

## Wirksamkeit und Verträglichkeit eines niedrig dosierten Ovulationshemmers (Orlest®)

von H. KOESTER und H. HERTEL

**Zusammenfassung:** Mit einem niedrig dosierten Hormonpräparat zur Ovulationshemmung (1 mg Norethisteronazetat und 50 mcg Äthinylöstradiol) wurden 403 Patientinnen bzw. 4166 Zyklen beobachtet; einzelne Frauen standen bis zu 30 Monaten unter Kontrolle. Die Indikationsstellung betraf fast ausschließlich die Kontrazeption. Hier wurde bei regelmäßiger Einnahme ein sicherer Schutz gegeben; selbst bei einem Vergessen bis zu 3 Tabletten pro Zyklus trat keine Gravidität ein. Durch eindeutig schwere Fehler in der Einnahme kam es zu 3 Schwangerschaften (= Pearl-Index 0,86). Die Nebenwirkungen nach dem 3. Medikationszyklus waren sehr gering, ihretwegen wurde nur bei 44 Pat. (10,9%) die Behandlung abgebrochen.

Die Behandlung mit Gestagen-Östrogen-Gemischen zur Ovulationshemmung hat während der letzten Jahre eine zunehmende Verbreitung gefunden. Wenn sich auch exakte Angaben nicht sicher machen lassen, nehmen doch nach neueren Schätzungen (Haller, 1968) in den USA 5 bis 6 Millionen, in der Bundesrepublik 1,8 Millionen Frauen (Döring, 1968) ovulationshemmende Medikamente ein.

Zur Erreichung einer sicheren kontrazeptionellen Wirkung wurden in den Anfangsjahren relativ hoch dosierte Gestagen-Östrogen-Gemische benutzt. Auftretende Nebenwirkungen ließen die Forderung der Klinik nach möglichst gering dosierten, aber kontrazeptionell noch wirksamen Hormonmengen wachsen. Es kamen immer niedriger dosierte Präparate in den Handel. Da bei den Kombinationspräparaten im zusätzlich zum Gestagen ebenfalls ovulationshemmenden Östrogenanteil die Dosis von 50 mcg Äthinylöstradiol bzw. 70—80 mcg Mestranol kaum mehr unterschritten werden konnte, ohne die kontrazeptive Wirkung zu gefährden (Kaiser und Daume, 1963; Mears, 1964), war eine Verringerung der Dosis nur bezüglich des Gestagenanteils möglich.

### Eigene Untersuchungen

Zur klinischen Erprobung der kontrazeptiven Wirksamkeit und zur Dokumentation objektiver Befunde wie subjektiver Begleiterscheinungen wurde eine Kombination von 1 mg Norethisteronazetat und

**Summary: A Test of the Efficacy and the Tolerance of a low Dosage Ovulation Inhibitor.** 403 female patients or 4166 menstrual cycles who received a low dosage hormone drug for ovulation inhibition (1 mg norethisteronacetate and 50 mcg ethinylestradiol) were observed, some women were followed for as long as 30 months. The drug was almost exclusively given for contraceptive purposes. For this purpose, with regular administration, reliable protection was provided. Even if up to 3 tablets per cycle were forgotten pregnancy did not occur. Due to severe, definite errors of administration 3 pregnancies developed (= Pearl index 0.86). After the 3. cycle of administration the side-effects were very minimal, only 44 patients (10.9%) discontinued treatment on account of side-effects.

50 mcg Äthinylöstradiol (Orlest®, Parke, Davis & Company, München) getestet. Das Präparat wurde an 20 aufeinanderfolgenden Tagen, und zwar vom 5. Tag bis 24. Tag des künstlichen Zyklus verabfolgt. Jeweils am 5. Tag nach Eintritt der Abbruchblutung war die 20tägige Testmedikation fortzusetzen.

### Patientenauswahl

Bei 403 Frauen wurden 4166 Medikationszyklen\* beobachtet, durchschnittlich 10,4 Zyklen, weniger als ein Zyklus bei 3 Frauen, längstens 30 Medikationszyklen (Abb. 1). Vor Beginn der Testmedikation wurde eine Anamnese und ein Status erhoben. Dabei wurde nach Lebererkrankungen und nach varikösen Beschwerden gefragt, gegebenenfalls war eine genaue Testung der Leberfunktion vorgesehen. Das Alter der Frauen lag zwischen 17 und 45 Jahren. Der Mittelwert betrug 28 Jahre, der Durchschnitt 29,2 Jahre. 141 Frauen (35%) waren mit oralen Kontrazeptiva vorbehandelt, deren Gestagenanteil höher als der der Testmedikation dosiert war. Während der monatlichen Vorstellung beim klinischen Prüfer wurde die Testmedikation

Wir danken den Herren Dr. med. H. Habermann, Bremen, Dr. med. H. Köker, Wanne-Eickel, Dr. med. G. Rathgen, Univ.-Frauenklinik Mainz, und Dr. med. H. Sauer, Frauenklinik Oldenburg, für die Überlassung ihrer Befunde, die zusätzlich zum eigenen Kollektiv ausgewertet wurden.

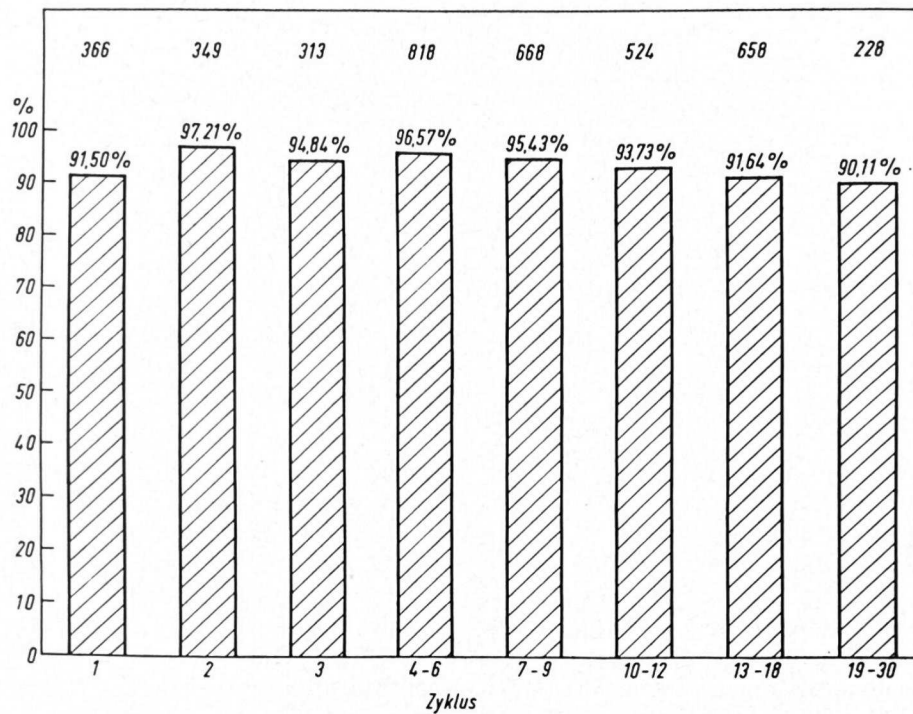


Abb. 1: Übersicht der überwachten 4166 Medikationszyklen, unterteilt in Zyklen und Zyklusgruppen (horizontal); beachtenswert ist, daß jeweils in jeder Gruppe über 90% der Patientinnen die Medikation planmäßig durchgehalten haben.

ausgegeben und Befunde sowie Angaben über die Verträglichkeit auf einheitlichen Fragebogen dokumentiert. 333 von 403 Frauen waren mindestens einmal, meist mehrmals zuvor schwanger, im Durchschnitt 3,9mal. Von den insgesamt 1063 Schwangerschaften endeten 249 mit einem Abort. Während der Testmedikation wurden zytologische Kontrolluntersuchungen sowie Endometriumbiopsien durchgeführt.

### Kontrazeptive Wirkung

Eine Schwangerschaft trat bei regelmäßiger bzw. vorschriftsmäßiger Einnahme der Testmedikation während 4166 Zyklen nicht ein. Trotz Beratung und eindringlicher Belehrung haben während der Beobachtungszeit 79 Frauen die Tabletten nicht regelmäßig eingenommen und mindestens 177mal die Tabletteneinnahme versäumt (der Bereich betrug im allgemeinen 1—3 Tabletten pro Zyklus). Während des 1. Medikationszyklus wurden 122 Tabletten nicht eingenommen\*). In den folgenden Monaten verringerte sich die Zahl der versäumten Tabletten (Abb. 2). Nach dem 12. Medikationszyklus war die Tabletteneinnahme, von einer Ausnahme abgesehen, regelmäßig.

Dreimal kam es während der Testmedikation durch einen Patientenfehler zu Schwangerschaften:

1. Im ersten Fall war eine Schwangerschaft schon vor Beginn der Testmedikation eingetreten und

\*) Eine tabellarische Übersicht über Dauer und Regelmäßigkeit der Tabletteneinnahme kann mit dem Sonderdruck angefordert werden.

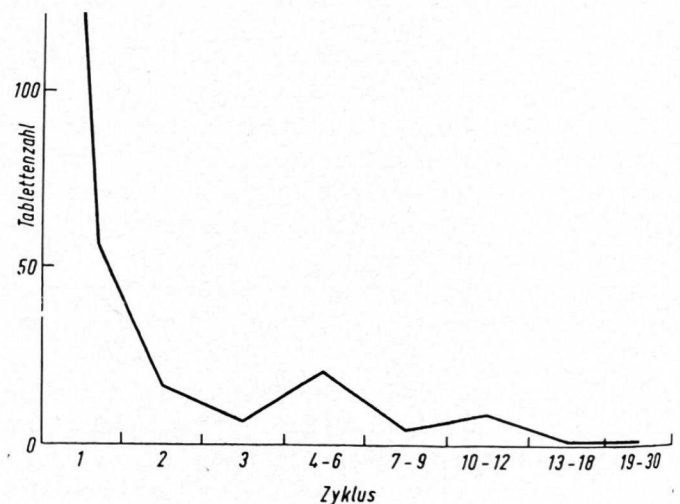


Abb. 2: Quote der versäumten Tabletteneinnahme im Verlauf der Medikation (Tendenz rückläufig!).

wurde erst nach dem 1. Behandlungszyklus festgestellt.

2. Im zweiten Fall kam es im 10. Medikationszyklus zu einer Gravität, nachdem während dieses Zyklus wegen einer Migräne nur wenige Tabletten eingenommen worden waren.
3. Im dritten Fall wurde im 5. Medikationszyklus erst am 15. Zyklustag mit der Tabletteneinnahme begonnen, worauf eine Schwangerschaft eintrat. Bei dieser Frau bestand jedoch Kinderwunsch, und die Behandlung mit dem Testpräparat war wegen der primären Sterilität und zur Erreichung eines Reboundeffektes erfolgt.

Die Zuverlässigkeit einer Methode der Empfängnisverhütung wird mit Hilfe der Pearlschen Formel berechnet (Pearl, 1932). Danach gilt als Versagerquote die Zahl der ungewollten Konzeptionen auf 1200 Anwendungszyklen, wobei sowohl Tabletten als auch Patientenfehler berücksichtigt werden. Der Pearl-Index betrug bei der getesteten Kombination 0,86.

### Objektive Befunde

#### Die Zykluslänge

vor Beginn der Behandlung betrug durchschnittlich 28 Tage. Unter dem Einfluß der 20tägigen Hormontherapie kam es zu einer deutlichen Verkürzung des künstlichen Zyklus um fast zwei Tage (Tab. 1). Eine

Tabelle 1

#### Zykluslänge vor und nach der Tablettenbehandlung („natürlicher“ und „künstlicher“ Zyklus)

Zykluslänge	Gesamtzahl der Patienten	Zykluslänge im Durchschnitt	Schwankungen in Tagen	Patienten ohne genaue Angaben
vor der Behandlung	403	28 Tage	20—55	62
während der Behandlung	403	26,2 Tage	11—32	37

Bedeutung wurde dieser Verkürzung von ärztlicher Seite nicht zugemessen. Die Schwankungsbreite lag zwischen 11 und 32 Tagen mit einem Mittelwert von 26,2 Tagen.

#### Schmierblutungen

verringerten sich mit zunehmender Behandlungsdauer (Abb. 3). Insgesamt traten während 7,05% der

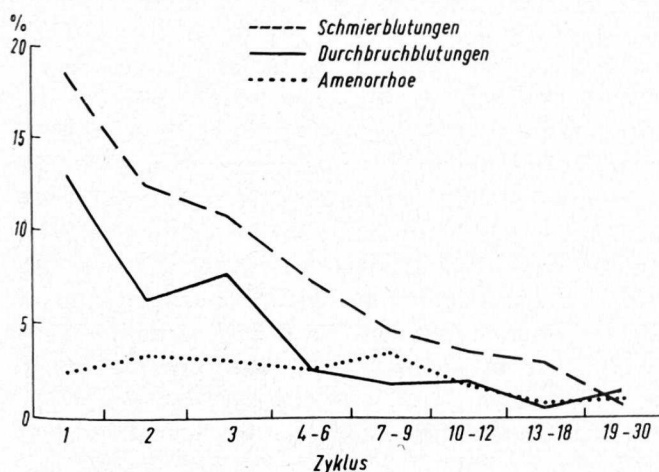


Abb. 3: Zyklusvarianten während der Medikation.

Zyklen Schmierblutungen auf. Im 1. Monat gaben 18,75% der Frauen geringe Zwischenblutungen an. Im 4. Behandlungszyklus waren es 7,20%, während nach dem 12. Monat nur noch bei 2,92% der Zyklen Schmierblutungen auftraten.

#### Durchbruchblutungen

kamen seltener vor. Im 1. Behandlungszyklus wurde von 53 Frauen (13,25%) über Durchbruchblutungen geklagt, diese traten nach dem 3. Monat in 2,95% aller Zyklen auf und verringerten sich bis auf 0,41% nach 12 Zyklen. Im Durchschnitt wurden in 3,76% Durchbruchblutungen beobachtet.

Bei Auswertung aller Zyklen traten in 10,8% Schmier- oder Durchbruchblutungen auf. Nach sorgfältiger Aufklärung über die Möglichkeit von Blutungsstörungen in den ersten Zyklen wurde das Präparat jedoch ohne Beunruhigung weiter eingenommen. Nur während 76 Zyklen wurde die Hormondosis auf das Doppelte erhöht und während 13 Zyklen zusätzlich ein anderes Präparat gegeben. In den meisten Fällen war eine zusätzliche Therapie nicht notwendig, wie auch Mears (1963) empfiehlt. Eine Behandlung der Blutungsstörungen war nach dem 6. Zyklus nur noch in einem Viertel der im 1. Zyklus vorgenommenen Behandlungen notwendig.

#### Die Intensität der Abbruchblutungen

erfuhr bei fast der Hälfte aller Zyklen (44,33%) eine deutliche Abschwächung, während bei einer weiteren großen Gruppe (46,99%) die Blutung unverändert blieb. Bei 6,02% der Zyklen wurde eine stärkere Blutung festgestellt (Abb. 4). Bei länger dauernder Therapie normalisierte sich die Blutungsintensität zunehmend. Starke Abbruchblutungen, die im 1. Zyklus bei 9% beobachtet wurden, traten zwischen dem 19. und 30. Zyklus nur bei 3,55% der Beobachtungen auf. Hypermenorrhoeen konnten somit günstig beeinflusst werden.

#### Amenorrhoeen

wurden bei insgesamt 63 Patientinnen in 93 (2,23%) aller registrierten künstlichen Zyklen festgestellt. 38 Patientinnen hatten während der Beobachtungszeit einmal eine Amenorrhoe, 22 Patientinnen hatten zweimal und 3 Patientinnen dreimal Amenorrhoeen. Dabei trat die Amenorrhoe vor allem in den ersten Zyklen auf (Abb. 4). Ein deutliches Absinken auf 1,78% wurde nach dem 9. Zyklus registriert. Ab dem 21. Zyklus wurde keine Amenorrhoe mehr angegeben. Das Auftreten war über alle Altersgruppen gleichmäßig verteilt. Die Amenorrhoe bedeutete für die Patientinnen stets eine erhebliche psychische Belastung, und es empfiehlt sich daher, bei Beginn der Behandlung auf die Möglichkeit eines Ausbleibens der erwarteten Blutung hinzuweisen.



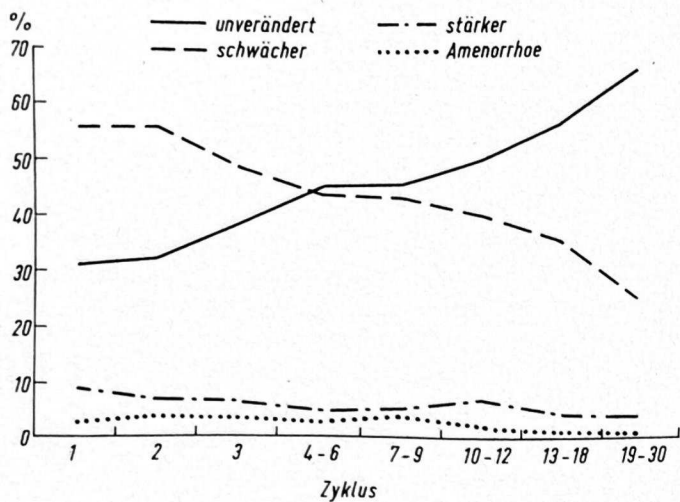


Abb. 4: Blutungsintensität während der Medikation.

### Gewichtsveränderungen

traten während 2548 (61,16%) aller Behandlungszyklen nicht auf. In 765 (18,36%) der Zyklen war eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,08 kg, bei 818 (19,63%) aller Zyklen eine Abnahme von 1,01 kg zu verzeichnen (Abb. 5).

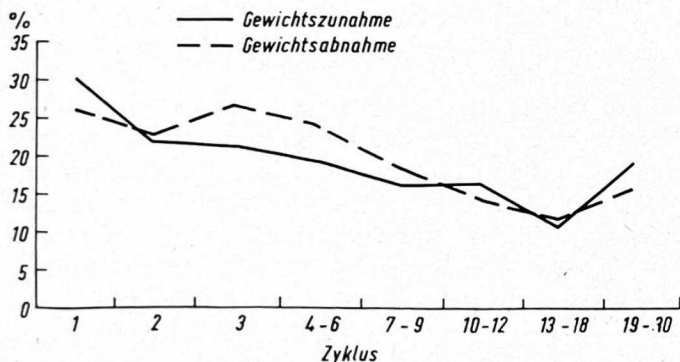


Abb. 5: Gewichtsveränderungen während der Medikation (aus der Verlaufskontrolle ist praktisch kein Tendenzunterschied in Richtung Zunahme oder Abnahme erkennbar).

Diese Schwankungen wurden jedoch mit zunehmender Zykluszahl geringer. Es überwog eine Gewichtsabnahme, die bezogen auf alle Zyklen 5,2 kg betrug. Extreme Gewichtsveränderungen waren selten (Tab. 2). Der Prozentsatz der Frauen, die über 3 kg zunahmen, lag mit 9% deutlich unter

Tabelle 2  
Extreme Gewichtsveränderungen während der Medikation

Gewichtsveränderung	< 3 kg	> 3 kg	> 6 kg
Zunahme in Zyklen	729	35	1
Abnahme in Zyklen	791	25	2

den Werten, die bei Kombination mit einem höheren Anteil von Norethisteronazetat gefunden wurden (Kloss 12%, Haller 15%). Eine starke Gewichtszunahme von 7,4 kg im 1. Zyklus wurde bei einem Ausgangswert von 60,0 kg bei einer Patientin beobachtet. Sie blieb jedoch bis zum Ende des 7. Medikationszyklus mit 67 kg nahezu konstant.

Eine extreme Gewichtsabnahme von 6,6 kg wurde bei einer Patientin im 3. Medikationszyklus festgestellt. Das Ausgangsgewicht lag hier bei 76,7 kg. Nach dem 13. Zyklus betrug das Gewicht 63,8 kg. Bei einer weiteren Patientin (Ausgangsgewicht 71 kg) war zunächst eine Steigerung auf 76 kg zu verzeichnen. Das Gewicht blieb dann aber mit einem Abfall im 14. Medikationszyklus auf 67 kg bis zum 20. Zyklus konstant.

### Subjektive Nebenwirkungen

Um die subjektiven Nebenwirkungen, die nicht objektiv meßbar sind, zu erfassen, wurden die Frauen anlässlich jeder Vorstellung beim klinischen Prüfer gefragt: „Wie geht es Ihnen?“ Darüber hinaus wurde gezielt nach Thrombophlebitiden gefragt.

### Prämenstruelle Beschwerden (Tab. 3)

wurden vor Beginn der Testmedikation von 11 Patientinnen angegeben. Bei 3 von diesen traten die Beschwerden schon während des 1. Medikationszyklus nicht mehr auf. Bei 7 waren sie bis zum 6. Medikationszyklus verschwunden. Eine weitere Patientin klagte im 1. Medikationszyklus über prämenstruelle Beschwerden und beendete die Behandlung nach diesem Zyklus.

31 Patientinnen empfanden prämenstruelle Beschwerden erst nach Beginn der Testmedikation. Eine Zunahme der Beschwerden war nach dem ersten Zyklus nur in 1,5% der Beobachtungen zu vermerken. Nach dem 18. Medikationszyklus wurden keine prämenstruellen Beschwerden mehr verzeichnet. Insgesamt wurde während 0,74% aller Zyklen eine Zunahme der prämenstruellen Beschwerden angegeben.

### Dysmenorrhoeen

bestanden vor Beginn der Testmedikation bei 92 Patientinnen. Im 1. Medikationszyklus gaben 44 Patientinnen (11,00%) eine leichte, 22 Patientinnen (6,32%) eine mäßige und 4 Patientinnen (1,00%) eine schwere Dysmenorrhoe an. Auf die Gesamtzahl der beobachteten Zyklen bezogen wurden leichte Dysmenorrhoeen in 7,96%, mäßige Dysmenorrhoeen in 3,69% und schwere Dysmenorrhoeen in 0,43% angegeben (Tab. 4). Während der Medikationszyklen haben sich die Relativzahlen fortlaufend vermindert; somit war eine günstige Beeinflussung dieses Symptoms festzustellen.

Tabelle 3  
Prämenstruelle Beschwerden während der Medikation

Zyklus	beobachtete Zyklen	nicht vorhanden		unverändert		zugenommen		keine Angaben
		Zyklus- zahl	%	Zyklus- Zahl	%	Zyklus- Zahl	%	Zyklus- Zahl
1	400	348	87,00	17	4,25	6	1,50	29
2	359	322	89,69	11	3,06	7	1,94	19
3	330	302	91,51	7	2,12	5	1,51	16
4—6	847	775	91,49	36	4,25	9	1,66	27
7—9	700	652	93,14	19	2,71	2	0,28	27
10—12	559	512	91,59	19	3,39	1	0,17	27
13—18	718	699	97,35	4	0,55	1	0,13	14
19—30	253	245	96,83	0	0	0	0	8
1—30	4166	3855	92,53	113	2,71	31	0,74	167

Tabelle 4  
Dysmenorrhoeen während der Medikation

Zyklus	beobachtete Zyklen	nicht vorhanden		leicht		mittel		schwer		keine Angaben
		Zyklus- Zahl	%	Zyklus- Zahl	%	Zyklus- Zahl	%	Zyklus- Zahl	%	Zyklus- Zahl
1	400	316	79,00	44	11,00	22	6,32	4	1,00	14
2	359	293	81,61	41	11,42	17	4,73	1	0,27	7
3	330	275	83,33	32	9,69	13	3,93	2	0,60	8
4—6	847	736	86,89	74	8,73	26	3,06	3	0,35	8
7—9	700	599	85,57	57	8,14	14	2,00	5	0,71	25
10—12	559	487	87,11	37	6,61	29	5,18	2	0,35	4
13—18	718	639	88,99	44	6,12	31	4,31	1	0,13	3
19—30	253	242	95,65	3	1,18	2	0,79	0	0	6
1—30	4166	3587	86,10	332	7,96	154	3,69	18	0,43	75

#### Die Libido

wurde nach dem 1. Medikationszyklus in 2,25% der Beobachtungen als gesteigert und von 9,50% als vermindert angegeben. Bei 90,32% der Frauen blieb bei Betrachtung aller Behandlungszyklen die Libido unverändert; eine Zunahme wurde bei 1,63%, eine Abnahme bei 7,84% beobachtet (Abb. 6).

#### Brustempfindlichkeit

empfanden die Patientinnen während 164 (3,93%) aller beobachteten Zyklen. Im 1. Behandlungszyklus trat dieses Symptom häufiger (6,5%) auf und wurde nach dem 19. Zyklus nicht mehr angegeben (Abb. 6).

#### Übelkeit

verspürten im 1. Medikationszyklus 14,50% aller Patientinnen. Nach dem 3. Medikationszyklus sank diese Zahl auf 2,12%. Insgesamt wurde Übelkeit in 3,45% aller Beobachtungen angegeben. Das gleiche galt für das Auftreten von Brechreiz. Auch bei diesen Symptomen war ein schneller Abfall zu verzeichnen; im 1. Medikationszyklus wurde Brechreiz in 3,75%, im 2. Zyklus nur noch in 1,11% angegeben.

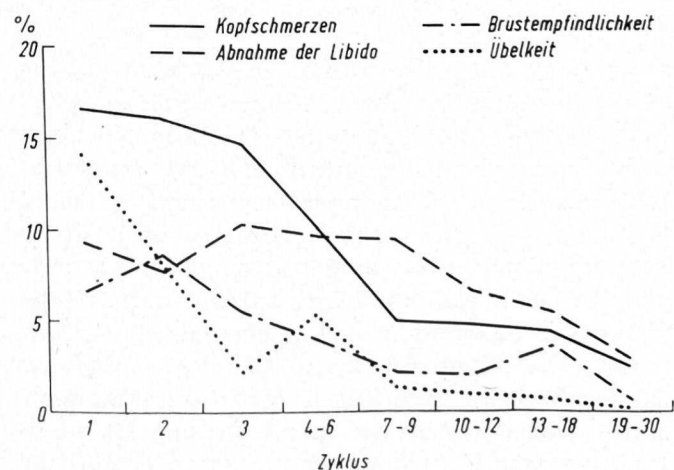


Abb. 6: Häufigste subjektive Nebenwirkungen während der Medikation.

#### Kopfschmerzen

standen an der Spitze aller Nebenwirkungen. An Kopfschmerzen litten im 1. Zyklus 16,75% der Patientinnen. Nach einer Behandlungsdauer von 6 Zyklen wurden diese Beschwerden wesentlich sel-

tener (5,14%) angegeben. Bei Gesamtbetrachtung aller Zyklen gaben 8,42% aller Patientinnen an, unter diesem Symptom zu leiden. Andere Autoren fanden bei höher dosierten Präparaten niedrigere Zahlen (Kirchhoff und Haller [1964] 3%, Kloss [1965] 5%).

Tabelle 5 bietet eine Übersicht über das Vorkommen weiterer subjektiver Nebenwirkungen, deren Häufigkeit weniger als 1% betrug. Eine ausführliche Diskussion dieser Symptome erübrigt sich.

Tabelle 5

„Nicht-spezifische“ subjektive Nebenwirkungen während der Medikation

Nebenwirkungen	Anzahl der Zyklen	Prozent	gehäuftes Auftreten im Zyklus
1 Kreislaufstörungen	34	0,81	13—18
2 Müdigkeit	24	0,57	1—2
3 Depressionen	18	0,40	1—3
4 Bauchschmerzen	11	0,26	1—3
5 Ödeme	10	0,24	1—3
6 Rückenschmerzen	9	0,21	2—12
7 Fluor	4	0,09	1
8 Thrombosen	2	0,04	4—9
9 Vulvo-Vaginitis	2	0,04	10—18
10 Schwindel	1	0,02	10—12

Insgesamt waren negative Begleiterscheinungen selten. Alle Nebenwirkungen erfuhren nach dem 3. Zyklus eine deutliche Verminderung. Nur 44 Frauen (10,9%) brachen aufgrund von Nebenwirkungen die Medikation vorzeitig ab\*).

### Zytodiagnostik

Zytologische Untersuchungen konnten Besorgnisse über ein vermehrtes Auftreten von suspekten Befunden bei Einnahme eines Ovulationshemmers nicht bestätigen. Soost und Baier (1967) fanden bei 1031 mit Östrogen-Gestagen-Gemischen behandelten Frauen ebenfalls keine Häufung von positiven zytologischen Abstrichen. 260 zytologische Abstriche wurden während der Behandlung ausgewertet, wobei der Abstand zwischen den einzelnen Kontrollen drei Zyklen betrug. 249mal (93,78%) war das Ergebnis unverdächtig (Tab. 6). Insgesamt neunmal wurde der Abstrich in die Gruppe III eingestuft, weitere Kontrollen waren jedoch jeweils unverdächtig, so daß keine weitere Therapie zu erfolgen brauchte.

Eine Patientin hatte im 9. sowie im 10. Behandlungszyklus zytologische Ausstriche der Gruppe V nach Papanicolaou. Sie erhielt nach 2 Geburten

\*) Eine tabellarische Zusammenfassung der Gründe, die zur Absetzung der Medikation führten, kann mit dem Sonderdruck angefordert werden.

Tabelle 6  
Zytodiagnostik während der Medikation

Zyklus	Zahl der Untersuchungen	Unverdächtig	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
1	9	7	2	0	0
2	6	6	0	0	0
3	17	16	1	0	0
4—6	47	45	2	0	0
7—9	62	58	3	0	1
10—12	50	49	0	0	1
13—18	43	42	1	0	0
19—30	26	26	0	0	0
1—30	260	249	9	0	2

1958 und 1963 sowie 2 Fehlgeburten 1960 und 1964 seit 1964 erstmals einen Ovulationshemmer. Die histologische Untersuchung eines durch scharfe Konisation gewonnenen Portiokegels ergab ein Oberflächen-Karzinom, das durch den Eingriff vollständig entfernt worden war. Die histologische Untersuchung des gleichzeitig gewonnenen Abstrichmaterials war unverdächtig. Bisher sind von dieser Patientin 10 weitere zytologische Abstriche entnommen worden, alle waren unverdächtig. Der Kontrollzeitraum beträgt bei fortgesetzter Einnahme des Ovulationshemmers jetzt 4 Jahre.

74 Endometriumbiopsien ergaben in 46 Fällen eine normale Proliferation und in 19 Fällen eine sekretorische Umwandlung. Ein nicht bestimmbares Ergebnis wurde in 9 Fällen gefunden\*).

### Diskussion

Die getestete Gestagen-Östrogen-Kombination von 1 mg Norethisteronazetat und 50 mcg Äthinyl-östradiol (Orlest®) hat sich trotz niedriger Gestagen-Dosis zur Kontrazeption als zuverlässig und geeignet erwiesen. Bei regelmäßiger Einnahme der Tabletten trat keine Gravidität ein. Drei Schwangerschaften belasten die Statistik, sie sind jedoch ohne Zweifel durch fehlerhafte Einnahme bedingt. Der Pearl-Index betrug 0,86. Die Prüfung erfolgte in der Ambulanz der Klinik und in der Privatpraxis. Es ist somit ein gewisser Querschnitt durch die Bevölkerung gegeben. Dies erschien notwendig, da nach Köker und Habermann (1965) die Lebensgewohnheiten der Frau während der Hormoneinnahme von Bedeutung sind und einen Einfluß auf die Nebenwirkungen haben. Die Wirkung der 20tägigen Testmedikation auf die Dauer des künstlichen Zyklus ist in einer deutlichen Verkürzung um fast zwei Tage zu sehen. Es wird jedoch eine Annäherung des künstlichen Zyklus an den Normalzyklus, der vor der Medikation durchschnittlich 28 Tage betrug, begrüßt. Mit der 21tägigen Medi-

\*) Die Endometriumbiopsien wurden von Herrn Dr. med. H. Köker, Wanne-Eickel, vorgenommen.



kation, die sich inzwischen meistens durchgesetzt hat, konnte dieses Ziel weitgehend erreicht werden.

Die Quote der Schmierblutungen betrug in dieser Studie 7,05%, die der Durchbruchblutungen 3,76%. Mit 2,5 mg Norethisteronazetat (Etalontin®) haben Kloss in der Klinik 13,6% Schmierblutungen und 4,0% Durchbruchblutungen, Köker und Habermann in der Praxis jedoch nur 4,5% Schmierblutungen und 1,6% Durchbruchblutungen gesehen. Kirchhoff und Haller beschrieben nach 4 mg Norethisteronazetat (Anovlar®) 6,4% Schmier- und Durchbruchblutungen. Durch vorherige Aufklärung der Frauen über die Möglichkeit von Blutungsstörungen während der ersten Medikationszyklen wurde einer Beunruhigung vorgebeugt und eine zusätzliche Behandlung war im allgemeinen nicht erforderlich. Nur 1 Patientin mußte wegen wiederholter Durchbruchblutungen auf ein höher dosiertes Präparat umgesetzt werden.

Die Verminderung der Gestagen-Dosis drückte sich in einer Verminderung der sonst bei ähnlichen Hormonkombinationen gelegentlich beobachteten Gewichtszunahme aus. Der Prozentsatz der Frauen mit Gewichtszunahmen über 3 kg lag deutlich unter den Werten, die bei Kombinationen mit einem höheren Gestagen-Anteil gefunden wurden. Die kumulierten Gewichtsveränderungen glichen sich bezüglich der Zu- und Abnahme während der Medikationszyklen weitgehend aus.

Eindeutig auf die Hormonmedikation zu beziehende organische Erkrankungen konnten nicht beobachtet werden. Insgesamt 2 Thrombosen (0,04% der Beobachtungen) sprachen nicht für eine Thrombosegefährdung. Jedoch war das untersuchte Kollektiv nicht groß genug, um eine statistische Klärung dieser Frage zu erreichen. Komplikationen im Bereich der Mammae wurden nicht gesehen. Döring (1966) fand verdächtige Zellabstriche in 0,77% bei

Frauen, die orale Ovulationshemmer einnahmen. Bei einer Kontrollgruppe lag dieser Wert mit 1,24% deutlich höher. Bei 260 Kontrollen wurde mit 0,25% verdächtigen Zellabstrichen ebenfalls keine Häufung beobachtet.

Insgesamt gesehen waren negative Begleiterscheinungen selten. Alle Nebenwirkungen wurden nach dem 3. Zyklus deutlich geringer. Somit war auch die Zahl von 44 Frauen, die auf Grund von Nebenwirkungen mit der Medikation vorzeitig abbrachen, mit 10,9% sehr niedrig; in den meisten Fällen erfolgte der Abbruch der Behandlung aus persönlichen Gründen, die sich nicht auf die Nebenwirkungen bezogen. Achtmal war Frigidität Ursache, mit der Therapie aufzuhören. 161 Frauen, das sind 40%, nahmen nach 1½ Jahren den Ovulationshemmer noch weiter regelmäßig ein.

S c h r i f t t u m : 1. Döring, G. K.: Empfängnisverhütung durch Ovulationshemmer. Landarzt 42 (1966) 1403. — 2. Döring, G. K.: Vortrag 3. Sozialmed. Kursus, 7. November 1968, München. — 3. Haller, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968. — 4. Kaiser, R. u. Daume, E.: Referat 3. Bayer., Österr. u. Schweizer Gynäk.-Tagung, Luzern 1963. — 5. Kirchhoff, H. u. Haller, J.: Klinische Erfahrungen mit einer ovulationsunterdrückenden Östrogen-Gestagen-Kombination (Anovlar®). Med. Klin. 59 (1964) 681. — 6. Kloss, W.: Poliklinische Erfahrungen bei der ovulationshemmenden Behandlung. Ther. d. Gegenw. 104 (1965) 936. — 7. Kloss, W.: Erfahrungen mit einem niedrig dosierten Gestagen-Östrogen-Gemisch zur Ovulationshemmung. Med. Klin. 60 (1965) 1029. — 8. Köker, H. u. Habermann, H.: Erfahrungen mit dem niedrig dosierten Gestagen-Östrogen-Gemisch Etalontin® als Antikonzeptivum in der geburtshilflich-gynäkologischen Fachpraxis. Z. ärztl. Fortbild. 54 (1965). — 9. Mears, E.: Vortrag 2. Symposium Intern. Fertility Association. Brüssel, März 1963. — 10. Mears, E.: Symposium on Affecting Fertility. Middlesex, März 1964. — 11. Pearl, R.: Contraception and fertility in 2000 women. Hum. Biol. 4 (1932) 363. — 12. Soost, H.-J. u. Baier, W.: Einfluß der „Ovulationshemmer“ auf das Gebärmutterhalsepithel. Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 1799.

Anschr. d. Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. H. Koester und Dr. med. H. Hertel, Univ.-Frauenklinik, 63 Gießen, Klinikstraße 28.