da das Steroid bei oraler Aufnahme inaktiviert wird und somit keine Auswirkungen auf das Kind hat.

### Uniplant

Das Implantat Uniplant besitzt als Wirkstoff Norethisteronacetat. Es wurde als 1-Jahresimplantat entwickelt. Bisher gibt es keine Anzeichen, dass es bald zur Verfügung steht.

### Die Bedeutung der Beratung

Die Beratung zu Verhütung mit Gestagen Implantaten vor der Anwendung ist von großer Bedeutung. Die Vor- und Nachteile der Methode sind nachfolgend aufgelistet.

Vorteile	Nachteile
- Langzeit Anwendung	- Anwendung (Beginn und Ende) ist von erfahrenem medizinischem Personal abhängig
- Effektivität hängt nicht von Compliance ab.	- Kleiner chirurgischer Eingriff notwendig
- Niedrigere Gestagenserumspiegel als bei oraler Aufnahme und Depot-Injektionspräparaten	- Häufiges Auftreten von Blutungsstörungen
- Stabile Gestagenserumspiegel	- Hohe Kosten der Methode bei vorzeitiger Beendigung der Anwendung
- Verringerter Blutverlust verglichen mit spontaner Menstruation	
- Keine Östrogenezufuhr	

Eine Beratung sollte auch nach Insertion möglich sein, um die Frauen bei möglichen ungewünschten Nebenwirkungen, die besonders in der Anfangsphase der Anwendung auftreten können, zu unterstützen und damit die Akzeptanz zu erhöhen.

## Forum

### Vorgeburtliche Untersuchungen – Möglichkeiten und Grenzen

Dr. med. Marion Janke, PRO FAMILIA Beratungsstelle Stuttgart

Schon immer waren auch Fragen zu vorgeburtlichen Untersuchungen Teil der Schwangeren- und Schwangerschaftskonfliktberatung bei PRO FAMILIA. In den letzten Jahren allerdings nehmen Beratungen mit dem Schwerpunkt Pränataldiagnostik und deren Folgen zu. Dies hat die Ärztinnen des PRO FAMILIA Landesverbandes Baden-Württemberg veranlasst, einen Arbeitskreis „Pränataldiagnostik“ zu gründen, einerseits mit dem Ziel dieses Beratungsangebot der PRO FAMILIA bekannt zu machen und weiter zu entwickeln, andererseits die Auseinandersetzung mit dem Thema innerhalb der Beratungsstellen aber auch auf Verbandsebene zu fördern und sich verstärkt an der öffentlichen Diskussion zu beteiligen.

Im Sommer 1999 wurde deshalb ein Faltblatt „Vorgeburtliche Untersuchungen, Möglichkeiten und Grenzen“ herausgegeben und an Gynäkologen/innen und Humangenetische Beratungsstellen verschickt. Dabei wurden zwei wichtige Erfahrungen gemacht:

1. Für die Beratung Pränataldiagnostik sind die kirchlichen Beratungsstellen bekannt. PRO FAMILIA wird mit diesem Thema bisher kaum in Verbindung gebracht.
2. Es sind zahlreiche persönliche Gespräche und viel Aufklärungsarbeit notwendig, um vor allem bei den Gynäkologen/innen deutlich zu machen, dass PRO FAMILIA das Beratungsangebot nicht als Konkurrenz sondern als Ergänzung versteht.

Die Möglichkeiten der Pränataldiagnostik ziehen eine Reihe von Entscheidungen für betroffene Frauen und Paare nach sich, bei denen sie Hilfe und Begleitung suchen.

Es kann Beratung vor Inanspruchnahme von Diagnostik, aber auch während der Wartezeit zwischen Untersuchung und Untersuchungsergebnis wichtig sein. Es kann Beratung in Zusammenhang mit einem auffälligem Befund oder einem Schwangerschaftsabbruch notwendig

werden. Der Beratungsbedarf übersteigt häufig bei weitem den Rahmen einer gynäkologischen Praxis. Wir betrachten es als besonderen Vorteil, dass bei PRO FAMILIA Ärztinnen diese Beratung anbieten können, da sie sowohl über medizinische als auch über beraterische Kompetenz verfügen. Die meisten Frauen finden leichter Zugang zur Beratung über medizinische Fragestellungen, wie Vor- und Nachteile, Risiken und Chancen einzelner Untersuchungsmethoden, oder auch Erklärung eines Befundes oder des Ablaufs eines späten Schwangerschaftsabbruchs. Darüber hinaus bietet die Beratung Raum über das ganz persönliche Erleben und über Gefühle, wie Angst und Trauer, zu sprechen.

Um die Auseinandersetzung mit Pränataldiagnostik und ihre individuellen, gesellschaftlichen und politischen Konsequenzen innerhalb der PRO FAMILIA zu fördern und alle Berufsgruppen in diese Diskussion miteinzubeziehen, organisierte der „Arbeitskreis Pränataldiagnostik“ im Herbst 1999 für den Landesverband Baden-Württemberg eine Fortbildung. Frau Prof. Nippert, Frauengesundheit, Universität Münster, Frau Dr. Jung, Humangenetisches Institut Heidelberg, und Herr Dr. Meyberg, Praxis für Pränataldiagnostik, Ludwigsburg, brachten den Teilnehmerinnen der Fortbildung Aspekte der Pränataldiagnostik nahe.

Mit der immer größer werdenden Zahl an Untersuchungen und immer neuen und differenzierteren Untersuchungsmethoden wird auch die Beratung zu Pränataldiagnostik immer mehr Bedeutung bekommen.

Der Arbeitskreis des PRO FAMILIA Landesverbandes Baden-Württemberg setzt sich aus diesem Grunde für mehr Präsenz von PRO FAMILIA zum Thema Pränataldiagnostik in der Öffentlichkeit ein, unter besonderem Hinweis auf die bei PRO FAMILIA mögliche interdisziplinäre Beratung durch ärztliche, psychologische und soziale Fachkräfte.

## Veranstaltungskalender

53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
13.-17. Juni 2000, München  
Information: Prof. Dr. Kindermann, Dr. Th. Dimpfl  
in Frauenklinik, Klinikum Innenstadt  
Maistr. 11, 80337 München,  
Tel.: 089/51 60 42 03, Fax: 089/51 60 41 20

6. Deutscher Seniorentag  
18.-21. Juni 2000, Nürnberg  
Information: Hartmannbund, Frau Bosch,  
Godesberger Allee 54, 53175 Bonn  
Tel.: 0228/81 04-146, Fax: 0228/81 04-144

15<sup>th</sup> European Congress of Obstetrics and Gynecology  
21.-24. Juni 2000, Basel (Schweiz)  
Information: AKM, Postfach 4005, Basel  
Fax: (+0041) 61/686 77 88

5. European Congress of Menopause and Andropause  
1.-5. Juli 2000, Copenhagen/Denmark  
Information: International Conference Services  
P.O. Box 41, Standvejien 171  
2900 Hellerup, Copenhagen(Denmark)  
Tel.: +45 3946/0500, Fax: +45 3946/0515

18<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference  
23.-28. Juli 2000, Barcelona (Spanien)  
Information: Grupo Pacifico – Mrs. Mercé Ferrer  
E.Grandados, 44, 08008 Barcelona (Spain)  
Tel.: (+0034) 93 454 54 00,  
Fax: (+0034) 93 451 74 38

XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics  
3.-8 September 2000, Washington D.C./USA  
Information: FIGO 2000 Congress Secretariat,  
c/o Registration Department, 4200 St. Laurent  
Bld., Suite 1110, Montréal, Québec, Canada  
H2W 2R2  
Tel.: +514 847-22 62; Fax: +514 289-98 44

2<sup>nd</sup> World Congress of a Part  
14.-17. September 2000, Budapest (Ungarn)  
Information: E.M. Schaup, Kongreßsekretariat,  
Goldeggasse 22/10, A-1040 Wien

116. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
15.-17. September 2000, Lüneburg  
Information: Fax: 040/250 39 28

6. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie

18.-20. September 2000, Nürnberg

Information: Prof. Dr. Wolf D. Oswald, Inst. für Psychogerontologie,  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Nagelsbachstr. 25, 91052 Erlangen,  
Tel.: 09131/852 65 26, Fax: 09131/852 65 54

Tagung der AKF – Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V. in Kooperation mit dem IZFG – Internationales Zentrum für Frauengesundheit gGmbH  
"Frauenalltag und Gesundheit in Europa – Ein Dialog über Grenzen"

28. Sept. – 1. Okt. 2000 in Bad Salzungen

Information: AKF, Verdener Str. 20,  
28205 Bremen, Tel./Fax: 0421/43 49 340;  
IZFG, Alte Vlothoer Str. 47-49, 32105 Bad Salzungen, Tel.: 05222/63 62 95, Fax: 05222/63 62 97

29. Norddeutsche Psychotherapietage

22.-27. Oktober 2000, Lübeck

Information: Hansisches Verlagskontor, Fr. S. Wilda, 23547 Lübeck, Tel.: 0451/70 31-202

4. Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft

3.-4. November 2000, Köln

Information: P.&R Kongresse GmbH Doris Ruttowski, Bleibtreustr. 12, 10623 Berlin  
Tel.: 030/885 10 08, Fax: 030/885 10 29

4. Kongress der FIAPAC (International Federation of Professional Associations in favor of Abortion and Contraception)

24./25. November 2000 in Paris

(Detaillierte Informationen zum Kongress folgen)

Anmeldung über: Maria Frances

Tel.: 0031/235 28 98 90

Stichwortverzeichnis 1999

	Heft	Seite/n
Alter	2	18
- der alternde Mann	2	3
Brust, Selbstuntersuchung	1	10
Brustkrebs	3	19
- Prävention und Frühdiagnostik	1	3
Candidosen, vulvovaginale, Rezidivprophylaxe	1	18
Cerazette®, eine neue Pille	4	21
Cyclotest Easy	3	18
Cytotec® (Misoprostol)	3	14
Diaphragma, geprüfte Spermidzide	2	18
FemCap	3	18
Gleitmittel Sensilube®	1	18
Implanon	3	20
Internetadressen (gynäkologisch interessante)	3	21
Kondome	2	15
Kontrazeption		
- bei verschiedenen Erkrankungen	4	20
- Pflaster	3	20
- Pille	2	16
- Pillenpräparate, neue	1	17
- Pille und Kondom (Studie)	4	22
- orale Verhütung, neues Konzept	1	17
- die monatliche Verhütungsspritze	2	16
Krebs, Sexualität und	4	4
Lovely Card	4	21
Mann, der alternde	2	3
Medikamente mit Beeinflussung der sexuellen Funktion	4	13
Mifepriston (Mifegyne®, RU 486)	2	12
Minipille, Cerazette®	4	21
Misoprosatol (Cytotec®)	3	14
Mifegyne®	2	12
Osteoporose	3	4
Papilloma Viren Infektionen, Erkrankungen der Zervix	3	9
Persona	2	12
Pille (siehe Kontrazeption)		
Pille danach	2	15
	1	9
	5	
	Heft	Seite/n

Portiokappe „Oves“	3	19
Präimplantationsdiagnostik	2	10
RU 486	2	12
Schwanger trotz Verhütung	3	16
Schwangerschaftsabbruch		
- medikamentöser	2	9
- Techniken	1	11
Sensilube®, Gleitmittel für die Frau	1	18
Sexualität und Krebs	4	4
Sexuelle Funktion und Medikamente	4	13
Spermizide (Diaphragma)	2	18
Spirale danach	5	
Spirale Mirena®	1	17
Steißinkontinenz, „Pro Dry-Aktivschutz“	4	21
Thermometer Eichung	3	19
Tibolon (Liviella®)	2	13
Vaginal-Tabletten Vagi-c	1	18



## Liste der Medikamente, die die Sicherheit der „Pille“ beeinträchtigen können.

(Es kann zur ungewollten Schwangerschaft kommen.)

<u>Anwendungsbereich</u>	<u>Wissenschaftliche Bezeichnung</u>	<u>Chemischer Bestandteil, der die Hormonwirkung der Pille senkt</u>
1. Beruhigungs- und Schlafmittel, Mittel gegen allergische Erscheinungen, gegen Reisekrankheit	Hypnotika, Sedative, Tranquili- zer, Antipsychotika (Psycho- pharmaka), Antihistaminika Antiemetika/Antivertiginosa	Barbiturate und verwandte Stoffe, Chlordiazepoxid, Diazepam, Meprobamat, Chlorpromazin, Phenobarbital, Methylphenobarbital, Chlorazepat
2. Mittel gegen Krampfanfälle	Antikonvulsiva Antiepileptika und s. unter 1.	Phenytoin (Diphenylhydantoin), Barbiturate und verwandte Stoffe, Primidon, Ethosuximid, Carbamazepin
3. Schmerzmittel, fiebersenkende und entzündungshemmende Mittel	Analgetika, Antiphlogistika, Antipyretica, Antirheumatika, Spasmolytika	Phenacetin, Pyrazolinonderivate, Aminophenazon, Phenylbutazon, Aspirin
4. Mittel gegen Harnwegsinfekte	Urologika	Nitrofurantoin
5. Mittel gegen Entzündungen	Antibiotika Chemotherapeutika	Chloramphenicol, Ampicillin, Neomycin, Phenoxyethylpenicillin, Oxytetracyclin, Tetracycline, Erythromycin, Amoxicillin, Metronidazol, Cephalosporine, Talampicillin, Cefalexin, Oxacillin, Fusidinsäure, Sulfamethoxazol, Makrolidantibiotika, Sulfisoxazol
	Sulfonamide	Sulfamethoxypyridazin, Cotrimoxazol
	Antimykotika	Griseofulvin
6. Mittel gegen Tuberkulose, Lepra	Tuberkulosemittel, Lepramittel	Rifampicin, Isoniazid, Dapson, Diaphenylsulfon
7. Mittel gegen Durchfall	Intestinaladsorbens	Aktivkohle

In der Literatur sind die Angaben zu den verschiedenen Medikamenten und der Interaktion uneinheitlich. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

### Literaturquellen:

- Kontrazeption, H. Kuhl, C. Jung-Hoffmann, Thieme Verlag Stuttgart, 1999
- Kontrazeption mit Hormonen, H.D. Taubert, H. Kuhl Thieme Verlag Stuttgart 1995
- Rote Liste 2000, ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf
- Orale Kontrazeptiva und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln Nourypharma GmbH 1999

## Informationen für Pillenbenutzerinnen

wenn Sie mit Ihrer regelmäßigen „Pillen“-Einnahme eine Schwangerschaft sicher vermeiden möchten, beachten Sie die folgenden Hinweise.

Die gleichzeitige Einnahme der „Pille“ und bestimmter Medikamente kann unterschiedliche Auswirkungen haben:

1. Bestimmte Arzneimittelbestandteile können die Wirkung der „Pille“ so beeinträchtigen, dass es trotz regelmäßiger „Pillen“-Einnahme zu einer Schwangerschaft kommen kann. Diese Beeinträchtigung wirkt so lange Sie das entsprechende Medikament einnehmen und – nach heutigem Kenntnisstand – noch bis zu 14 Tage über die Medikamenteneinnahme hinaus.
2. Es ist bekannt, dass die „Pille“ die Wirkung bestimmter Medikamente erhöhen oder vermindern kann und in seltenen Fällen die Toxizität eines Medikamentes verändert. (Wenn eine medikamentöse Behandlung erforderlich ist, muss der verordnende Arzt wissen, dass Sie Pillenbenutzerin sind.)

### Wichtige Hinweise

Bei der Verordnung der „Pille“ sollten Sie der Ärztin/dem Arzt alle Medikamente angeben, die Sie vorübergehend oder regelmäßig einnehmen.

Wenn Sie erkranken und von der Ärztin/dem Arzt ein Medikament verordnet bekommen, oder sich ein Medikament ohne Rezept in der Apotheke kaufen, sollten Sie darauf aufmerksam machen, dass Sie die „Pille“ nehmen. Sie können dann mit der Ärztin/dem Arzt, dem/der Apothekerin oder der Ärztin in der PRO FAMILIA-Beratungsstelle anhand der umseitigen Liste herausfinden, ob durch einen Bestandteil des Medikamentes die Wirkung der „Pille“ beeinträchtigt werden kann.

Es gibt bisher keine Angaben über die Menge eines Medikamentes, die zur Unsicherheit der „Pille“ führt.

Wir empfehlen Ihnen, während der Einnahme eines Medikamentes, das in der Liste aufgeführt ist, und der darauffolgenden 14 Tage, ein zusätzliches Verhütungsmittel (z.B. Kondom) zu benutzen, unabhängig davon, an welcher Stelle der Pillenpackung Sie sich befinden und auch während der 6- bis 7-tägigen pillenfreien Zeit.

Es ist abzuraten, bei akuten Erkrankungen die „Pille“ abzusetzen, das heißt, eine Pause zu machen.

Schmierblutungen und sogar Ausbleiben der erwarteten Blutung können ein Hinweis auf eine bestehende Unsicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung der „Pille“ sein.

Wenn Sie gezwungen sind, regelmäßig oder häufig ein Medikament mit den in der Liste aufgeführten Bestandteilen einzunehmen, überlegen Sie zusammen mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt, ob ein Wechsel des Medikamentes möglich oder eine andere Empfängnisverhütungsmaßnahme ratsam ist. (Im Einzelfall kann auch der Wechsel auf eine hochdosierte Pille eine ausreichende Sicherheit erreichen.)

Magen- und Darmerkrankungen, die mit Erbrechen und Durchfall einhergehen, können auch die Sicherheit der Pille beeinflussen. Holen Sie sich ärztlichen Rat, um kein Schwangerschaftsrisiko einzugehen!

Medikamente, bei denen bisher keine Wechselwirkungen mit der Pille bekannt sind, sollten vorsichtshalber nicht gleichzeitig mit der Pille eingenommen werden. Empfohlen wird ein zeitlicher Abstand von mindestens zwei Stunden.

## Hormonale Kontrazeptiva

Stand Juni 2000

Abkürzungen, Anmerkungen

Östrogene		Gestagene		Gestagene	
EE	Ethinylestradiol bzw. Äthinylöstradiol	CMA	Chlormadinonazetat	LYN	Lynestrenol
		CPA	Cyproteronazetat	MPA	Medroxyprogesteronazetat
ME	Mestranol	DNG	Dienogest	NET	Norethisteron
		DSG	Desogestrel	NETA	Norethisteronazetat
			Etonogestrel	NETE	Norethisteronenanthat
		GSD	Gestoden	NG	Norgestrel
		LNG	Levonorgestrel	NGM	Norgestimant

mg = Milligramm

µg = Mikrogramm

Drg = Dragees Tbl = Tabletten Ftbl = Filmtabletten Kps = Kapsel

Bei Mehrphasenpräparaten und Mehrstufenpräparaten bedeutet die Zahl in Klammern hinter den Dosisan-  
gaben jeweils die Anzahl der Pillen mit der entsprechenden Dosis.

\* = zuzahlungsfreie Präparate

\*\* = medizinische Indikation

Packungen mit 28 Tabletten = 6 bzw. 7 wirkstofffreie Tabletten

RI = Reimportware verfügbar

### 1. „Pillen“-Liste (alphabetisch)

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen µg	- Tablettenform - Anzahl Tabl/Monat	Packungsgröße 1 = 1 Monat 3 = 3 Monate 6 = 6 Monate	Hersteller	Re- im- port
Belara	CMA 2 mg	EE 30	* Ftbl 21	1/3	Grünenthal	
Biviol	DSG 0,025 (7) 0,125 (15)	EE 40 (7) 30 (15)	Tbl 22	1/3	Nourypharma	
Cilest	NGM 0,25	EE 35	* Tbl 21	1/3/6	Janssen-Cilag	
Conceplan M	NET 0,5	EE 30	* Tbl 21	1/3	Grünenthal	
Cyclosa	DSG 0 (7) 0,125 (15)	EE 50	** Tbl 22	1/3	Nourypharma	
Diane-35	CPA 2	EE 35	** Drg 21	1/3/6	Schering	RI
Desmin 20	DSG 0,15	EE 20	* Ftbl 21	1/3	Grünenthal	
Desmin 30	DSG 0,15	EE 30	* Ftbl 21	1/3	Grünenthal	
EVE 20	NET 0,5	EE 20	Ftbl 21	1/3	Grünenthal	
Femigoa	LNG 0,15	EE 30	Drg 21	1/3	Wyeth	
Femovan	GSD 0,075	EE 30	Drg 21	1/3/6	Schering	
Femranette mikro	LNG 0,15	EE 30	Drg 21	1/3	LAW	
Gestamestrol N	CMA 2	ME 50	** Drg 21	1/3	Hermal	
Gravistat 125	LNG 0,15	EE 50	* Drg 21	1/3	Jenapharm	
Leios	LNG 0,1	EE 20	* Drg 21	1/3	Wyeth	
Lovelle	DSG 0,15	EE 20	* Tbl 21	1/3	Organon	
Lovina 20	DSG 0,15	EE 20	* Ftbl 21	1/3/6	Hexal	
Lovina 30	DSG 0,15	EE 30	* Ftbl 21	1/3/6	Hexal	
Lyn-ratiopharm	LYN 2,5	EE 50	* Kps 22	1/3	ratiopharm	
Lyn-ratiopharm Sequenz	LYN 0(7) 2,5 (15)	EE 50	* Kps 22	1/3	ratiopharm	
Marvelon	DSG 0,15	EE 30	Ftbl 21	1/3/6	Organon	RI
Microgynon 21	LNG 0,15	EE 30	* Drg 21	1/3	Schering	
Minisiston	LNG 0,125	EE 30	* Drg 21	1/3	Jenapharm	
Minulet	GSD 0,075	EE 30	Drg 21	1/3	Wyeth	RI
Miranova	LNG 0,1	EE 20	* Drg 21	1/3	Schering	

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen µg	- Tablettenform - Anzahl Tabl/Monat	Packungsgröße 1 = 1 Monat 3 = 3 Monate 6 = 6 Monate	Hersteller	Re- im- port
MonoStep	LNG 0,125	EE 30	* Drg 21	1/3	Asche	
Neo-Eunomin	CMA 1(11) 2 (11)	EE 50	** Ftbl 22	1/3	Grünenthal	
Neogynon 21	LNG 0,25	EE 50	Drg 21	1/3	Schering	RI
Neorlest 21	NETA 0,6	EE 30	Drg 21	3	Parke-Davis	
Neo-Stediril	LNG 0,125	EE 50	Drg 21	1/3	Wyeth	RI
Non-Ovlon	NETA 1	EE 50	* Drg 21	1/3	Jenapharm	
Nora-ratiopharm	NET 0,5	EE 30	* Ftbl 21	1/3	Ratiopharm	
NovaStep	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30 (10)	* Drg 21	1/3	Asche	
Nuriphasic	LYN 0 (7) 2,5 (15)	EE 50	** Tbl 22	3	Nourypharma	
Ovanon 22/28	LYN 0 (7) 2,5 (15)	EE 50	Tbl. 22/28	1/3	Nourypharma	RI
Oviol 22/28	DSG 0 (7) 0,125 (15)	EE 50	Tbl 22/28	1/3	Nourypharma	RI
Ovovesta M	LYN 0,75	EE 37,5	22	1/3	Organon	
Ovosiston	CMA 2	ME 80	* 21	1/3	Jenapharm	
Ovysmen 1/35	NET 1	EE 35	* Tbl 21	1/3	Janssen-Cilag	
Perikursal 21	LNG 0,05 (11) 0,125 (10)	EE 50	Drg 21	1/3	Wyeth	RI
Pramino	NGM 0,18 (7) 0,215 (7) 0,25 (7)	EE 35	Tbl 21	1/3	Janssen-Cilag	
Pregnon L	LYN 0,75	EE 37,5	* Tbl 22	3	Nourypharma	
Sequilar 21/28	LNG 0,05 (11) 0,125 (10)	EE 50	Drg 21/28	1/3	Schering	RI
Sequostat	NETA 0 (6) 1 (15)	EE 50	Drg 21	1/3	Jenapharm	
Sinovula mikro	NET 0,5	EE 30	Drg 21	1/3	Asche	
Stediril	NG 0,5	EE 50	Drg 21	1/3	Wyeth	RI
Stediril-d	LNG 0,25	EE 50	Drg 21	1/3	Wyeth	
Stediril 30 21/28	LNG 0,15	EE 30	Drg 21		Wyeth	RI
Synphasec	NET 0,5 (7) 1 (9) 0,5 (5)	EE 35	Tbl 21	1/3	Grünenthal	
Triette	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30 (10)	Drg 21	1/3	LAW	
Trigoa	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30 (10)	* Drg 21/28	1/3	Wyeth	
Trinordiol 21/28	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30 (10)	Drg 21/28	1/3	Wyeth	RI
TriNovum	NET 0,5 (7) 0,75 (7) 1 (7)	EE 35	Tbl 21	1/3/6	Janssen-Cilag	RI
Triquilar	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30 (10)	Drg 21	1/3/6	Schering	RI
Trisiston	LNG 0,05 (6) 0,075 (6) 0,125 (9)	EE 30 (6) 40 (6) 30 (9)	Drg 21	1/3	Jenapharm	

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen µg	- Tablettenform - Anzahl Tabl/Monat	Packungsgröße 1 = 1 Monat 3 = 3 Monate 6 = 6 Monate	Hersteller	Re- im- port
TriStep	LNG 0,05 (6) 0,05 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 50 (5) 40 (10)	Drg 21	1/3	Asche	
Valette	DNG 2	EE 30	* Drg 21	1/3	Jenapharm	
Yermonil	LYN 2	EE 40	* Tbl 22	1/3/6	Novartis Pharma	RI

## 2. Minipillen

Präparat	Gestagen (mg)	Tablettenform Anzahl/Monat	Hersteller	Packungsgröße 1 = 1 Monat 3 = 3 Monate 6 = 6 Monate
Cerazette	DSG 0,075	Ftbl 28	Organon	1/3
Exlutona	LYN 0,5	Tbl 28	Organon	1/3
Microlut	LNG 0,03	Drg 35	Schering	1/3
Mikro-30 Wyeth	LNG 0,03	Drg 35	Wyeth	1/3
28 mini	* LNG 0,03	Drg 28	Jenapharm	1/3

## 3. Depot-Präparate

Präparat	Gestagen (mg)	Darreichungsform	Hersteller
Depo-Clinovir® Suspension	MPA 150	Fertigspritze	Pharmacia α Upjohn
Implanon® Implantat	Etonogestrel 68	Implantat mit Appli- kator	Nourypharma
Mirena® Intrauterinpeppar	LNG 52	Intrauterinpeppar	Schering
Noristerat® Injektionslösung	NETE 200	Spritzampulle	Schering

## 4. Pillenliste nach Gestagenen geordnet

**Chlormadinonacetat (CMA)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen $\mu\text{g}$	Tablettenform	Hersteller	Reimport
Belara	CMA 2	EE 30	Ftbl 21	Grünenthal	
Neo-Eunomin	CMA 1(11) 2(11)	EE 50	Ftbl 22	Grünenthal	
Gestamestrol N	CMA 2	ME 50	Drg 21	Hermal	
Ovosiston	CMA 2	ME 80	Drg 21	Jenapharm	

**Cyproteronacetat (CPA)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen $\mu\text{g}$	Tablettenform	Hersteller	Reimport
Diane-35	CPA 2	EE 35	Drg 21	Schering	RI

**Desogestrel (DSG)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen $\mu\text{g}$	Tablettenform	Hersteller	Reimport
Desmin 20	DSG 0,15	EE 20	Ftbl 21	Grünenthal	
Desmin 30	DSG 0,15	EE 30	Ftbl 21	Grünenthal	
Lovina 20	DSG 0,15	EE 20	Ftbl 21	Hexal	
Lovina 30	DSG 0,15	EE 30	Ftbl 21	Hexal	
Lovelle	DSG 0,15	EE 20	Tbl 21	Organon	
Marvelon	DSG 0,15	EE 30	Ftbl 21	Organon	RI
Cyclosa	DSG 0 (7) 0,125 (15)	EE 50	Tbl 22	Nourypharma	
Oviol 22/28	DSG 0(7) 0,125 (15)	EE 50	Tbl 22/28	Nourypharma	RI
Biviol	DSG 0,025 (7) 0,125 (15)	EE 40 (7) 30 (15)	Tbl 22	Nourypharma	

**Dienogest (DNG)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen $\mu\text{g}$	Tablettenform	Hersteller	Reimport
Valette	DNG 2	EE 30	Drg 21	Jenapharm	

**Gestoden (GSD)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen $\mu\text{g}$	Tablettenform	Hersteller	Reimport
Femovan	GSD 0,075	EE 30	Drg 21	Schering	
Minulet	GSD 0,075	EE 30	Drg 21	Wyeth	RI

## Levonorgestrel (LNG)

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen $\mu\text{g}$	Tablettenform	Hersteller	Re- im- port
Leios	LNG 0,1	EE 20	Drg 21	Wyeth	
Miranova	LNG 0,1	EE 20	Drg 21	Schering	
Minisiston	LNG 0,125	EE 30	Drg 21	Jenapharm	
MonoStep	LNG 0,125	EE 30	Drg 21	Asche	
Femigoa	LNG 0,15	EE 30	Drg 21	Wyeth	
Femranette mikro	LNG 0,15	EE 30	Drg 21	LAW	
Microgynon 21	LNG 0,15	EE 30	Drg 21	Schering	
Stediril 30 21/28	LNG 0,15	EE 30	Drg 21/28	Wyeth	RI
Gravistat 125	LNG 0,125	EE 50	Drg 21	Jenapharm	
Neo-Stediril	LNG 0,125	EE 50	Drg 21	Wyeth	RI
Neogynon 21	LNG 0,25	EE 50	Drg 21	Schering	RI
Stediril-d	LNG 0,25	EE 50	Drg 21	Wyeth	
Perikursal 21	LNG 0,05 (11) 0,125 (10)	EE 50	Drg 21	Wyeth	RI
Sequilar 21/28	LNG 0,05 (11) 0,125 (10)	EE 50	Drg 21/28	Schering	RI
NovaStep	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30 (10)	Drg 21	Asche	
Triette	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30(10)	Drg 21	LAW	
Trigoa	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30(10)	Drg 21	Wyeth	
Trinordiol 21/28	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30(10)	Drg 21/28	Wyeth	RI
Triquilar	LNG 0,05 (6) 0,075 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 40 (5) 30(10)	Drg 21	Schering	RI
TriStep	LNG 0,05 (6) 0,05 (5) 0,125 (10)	EE 30 (6) 50 (5) 40(10)	Drg 21	Asche	
Trisiston	LNG 0,05 (6) 0,075 (6) 0,125 (9)	EE 30 (6) 40 (6) 30 (9)	Drg 21	Jenapharm	

## Lynestrenol (LYN)

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen $\mu\text{g}$	Tablettenform	Hersteller	Re- im- port
Ovorest M	LYN 0,75	EE 37,5	Tbl 22	Organon	
Pregnon L	LYN 0,75	EE 37,5	Tbl 22	Nourypharma	
Yermonil	LYN 2	EE 40	Tbl 22	Novartis Pharma	RI
Lyn-ratiopharm	LYN 2,5	EE 50	Kps 22	ratiopharm	
Nuriphasic	LYN 0 (7) 2,5 (15)	EE 50	Tbl 22	Nourypharma	
Ovanon 22/28	LYN 0 (7) 2,5 (15)	EE 50	Tbl 22/28	Nourypharma	RI
Lyn-ratiopharm Sequenz	LYN 0 (7) 2,5 (15)	EE 50	Kps 22	ratiopharm	

**Norgestimat (NGM)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen µg	Tablettenform	Hersteller	Re- im- port
Cilest	NGM 0,25	EE 35	Tbl 21	Janssen-Cilag	
Pramino	NGM 0,18 (7) 0,215 (7) 0,25 (7)	EE 35	Tbl 21	Janssen-Cilag	

**Norgestrel (NG)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen µg	Tablettenform	Hersteller	Re- im- port
Stediril	NG 0,5	EE 50	Drg 21	Wyeth	RI

**Norethisteron (NET)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen µg	Tablettenform	Hersteller	Re- im- port
EVE 20	NET 0,5	EE 20	Ftbl 21	Grünenthal	
Conceplan M	NET 0,5	EE 30	Tbl 21	Grünenthal	
Nora-ratiopharm	NET 0,5	EE 30	Ftbl 21	ratiopharm	
Ovysmen 1/35	NET 1	EE 35	Tbl 21	Janssen-Cilag	
Sinovula mikro	NET 0,5	EE 30	Drg 21	Asche	
Synphasec	NET 0,5 (7) 1 (9) 0,5 (5)	EE 35	Tbl 21	Grünenthal	
TriNovum	NET 0,5 (7) 0,75 (7) 1 (7)	EE 35	Tbl 21	Janssen-Cilag	RI

**Norethisteronacetat (NETA)**

Präparat	Gestagen (mg)	Östrogen µg	Tablettenform	Hersteller	Re- im- port
Neorlest 21	NETA 0,6	EE 30	Drg 63	Parke-Davis	
Sequostat	NETA 0 (6) 1 (15)	EE 50	Drg 21	Jenapharm	
Non-Ovlon	NETA 1	EE 50	Drg 21	Jenapharm	