

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Frauenklinik des Klinikum Essen der Ruhr-Universität Bochum (Direktor: Prof. Dr. med. K. Nordmeyer)

Antikonzep­tion mit einem neuartigen Sequenzpräparat (Ovanon®)

von D. TENHAEFF

Zusammenfassung: Die Prüfsubstanz („Ovanon“ der Firma Nourypharma, München) ist ein 2-Phasen-Kontrazeptivum mit einem neuartigen Sequenzrhythmus: Nach 7 reinen Östrogen-Tabletten (0,08 mg Mestranol) folgen 15 Östrogen-Progestagen-Tabletten in einer mittleren Dosierung (0,075 mg Mestranol + 2,5 mg Lynestrenol). Durch diese weitgehende Imitation des normalen Zyklus wird eine hervorragende Verträglichkeit erreicht, die sich besonders deutlich bei solchen Frauen zeigt, die bisher andere Präparate nahmen und nicht vertrugen. Als sehr wirksam erwies sich die Prüfsubstanz u. a. auch bei der Behandlung von Dysmenorrhöen. Fortlaufende Bestimmungen der Östriol- und Pregnandiol-Werte im Harn ergeben monophasische, um etwa 50% verminderte Hormonausscheidungen, die eine zuverlässige Ovulationshemmung beweisen. Auch nach Langzeitbehandlung ist dieses Sequenzpräparat bezüglich des ovariellen und uterinen Zyklus voll reversibel. Dadurch, daß bereits ab der 8. Tablette ein Progestagen mit verabreicht wird, entsteht eine nachweisbare kontrazeptive Gestagen-Wirkung am Zervixschleimpfropf lange vor einer möglichen Durchblutungs-ovulation. „Ovanon“ ist damit der erste und bisher einzige Ovulationshemmer vom Sequenztyp, der neben der Ovulationshemmung einen Zervixfaktor als zusätzlichen kontrazeptiven Schutz besitzt. Diese periphere Spermaschranke wirkt hierbei wie ein natürliches Scheidendiaphragma. — Die Sicherheit ist mit 0,05 Schwangerschaften auf 100 Frauenjahre (nur Präparatfehler) sehr hoch. — Der Zyklus bleibt stabil und läuft zuverlässig „wie nach einer Uhr“ ab.

Durch die hormonale Antikonzep­tion erfüllt sich erstmals der sehr alte Wunsch der Menschen nach einer zuverlässigen Empfängniskontrolle. Verglichen mit allen bisher geübten kontrazeptiven Methoden erwiesen sich inzwischen die Ovulationshemmer im Hinblick auf ihre Unschädlichkeit, Reversibilität, Zuverlässigkeit, Verträglichkeit und

Summary: Contraception with a novel sequential preparation (Ovanon®). The substance tested („Ovanon“ — Organon, Munich) is a two-phase contraceptive with a novel sequential rhythm: 7 pure oestrogen (Mestranol 0.08 mg) tablets are followed by 15 oestrogen — progestagen tablets in a moderate dose (0.075 mg mestranol + 2.5 mg Lynestrenol). Through this rather close imitation of the normal cycle outstanding tolerance is obtained which is particularly important in such women as have taken other preparations which did not agree with them. The test substance was also shown to be very effective in dysmenorrhoea among other things. Continuous determinations of the oestriol and pregnanediol levels in the urine showed monophasic hormone excretion reduced by about 50%, which proved reliable ovulation inhibition. Also after long-term treatment the effects of this sequential preparation on the ovarian and uterine cycles are completely reversible. Due to the fact that already after the 8th tablet a progestagen is added there is already a demonstrable contraceptive gestagen effect on the cervical mucus plug long before a possible circulatory ovulation. „Ovanon“ is thus the first and up to now the only ovulation inhibitor of the sequential type that has as well as the inhibition of ovulation, a cervical factor as an additional contraceptive protection. This peripheral sperm barrier acts as a natural vaginal diaphragm. The safety factor is very high, with a pregnancy rate of 0.05 per 100 woman years (drug failure only). The cycle remained unaltered and „as reliable as clockwork“.

Annehmbarkeit im Gebrauch als optimal. Diese Präparate werden heute weltweit bevorzugt und allein in der Bundesrepublik Deutschland von etwa 2 Millionen Frauen täglich genommen.

Unter den verschiedenen Modifikationen der hormonalen Kontrazeption nehmen immer noch die *Kombinationspräparate* der 1. Generation nach

Pincus und Rock (16, 17, 18) — wenn auch jetzt mit sehr viel niedriger dosierten Östrogen-Progestagen-gemischen — hinsichtlich ihrer Verbreitung den ersten Platz ein. Mit einer Schwangerschaftsrate von 0 bis 0,5 auf 100 Frauenjahre besitzen sie eine sehr hohe Sicherheit (12, 15). Diese wird, neben der zuverlässigen Ovulationshemmung infolge einer präovulatorisch verminderten LH-Ausschüttung, zusätzlich durch eine nidationsfeindliche Endometriumhypotrophie und durch einen gestagen-induzierten spermafeindlichen Qualitätswechsel des Zervixschleims erreicht (4, 13). Außer diesem 3-Etagen-Schutz werden noch eine veränderte Tubenmotilität und eine direkte Einwirkung der Substanzen auf die Fermente des Ovar als mögliche Wirkungsmechanismen diskutiert. Diese sehr sicheren Ovulationshemmer vom Kombinationstyp verursachen jedoch bei einer Reihe von Frauen unerwünschte Nebenwirkungen wie Nausea, Blutungsstörungen, Gewichtszunahme, Frigidität, Depressionen oder Reizbarkeit, die nicht nur auf die ersten Einnahmezyklen beschränkt bleiben. Wir nehmen an, daß bei diesen Frauen die Unverträglichkeitsbeschwerden auf die hohe Gestagendosis zurückgeht, die mit der klassischen Pille praktisch über den ganzen Zyklus verabreicht wird.

Durch die 1963 von *Goldzieher* und in Deutschland von *Kaiser* inaugurierte Sequenzmethode (2. Präparategeneration) mit ihren mehr den ovariellen Zyklus imitierenden Hormongaben, konnte auch bei den bisher resistenten Fällen eine gute Verträglichkeit erreicht werden (6, 9). Die bisher gebräuchlichen *Sequenzpräparate* sind dagegen nicht so sicher wie die Kombinationspräparate, da ihre kontrazeptive Wirkung nur auf einem Faktor, der Ovulationshemmung, beruht. Diese wird durch die zu Anfang ausschließlich und in hoher Dosierung verabreichten Östrogene wahrscheinlich über eine FSH-Hemmung mit verändertem FSH-LH-Quotienten erreicht (5). Die Endometriumveränderungen sind nur gering, so daß auch die monatlichen Entzugsblutungen menstruationsähnlich stark bleiben, während ein gestagenbedingter kontrazeptiver Zervixfaktor ganz entfällt, da Gestagene bei dieser Methode erst in der zweiten Zyklushälfte, und damit nach einer möglichen Durchbruchovulation gegeben werden. Die zweifellos bessere Verträglichkeit der Sequenzpräparate wird somit durch eine erhöhte Versagerquote erkauft, die zunächst bis 5,0 nach dem Pearl-Index betrug und heute bei 1,3 Schwangerschaften auf 100 Frauenjahre liegt (6, 7, 15). Durchbruchovulationen sind bei den Sequenzpräparaten nicht allzu selten. *Kaiser und Mehring* fanden sie in 7%, *Brehm* in 6% und *Mears* in 8% der überwachten Zyklen (1, 11, 15).

Eigene Untersuchungen

Prüfsubstanz

Im Rahmen der klinischen Tätigkeit entstand auf Grund dieser Beobachtungen der Wunsch nach einem Präparat, das die Vorteile beider Methoden, die Sicherheit der Kombinationspräparate und die bessere Verträglichkeit der Sequenzpräparate in sich vereinigt. Eine entsprechend konzipierte Testsubstanz, das „Normophasen“-Präparat Ovanon, wurde uns von der Firma Nourypharma, München, zur Verfügung gestellt. Dieses Präparat mit einem ganz neuartigen Sequenzrhythmus setzt sich aus 7 reinen Östrogen-Tabletten mit 0,08 mg Mestranol und anschließend verabreichten 15 Tabletten mit einem Östrogen-Progestagen-Gemisch zusammen, das aus jeweils 0,075 mg Mestranol + 2,5 mg Lynestrenol besteht. Interessant an diesem Sequenzmodus ist der Versuch, *neben der Ovulationshemmung* durch den schon sehr früh mit der 8. Tablette verabreichten Gestagen-Anteil zusätzlich eine *Spermaschranke am Zervixschleim* lange vor einer möglichen Durchbruchovulation aufzurichten.

Der Einnahmerhythmus ist: 22 Tabletten — 6 Tage Pause — 22 Tabletten. Mit der 1. Tablettenpackung wird am 1. Tag der Menstruation begonnen, um bereits in diesem Zyklus Sicherheit zu gewährleisten. Mit der Bezeichnung „Normophasen“-Präparat — eine Abgrenzung gegenüber den herkömmlichen Sequenzpräparaten — soll zum Ausdruck gebracht werden, daß mit Ovanon die normalen Phasen der Östrogenproduktion, gefolgt von der Östrogen-Progesteron-Produktion der Ovarien so weitgehend „nachgeahmt“ wird, wie dies noch mit Ovulationshemmung und sicherem kontrazeptiven Schutz vereinbar ist.

Probanden und ausgeführte Untersuchungen

Es wurden 30 Frauen im Alter zwischen 22 und 35 Jahren aus erwiesenen fruchtbaren Ehen ausgewählt. Wir überblicken zur Zeit 336 Zyklen unter Ovanon. Es interessierten, neben dem Zyklusablauf und den Nebenerscheinungen, der Basaltemperaturverlauf, die Pregnandiol- und Östriol-Ausscheidung, die Veränderungen des Zervixschleims und die zytologischen Abstrichbefunde. Untersucht wurde vor, unter und nach Kurzzeit- und Langzeitbehandlung. Die fortlaufenden Östriol- und Pregnandiol-Bestimmungen wurden bei insgesamt 12 Patientinnen vorgenommen, jeweils 6 unter Kurzzeit- und Langzeitbehandlung. Die Östriol-Bestimmung erfolgte mit einer in Anlehnung an die klassische Methode von *Brown* entwickelten fluorometrischen Methode mit Geladsorption der abgetrennten Östriol-Fraktion an Sephadex und selektiver Säulenelektion des Östriols durch Essigsäureäthyl-

ester. Die Methode erfüllt alle Zuverlässigkeitskriterien (2, 19). Die Östriol-Fraktion ist bei diesem Verfahren frei von den Metaboliten der zugeführten Hormone und daher für unsere Untersuchungen besonders gut geeignet. — Die Pregnandiol-Bestimmung erfolgte dünnschichtchromatographisch (14).

Ergebnisse

1. Basaltemperatur: Der Temperaturverlauf war unter Ovanon immer sehr charakteristisch. Während der Einnahme der ersten 7 Östrogen-tabletten lag die Aufwachtemperatur zwischen 36,5 und 36,8° C (Abb. 1). 24 oder 48 Stunden nach Einnahme der ersten gestagenhaltigen Tablette zeigte die Kurve einen Spung um 0,3—0,5° C nach oben — konstanter Ausdruck eines thermogenetischen Effektes auf das verabreichte Lynestrenol und zudem ein sehr verlässlicher Hinweis darauf, von welchem Zeitpunkt an mit der gleichfalls Gestagen-induzierten Veränderung des Zervixschleims (Mucus) als zusätzlichem kontrazeptivem Faktor zu rechnen ist. Zur Feststellung einer möglichen Durchbruchovulation unter Ovanon-Behandlung ist die Basaltemperatur ungeeignet. Hierzu eignen sich nur Hormonanalysen.

2. Fortlaufende Östriol- und Pregnandiol-Ausscheidung: In der Abb. 1 sind die Hormonausscheidungen bei Kurzzeitbehandlung mit Ovanon dargestellt. Es handelt sich um eine 27jährige, zyklus-stabile Patientin mit zwei Geburten. Der letzte Zyklus vor Behandlungsbeginn dauerte 28 Tage und zeigte alle Ovulationskriterien: Biphaseische Basaltemperatur, hohe Östriolausscheidung mit Gipfeln in Zyklusmitte und um den 22. Tag sowie bis zu 2 mg erhöhte Pregnandiolwerte in der zweiten Zyklushälfte.

Der 1. Behandlungszyklus dauert nur 25 Tage, da bereits am 1. Zyklustag mit der Tabletteneinnahme begonnen wurde. Er verläuft schon anovulatorisch, wie die um die Hälfte gesenkte Östriol- und Pregnandiol ausscheidung beweist. Die Temperaturkurve zeigt eine thermogenetische Reaktion am 10. Tag, also nach Einnahme der zweiten gestagenhaltigen Tablette. — Die Abbruchblutung erfolgt am 26. Tag, vier Tage nach Einnahme der letzten Tablette. Nach zwei weiteren anwendungsfreien Tagen der 6-tägigen Pause wird, 1 Woche nach der letzten Tablette, mit der neuen Packung begonnen. Dies ist der 4. Zyklustag. Ab 11. Zyklustag folgen die 15 Gestagen-Östrogen-tabletten. Die Gestagen-Therapie, dies erscheint wichtig, setzt so-

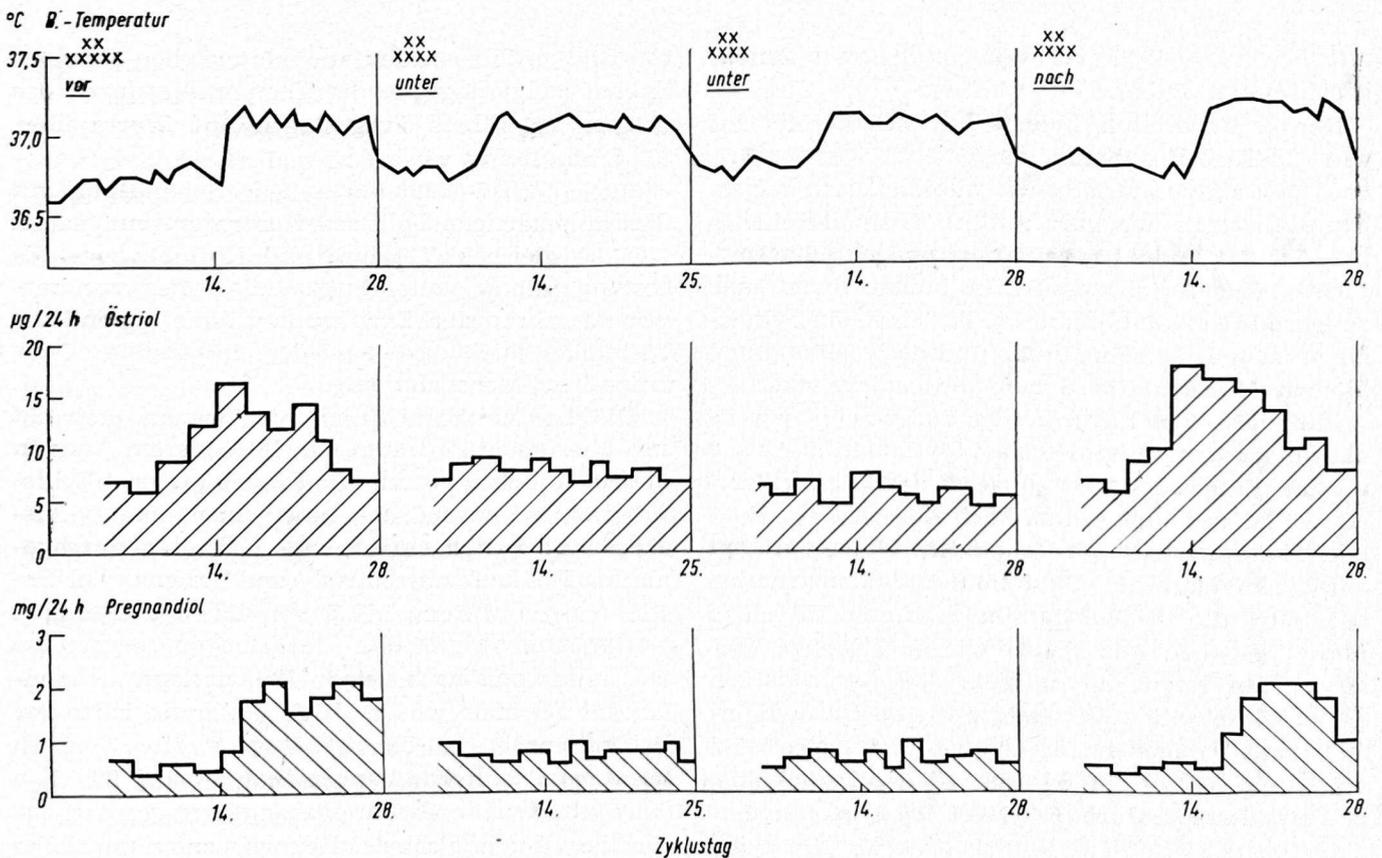


Abb. 1: Kurzzeitbehandlung mit dem 2-Phasen-Kontrazeptivum Ovanon über 2 Monate. Sichere Ovulationshemmung und thermogenetischer Effekt in den Zyklen unter Behandlung (mit niedrigen Hormonwerten).

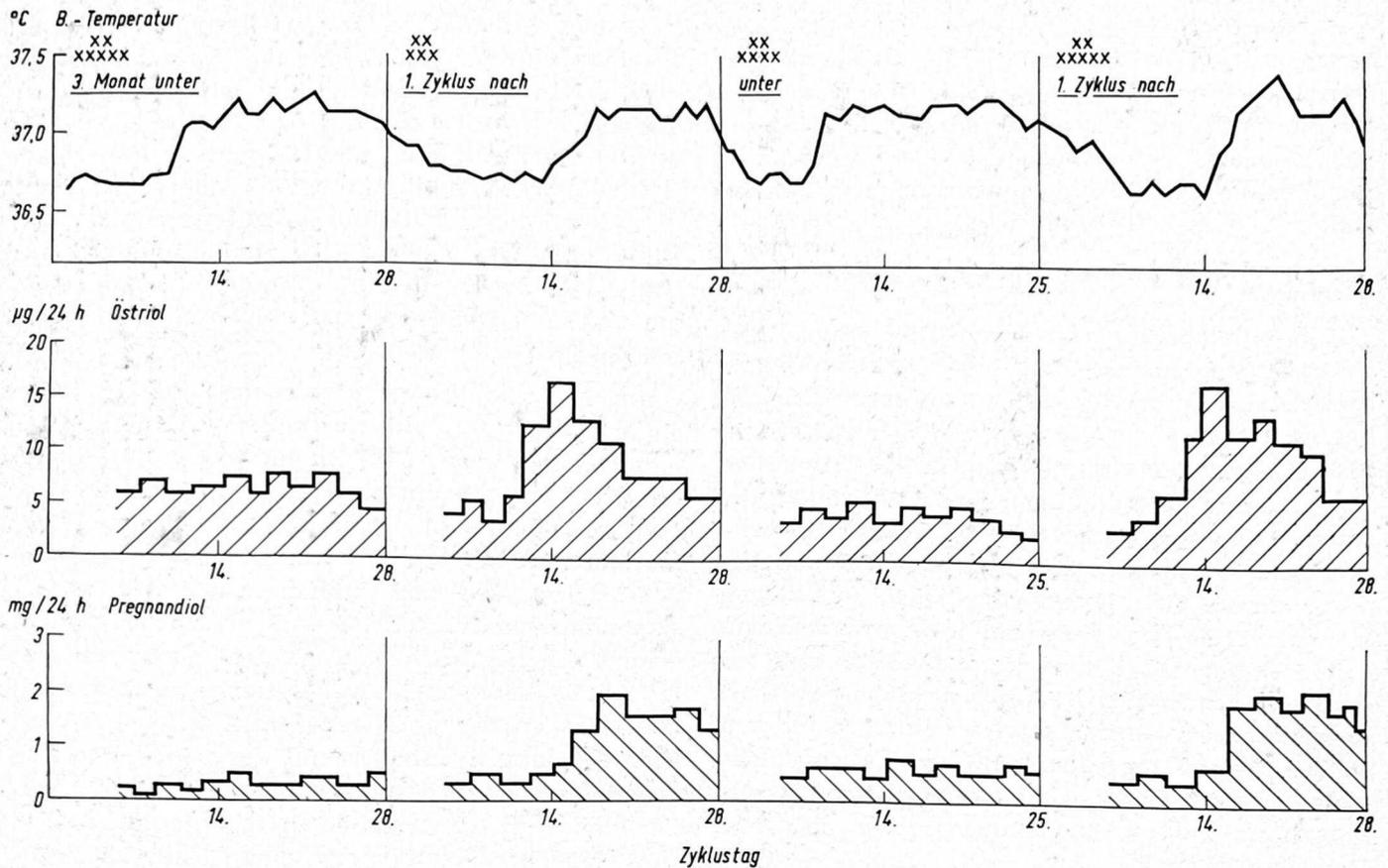


Abb. 2: Wechselnde Kurzzeitbehandlung mit Ovanon. Deutlicher thermogenetischer Effekt am 9.—10. Zyklustag unter Behandlung. Ovulation in den tablettenfreien Zyklen mit typisch erhöhten Hormonwerten.

mit bereits 4 Tage vor einer möglichen Durchbruchovulation ein.

Der 2. Behandlungsmonat hat sich bereits auf den 28-Tage-Rhythmus eingestellt. Er verläuft ebenfalls anovulatorisch, wie alle Kriterien zeigen. Nach Absetzen der kurzfristigen Ovanon-Behandlung ist das Endokrinium sofort wieder funktionsfähig: Im 1. tablettenfreien Monat findet eine zeitgerechte Ovulation am 15. Tag statt, die Zykluslänge ist normal. Vor, unter und nach Behandlung bleiben Menstruationsdauer und -stärke gleich.

Eine wechselnde Kurzzeitbehandlung mit jeweils nachfolgendem therapiefreiem Zyklus gibt Abb. 2 wieder. Eingetragen ist zunächst der 3. anovulatorische Behandlungszyklus. Nach Absetzen der Ovanon-Therapie tritt im folgenden Monat prompt eine termingerechte Ovulation und Menstruation auf. Wird die Prüfsubstanz noch einmal für einen Monat gegeben und gleich wieder abgesetzt, reagiert das Endokrinium trotz dieser drastischen Schaukeltherapie zuverlässig mit sofortigem Hemmen bzw. Freigeben der Ovulation. Entsprechend verlaufen Östriol- und Pregnandiol-Ausscheidung. Die Basaltemperaturkurve zeigt in allen vier eingetragenen Zyklen ein „biphasisches“ Bild. In den ovulatorischen Zyklen weist sie auf ein funktionsfähiges Corpus luteum mit endogener Progester-

on-Bildung hin, in den anovulatorischen Ovanon-Zyklen steigt dagegen die Temperatur durch das exogen zugeführte Progesteragen auf Werte über 37°C an.

Auch nach 5- und 6monatiger Behandlung mit diesem neuartigen 2-Phasen-Kontrazeptivum sahen wir die gleichen Verläufe und Hormonwerte. Es bestand immer volle Reversibilität des vorübergehend gebremsten Endokrinium ohne wesentliche Terminverschiebung der wieder einsetzenden Ovulation bzw. Menstruation.

Die Langzeitbehandlung mit Ovanon erstreckt sich über einen Zeitraum von 12 Monaten. Auch in diesem Kollektiv waren alle Frauen im geschlechtsreifen Alter, gesund, mit einer Ausnahme zyklusstabil und hatten ein bis vier Geburten durchgemacht. Fortlaufende Östriol- und Pregnandiol-Bestimmungen wurden bei 6 von ihnen ausgeführt.

Die Abb. 3 gibt die Untersuchungsergebnisse vor, unter und nach einer 12monatigen Behandlung mit Ovanon wieder. Diese Patientin hatte vor Behandlungsbeginn einen 26-Tage-Zyklus, der sich schon vom 2. Behandlungsmonat an auf 28 Tage einregulierte. Die Ovulationshemmung geschah zuverlässig. Eingezeichnet ist der 12. anovulatorische Tablettenmonat mit um die Hälfte erniedrigten Östriol- und Pregnandiol-Werten. Nach der etwas

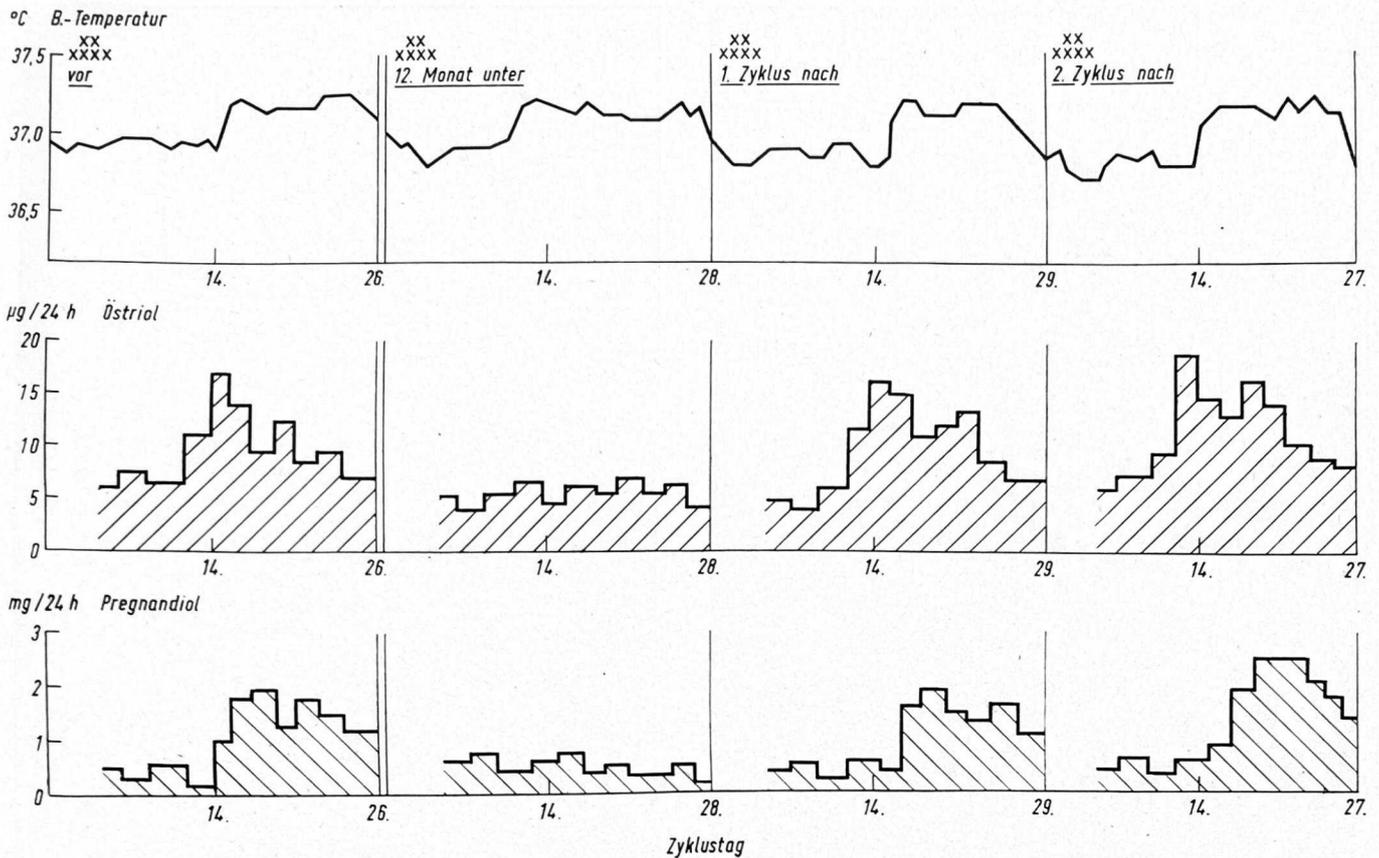


Abb. 3: Langzeitbehandlung mit Ovanon über 12 Monate. Bereits 1. Nachbehandlungszyklus wieder ovulatorisch. Der 2. Zyklus nach Absetzen des Präparates dauert 27 Tage, der 3. (nicht eingezeichnet) wieder 26 Tage.

atypischen Basaltemperaturkurve allein könnte man eine Durchbruchovulation vermuten.

Der erste anwendungsfreie Zyklus nach Langzeitbehandlung ist bereits wieder ovulatorisch, wie die Hormonausscheidungen beweisen. Die Ovulation ist jedoch um einen Tag verzögert (16. Tag), ebenfalls die Menstruation. — Der 2. anwendungsfreie ovulatorische Zyklus dauert 27 Tage, der 3. (nicht eingezeichnet) wieder 26 Tage wie vor Behandlungsbeginn. Auch bei den anderen 5 Patientinnen war der 1. tablettenfreie Zyklus wieder ovulatorisch und dauerte 27—31 Tage. Die Corpus luteum-Phase war bis auf zwei Ausnahmen mit 14 Tagen Dauer konstant.

Dieses neuartige Sequenzpräparat ist somit auch nach 12monatiger Verabreichung bezüglich des ovariellen und uterinen Zyklus *voll reversibel*. Nach Absetzen der Prüfsubstanz finden sich sofort wieder um 50% auf die physiologische Norm erhöhte Östriol- und Pregnandiol-Werte, die eine Ovulation bestätigen (10,3). Nach Langzeitbehandlung kann sich der Zeitpunkt der ersten Ovulation und Spontanmenstruation um wenige Tage verzögern. Diese Verzögerung variiert jedoch in engen Grenzen und erscheint uns nicht als nennenswerter Nachteil. Durchbruchovulationen oder Schwangerschaften ereigneten sich nicht.

3. Prüfung eines Zervixfaktors. Im Gegensatz zu den herkömmlichen Sequenzpräparaten soll, wie erwähnt, bei Ovanon durch das frühzeitig zugeführte Progestagen eine antiöstrogene Wirkung am Zervixschleim im Sinne einer Spermaschranke entstehen. Damit soll ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor wirksam werden. Die Farnkrautkristallisation des Zervixschleims ist bei der unbehandelten, geschlechtsreifen Frau zwischen dem 7. und 20. Zyklustag zu beobachten (Abb. 4). Durch endogenes Progesteron, prämenstruell oder in der Gravidität, wird diese Reaktion verhindert. Die gleiche Wirkung läßt sich auch mit einigen exogen zugeführten Gestagenen vor der Ovulation erzielen.

Der Zervixmucus wurde bei allen 30 Patientinnen vor und unter, bei 12 Frauen auch nach der Behandlung, zwischen dem 9. und 18. Zyklustag untersucht. Geachtet wurde auf Menge, Farbe, Viskosität und Spinnbarkeit des Mucus und auf das Farnkrautphänomen. Während sich unter Behandlung mit den ersten 7 reinen Östrogentabletten das für diesen Zeitpunkt des Zyklus typische Bild einer zunehmenden Östrogen-Aktivität am Zervixschleim bot, änderten sich die Verhältnisse nach Einnahme der ersten gestagenhaltigen Tabletten grundlegend: Die spermafremde Östrogen-Einwirkung auf den Mucus wurde gestoppt. So nahm



Abb. 4: Farnkrautphänomen am 14. Zyklustag (ohne Behandlung). Breitflächige Farnwedel. Ausgeprägter Östrogen-effekt, keine Zellen. Phasenkontrast-Aufnahme.

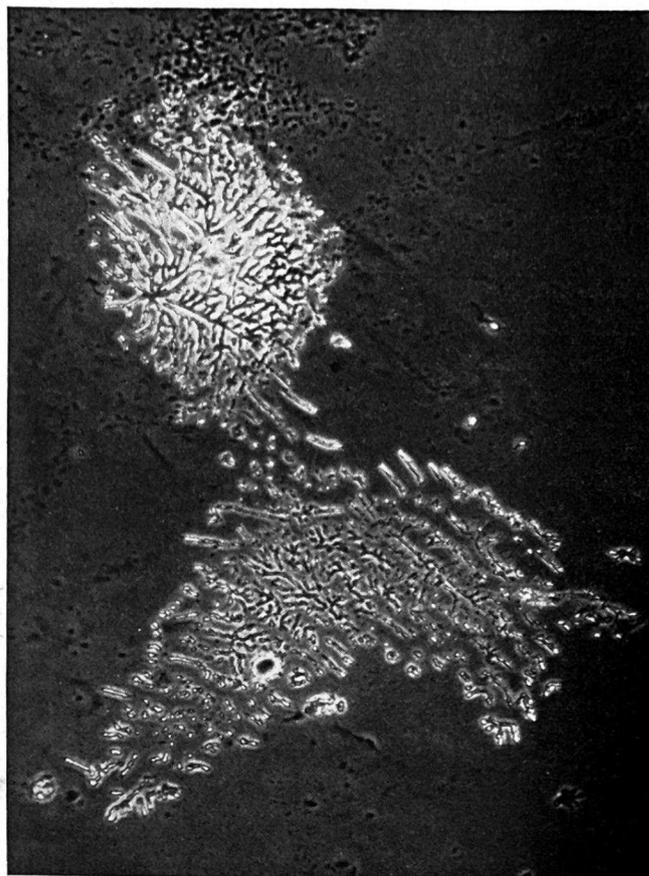


Abb. 5: Verkümmertes Farnkrautphänomen vom 15. Tag unter Behandlung mit Ovanon. Östrogen-Wirkung praktisch aufgehoben, Zellreichtum. Phasen-Kontrastaufnahme.

— obwohl mehrere Tage vor der Zyklusmitte — die Menge des Zervixschleims um etwa die Hälfte ab. Er wurde trübe und viskös und war nicht mehr spinnbar. Das Farnkrautphänomen verschwand (Abb. 5). Der Zervixschleim der Abbildung 5 stammt vom 15. Tag eines 28-Tage-Zyklus unter Ovanon und gibt die Veränderungen zu dem besonders interessierenden Termin einer möglichen Durchbruchovulation wieder. Unter der antiöstrogenen Wirkung des Lynestrenol-Anteils in den Tabletten ist kein typisches Farnkrautphänomen mehr zu erkennen. Es finden sich nur einzeln liegende Kristalle oder stark verkümmerte farnkrautähnliche Formationen. Beachtenswert ist zudem die für diesen Zeitpunkt verfrühte Ansammlung von Leukozyten und Epithelien.

Diese unter der Behandlung mit den gestagenhaltigen Tabletten gefundenen charakteristischen Veränderungen am Zervixschleim bildeten sich bereits nach Einnahme der 2. Mischtablette aus und blieben natürlich für den Rest des Zyklus erhalten. Wir sahen sie regelmäßig bis auf 3 Frauen, bei denen auf Grund von Einnahmefehlern oder ohne erkennbare Ursache die verschiedenen Zervixschleimbefunde zu diesem Termin noch nicht sicher gestageninduziert erschienen.

Für einen *Postkoital-Test* am möglichen Ovulationstermin konnten 8 Frauen gewonnen werden. Die Untersuchung erfolgte 2 bis 4 Stunden post cohabitationem und brachte in allen Fällen ein negatives Ergebnis. Es fanden sich nur wenige Spermien mit gerichteter Motilität. Die meisten führten nur Kreisbewegungen aus oder waren leblos. Diese wenigen Tests besitzen natürlich noch keine sichere Aussagekraft, sondern sind als Ergänzungsuntersuchungen gedacht.

Auf die folgenden Beobachtungen wird nur kurz eingegangen:

4. Zytologische Abstriche: In der ersten Tablettenphase (7 Östrogen-tabletten mit 0,08 mg Mestranol) zeigte sich eine zunehmend stärkere Östrogenwirkung am Vaginalepithel. Es überwogen große, glatte, eosinophile Superficialzellen gegenüber den tieferen Zellschichten. Die Zellen lagen einzeln und hatten kleine, pyknotische Kerne. Der Kariopyknose- und Eosinophilie-Index verhielten sich weitgehend wie sonst in der präovulatorischen Phase. — Von der 8. Tablette mit jeweils 2,5 mg Lynestrenol + 0,075 mg Mestranol an kam es prompt zur Fältelung der Zellränder, die Zellen lagen in Gruppen zusammen, der Kariopyknose-

und Eosinophilie-Index verringerten sich. Auch unter Langzeitbehandlung mit Ovanon nahm die Zahl der Superfizialzellen nicht zugunsten der Intermediärzellen ab. Insgesamt ergab sich unter Ovanon eine früh einsetzende Gestagenwirkung mit deutlicher „zytologischer Linksverschiebung“.

5. Nebenerscheinungen: Unser Beobachtungsgut erstreckt sich auf 336 Behandlungszyklen.

Über Nausea im 1. Behandlungszyklus klagten 2 Frauen. Unbeabsichtigte Gewichtsveränderungen wurden nicht festgestellt. Zeitweilig auftretende Kopfschmerzen gaben 3 Probanden an, eine davon hatte sie jedoch bereits seit mehreren Jahren vor Behandlungsbeginn. In 2 anderen Fällen verschwanden langjährige Kopfschmerzen unter der Ovanon-Behandlung. Eine Durchbruchblutung wurde nur in 2 Zyklen bei der gleichen Patientin beobachtet. Sie blieb aber auf den 1. und 3. Behandlungszyklus beschränkt. Tropfblutungen im Sinne von „spotting“ traten nicht auf, ebenfalls keine Amenorrhoe, kein Libidoverlust, keine Nervosität oder Depression. — Die Zahl unerwünschter Nebenerscheinungen unter Ovanon-Behandlung lag somit äußerst niedrig. Sie betrug, bezogen auf die Einnahmezyklen, knapp 3% und war bei Fortsetzen der Therapie rückläufig.

6. Zyklusablauf und Sicherheit: Die Zyklusdauer war im Gesamtkollektiv sehr konstant. Die Entzugsblutungen traten individuell zwischen dem 3. und 5. Tag nach Einnahme der letzten Hormon-tablette ein. Der Zyklusablauf war regelmäßig „wie nach einer Uhr“. Dauer und Stärke der Blutungen blieben, im Gegensatz zu Kombinationspräparaten, auch bei Langzeitbehandlung in der gewohnten Weise bei allen Frauen erhalten. — Die Laktation wurde nicht beeinflusst. Alle Frauen nahmen die Tabletten grundsätzlich abends zwischen 20 und 23 Uhr. Sie kontrollierten die Einnahme am folgenden Morgen und deponierten die Packung z. B. auf dem Kopfkissen. Nur dreimal wurden Tabletten vergessen, aber jeweils morgens innerhalb der 36-Stundengrenze nachgenommen. Während der von uns überwachten 336 Zyklen ereignete sich keine Schwangerschaft. Aus einer weitaus größeren, nur auf den Sicherheitsgrad ausgerichteten Sammelstatistik der Firma Organon geht hervor, daß bis Mitte März 1969 insgesamt 5088 Frauen während 50 522 Zyklen mit Ovanon behandelt worden waren. Die Schwangerschaftsrate durch Patientenfeh-

ler betrug 0,36, diejenige durch Versagen des Präparates nur 0,05 auf 100 Frauenjahre (8). Dies ist die höchste mit einem 2-Phasen-Kontrazeptivum bisher erreichte Sicherheit.

„Ovanon“ besitzt als erster Ovulationshemmer vom Sequenztyp zusätzlich zur Ovulationshemmung einen kontrazeptiven Zervixfaktor, der jeweils mehrere Tage vor der Zyklusmitte entsteht. Dieses neuartige Sequenzpräparat mit dem 7 + 15-Einnahmerhythmus vereinigt damit in sich die hohe Sicherheit der Kombinationspräparate und den exakten Zyklusablauf mit der hervorragenden Verträglichkeit der herkömmlichen Sequenzpräparate.

Schrifttum: 1. Brehm, H.: Die Auswirkungen langdauernder hormoneller Kontrazeption. *Med. Welt* 38 (1968) 2054. — 2. Brown, J. B.: A chemical method for the determination of oestriol, oestron and oestradiol in human urine. *Biochem. J.* 60 (1955) 185. — 3. Buchholz, R., Nocke, L. u. Nocke, W.: The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens and pregnandiol in women in the postmenopause and during the menstrual cycle. *Int. J. Fertil.* 9 (1964) 231. — 4. Diczfalusy, E.: Probable mode of action of oral contraceptives. *Brit. med. J.* (1965/II) 1394. — 5. Fettig, O. u. Kopecki, K.: Klinische u. morphologische Untersuchungen zur hormonellen Antikonzeption mit der Sequenzialmethode. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 23 (1968) 540. — 6. Goldzieher, J. W. u. Mitarb.: New oral contraceptive. Sequential estrogen and progestin. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90 (1964) 404. — 7. Goldzieher, J. W., Martinez-Manautou, J. u. Mitarb.: Die Zweiphasenbehandlung mit einer ovulationshemmenden Östrogen-Gestagen-Kombination. *Fortschr. Med.* 82 (1964) 739. — 8. Heilbrunn, A.: (N. V. Organon-Oss-Holland) *Persönl. Mitt.* April 196. — 9. Kaiser, R.: Hormonale Ovulationshemmung. *Dtsch. med. Wschr.* 88 (1963) 2325. — 10. Kaiser, R. u. Daume, E.: Zur Methodik und Hormonausscheidung bei der medikamentösen Ovulationshemmung. *Fortschr. Geburtsh. Gynäk.* 21 (1965) 215. — 11. Kaiser, R. u. Mehring, W.: Indikationen für die „Zwei-Phasen-Methode“ in der Gynäkologie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 12 (1966) 1559. — 12. Keep, van, P. A. u. Weijers, M. J.: „low-lower-lowest.“ Vortrag, gehalten auf dem 4. asiatischen Kongreß für Geburtshilfe und Gynäkologie, Singapur, 15.–24. 11. 1968, Manuskript. — 13. Kirchhoff, H.: Die hormonelle Kontrazeption, „Anti-Baby-Pille“ — ja oder nein? *Therapiewoche* 18 (1968) 66. — 14. Lohmeyer, H.: Pregnantion und Adrenogenitales Syndrom. *Habil.-Schrift*, S. 34, Münster-Essen 1966. — 15. Mears, E.: The sequential method. *Handbook on oral contraceptive.* J. H. Churchill, London 1965. — 16. Pincus, G., Rock, J. u. Mitarb.: Fertility control with oral medication. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 75 (1958) 1333. — 17. Pincus, G.: Long term administration of Enovid to human subjects. 105, *Proc. of a Sympos. on 19-Nor-Progestational Steroids.* Chicago, Searle Res. Lab., 1957. — 18. Pincus, G., Garcia, C. R. u. Mitarb.: Effectiveness of an oral contraceptive. *Science* 130 (1959) 81. — 19. Tenhaeff, D.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus neuartiger oraler Kontrazeptiva. *Habil.-Schrift*, S. 22, Essen-Bochum 1969.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. D. Tenhaeff, Frauenklinik des Klinikum, 43 Essen, Hufelandstr. 55.