

Zbl. Gynäk. 94 (1972) 1722—1725

Aus der Frauenklinik
(Chefarzt: Doz. Dr. med. habil. P. Wille)
des Bezirkskrankenhauses Schwerin
(Ärztlicher Direktor: MR Dr. P. Herbst)

Sequenz-Ovosiston® als Kontrazeptivum

Von Chr. Zwahr

Zusammenfassung: Es wird über Erfahrungen mit Sequenz-Ovosiston® als Kontrazeptivum bei 109 fertilen über 736 Zyklen kontrollierten Frauen berichtet. Trotz der Schwangerschaftsrate von 3,3 Graviditäten/100 Anwendungsjahre ist es nach unserer Meinung nicht berechtigt, Sequenz-Ovosiston als Kontrazeptivum abzulehnen.

Sequenz-Ovosiston hat seinen Indikationsbereich als Kontrazeptivum besonders bei Einstellungsschwierigkeiten mit Kombinationspräparaten, es ist unter die Kontrazeptiva mit hoher Effektivität nach Ovosiston, Non-Ovlon und den Intrauterinpressaren vom Typ Dana-Super einzugliedern. Ansatzpunkte einer Verbesserung der antikonzptionellen Sicherheit des Sequenz-Ovosistons werden diskutiert.

Die Antikonzption mit Sequenzpräparaten wird allgemein als physiologischer angesehen als die hormonale Kontrazeption mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten [2, 3, 5, 8, 9, 10, 14], da Östrogene und Gestagene mehr oder minder phasengerecht angeboten werden.

Die Endometriumveränderungen sind nicht so ausgeprägt wie bei dem Gebrauch von Kombinationspräparaten, obwohl das histologische Bild auch Abweichungen vom physiologischen ovulatorischen Zyklus zeigt [3, 10, 14]. Danach könnte man meinen, daß bei der Sequentialtherapie der Endometriumfaktor als zusätzlicher konzeptionsmindernder Faktor wegfällt. F e t t i g und K o p e c k y [8] sprechen jedoch auch dem Endometrium unter Sequentialtherapie einen potentiell nidationshemmenden Effekt zu, da sie hauptsächlich ein Stromaödem mit heterogenen Stromarealen, ein nur niedrig aufgebautes Endometrium und eine mangelhafte Ausreifung und Umformung der Drüsen beobachteten.

Als Vorteile der Sequentialtherapie imponieren die niedrige Frequenz allgemeiner Nebenerscheinungen und die geringe Häufigkeit von spottings und Durchbruchblutungen.

Die Ovulation wird bei ausreichender Dosierung bereits durch das Östrogen der I. Phase gehemmt [5, 10, 15, 19, 23], das Östrogen vermag offenbar die Ausschüttung des FSH des Hypophysenvorderlappens zu bremsen und dadurch indirekt über eine Verzögerung des Follikelwachstums und somit der Follikelreifung zu der Ovulationshemmung zu führen. Nach neueren Befunden sollen Sequenzpräparate lediglich eine östrogeninduzierte Senkung der FSH-Gipfel bewirken [10].

Die gestagene Substanz der II. Phase dient lediglich der Regulation einer punktlischen Abbruchblutung. G o l d z i e h e r und Mitarb. [9] stellten fest, daß die ovulationshemmende Dosis bei alleiniger Verabfolgung von Östrogenen bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen variiert.

Zur Ovulationshemmung wurden Mestranoldosierungen zwischen 0,07 und 0,1 mg erprobt [2, 3, 10, 14, 15, 22, 23, 27]. Bei einer Mestranoldosierung von 0,08 mg muß in einer Häufigkeit zwischen 2,2 und 7% [9, 15] mit Durchbruchovulationen gerechnet werden. Eine verlässliche Empfängnisverhütung darf nach R o z i n und Mitarb. und H a l l e r [23, 10] von Präparaten mit 0,1 mg Mestranol erwartet werden.

Als Nachteil der Sequentialtherapie ist gegenüber den Kombinationspräparaten die etwas reduzierte antikonzptionelle Sicherheit anzusehen [5, 6, 13, 15, 19, 27]. Als optimales Ergebnis kontrazeptiver Bemühungen kann bei Sequenzpräparaten eine Versagerquote von 1 Gravidität/100 Anwendungsjahre angesehen werden [6].

Daß der Endometriumfaktor als zusätzlicher Schutzmechanismus bei Sequenzpräparaten wegfällt, ist nicht unwidersprochen [8], sicher ist das Fehlen einer Zervixbarriere als Penetrationshindernis für Spermien [10]. Ob diese Zervixbarriere jedoch bei Kombinationspräparaten stets vorhanden ist, lassen Untersuchungen von R. Müller und Mitarb. mit Ovoviston® zweifelhaft erscheinen [20].

Das Grundschema der Sequentialtherapie, in der I. Phase ein Östrogen und in der II. Phase ein Östrogen mit einem Gestagen zu geben, wurde nicht nur, wie oben angeführt, dosierungsmäßig, sondern auch vielfach zeitlich variiert.

Die rein östrogene Phase wurde auf der Suche nach Sequenzpräparaten mit hoher antikonzepzioneller Sicherheit und guter Verträglichkeit von 14 bis 16 Tagen [2, 3, 9, 13, 14, 22, 23, 27] über 11 Tage [8, 13, 19, 26] bis zu 7 Tagen [1, 4, 13] immer mehr verkürzt.

Da kaum mit einer nennenswerten Beeinträchtigung der Spermienaszension infolge der nahezu physiologischen Zervixverhältnisse bei reiner Östrogenapplikation in der I. Phase zu rechnen ist, setzt man neuerdings in Weitererprobung von Sequenzpräparaten dem Östrogen in der I. Phase ein niedrig dosiertes Gestagen zu, die Dosierung des letzteren wird dann in der II. Phase erhöht, um pünktliche Abbruchblutungen zu erzielen [26].

In der DDR erschien 1970 als 2-Phasenpräparat Sequenz-Ovosiston® mit 14 Dragees zu 0,1 mg Mestranol und 7 Dragees zu 0,08 mg Mestranol und 2 mg Chlormadinonazetat im Handel.

Den Präparaten Ovoviston® und Non-Ovlon® wurde damit ein weiteres hormonales Kontrazeptivum hinzugefügt, das neben den Kombinationspräparaten besonders geeignet erschien, dem Ziel einer mehr individuellen Östrogen- und Gestagendosierung, entsprechend der hormonalen Sensibilität der Patientin, näherzukommen.

Da kürzlich bezüglich der Eignung von Sequenz-Ovosiston® als Kontrazeptivum trotz der relativ hohen Dosierung des Mestranols mit 0,1 mg in der I. Phase Zweifel geäußert worden sind [21], halten wir die Mitteilung von Erfahrungen mit Sequenz-Ovosiston als Kontrazeptivum für angebracht¹.

Zur Empfängnisverhütung wurden 109 fertile Frauen mit einer durchschnittlichen Geburtenzahl von 2,4 und einem Durchschnittsalter von 30,6 Jahren über 736 Zyklen mit Sequenz-Ovosiston® behandelt. Die Nebenwirkungen wurden erfragt; damit ist allerdings mit einer höheren Nebenwirkungsquote zu rechnen als bei spontaner Äußerung. Die Auswertung der spottings und Durchbruchblutungen erfolgte an Hand der Eintragungen im Regelkalender.

Tabelle I. Übersicht über Art und Verteilung der Nebenwirkungen bei der 2-Phasenbehandlung mit Sequenz-Ovosiston®

Zahl der Patientinnen.....	109
Zahl der Zyklen.....	736
Durchschnittliche Kinderzahl.....	2,4
Durchschnittsalter.....	30,6 Jahre
Übelkeit.....	6,1% der Zyklen
Erbrechen.....	2,6% der Zyklen
Kopfschmerzen.....	6,4% der Zyklen
Libidozunahme.....	9,6% der Zyklen
Libidoabnahme.....	5,7% der Zyklen
Brustspannung.....	12,4% der Zyklen
Spottings.....	2,0% der Zyklen
Durchbruchblutungen.....	1,5% der Zyklen
Silent menstr.....	0,1% der Zyklen
Schwangerschaftsrate.....	3,3 Graviditäten/100 Anwendungsjahre

¹ Herrn MR Dr. Lütge (Weißenfels) und Herrn Dr. Tananov (Leisnig) sei an dieser Stelle für die Unterstützung bei dieser Arbeit gedankt.

Tabelle II. Übersicht über die Stärke der Abbruchblutung im Vergleich zur Periodenblutung vor der Behandlung

	Abbruchblutung		
	stärker	unverändert	schwächer
Prozent der Patientinnen	16,5	45,0	38,5

Diskussion

Sequenz-Ovosiston® bietet zwar nach unseren Erfahrungen mit 3,3 Graviditäten pro 100 Anwendungsjahre nicht die bei der vorliegenden Dosierung erwartete anti-konzeptionelle Sicherheit, ist aber beim Vergleich mit den anderen uns zur Verfügung stehenden empfängnisverhütenden Möglichkeiten – Ovoviston® 0 bis 1,8 Graviditäten/100 Frauenjahre [7, 17, 18, 28], Non-Ovlon® 1 Gravidität/468 Zyklen [16], Intrauterinpessare vom Typ Dana-Super® 0,9 bis 3,06 Graviditäten/100 Anwendungsjahre [11, 12, 24, 25, 29, 30] – als Kontrazeptivum keineswegs abzulehnen.

Die gegenüber Ovoviston® [28] reduzierte Häufigkeit allgemeiner Nebenerscheinungen und die geringe Frequenz unerwünschter Zwischenblutungen berechtigt bei individueller Beratung durchaus zum Einsatz von Sequenz-Ovosiston® als Kontrazeptivum.

Besonders bewährt hat sich die Umstellung auf Sequenz-Ovosiston bei rezidivierenden spottings und Durchbruchblutungen unter Ovovistonbehandlung. Bei 26 Frauen, die wegen der sowohl aus hygienischen als auch medizinischen Gründen unerwünschten Blutungsstörungen von Ovoviston® auf Sequenz-Ovosiston® umgestellt wurden, war diese Maßnahme ein voller Erfolg – die Blutungen sistierten.

Auch Libidominderungen unter Ovoviston® oder Non-Ovlon® lassen eine Umstellung auf Sequenz-Ovosiston® berechtigt erscheinen, besonders dann, wenn eine intrauterine Kontrazeption mit dem Pessar vom Typ Dana-Super® nicht in Frage kommt.

Neuerdings wird empfohlen, die erste östrogenhaltige Tablette bei einem Behandlungsbeginn mit Sequenzpräparaten bereits am 1. und nicht erst am 5. Zyklustag einzunehmen, auch bei einer Umsetzung von Kombinationspräparaten auf ein Sequenzpräparat erscheint die Einnahme der 1. Tablette am 1. Tag der menstruationsähnlichen Abbruchblutung vorteilhaft. Diese Veränderung des Einnahmebeginns könnte die kontrazeptive Sicherheit der Sequenzpräparate vor allem im ersten Behandlungszyklus erhöhen. Bei Neigung zu Frühovulationen wird somit die Eireifung durch frühzeitige FSH-Bremmung noch rechtzeitig gehemmt [10].

Daran sollte man auch bei der Empfehlung von Sequenz-Ovosiston® als Kontrazeptivum denken. Eine Verbesserung der kontrazeptiven Sicherheit des Sequenz-Ovosistons könnte auch durch eine Verkürzung des einnahmefreien Intervalls von 7 auf 6 Tage erreicht werden. Wir sind außerdem momentan dazu übergegangen, vom 12. bis 14. Tag zusätzlich je eine Tablette Chlormadinonazetat zu 2 mg zu verordnen.

Bei der individuellen Beratung in Fragen der Antikonzeption werden wir auch in der überschaubaren Zukunft kaum auf ein Sequenzpräparat verzichten können.

Allerdings wäre bei der Weiterentwicklung von Sequenz-Ovosiston® oder ähnlichen Präparaten bei Erhaltung der günstigen Eigenschaften eines 2-Phasenpräparats noch eine Verbesserung der kontrazeptiven Sicherheit notwendig. Wir denken in diesem Zusammenhang an eine industriell garantierte exakte Dosierung des Mestranols im Dragee, an die günstigen Ergebnisse, die mit der 7 + 14-Methode erzielt worden sind, beziehungsweise an eine Kombination einer eventuell noch erniedrigten Mestranoldosierung mit einem niedrig dosierten Gestagen während der I. Phase und einem höher dosierten Gestagen in der II. Phase. Dabei könnte die 11 + 10-Methode Anwendung finden. Letztere Kombination könnte die Vorzüge der 2-Phasenpräparate erhalten bei zusätzlicher Herabsetzung der Penetrationsfähigkeit

des Zervixschleims für die Spermien. Auch mit einer alleinigen Östrogenzufuhr über 7 Tage, einer fortgesetzten Östrogengabe mit einem niedrig dosierten Gestagen über weitere 7 Tage und einer abschließenden gleichbleibenden Östrogenzufuhr über die verbleibenden 7 Tage mit hoher Gestagendosis sollen gute Ergebnisse zu erzielen sein [1].

Die Weiterentwicklung des Sequenz-Ovosiston® in eine dieser Richtungen sollte die Schwangerschaftsrate des Kontrazeptivums auf ein vertretbares Maß reduzieren lassen.

Schrifttum

1. Bayot: II. Europäischer Sterilitätskongreß in Dubrovnik vom 8 bis 11.10.1969. Ref. 234.
2. Board, J. A.: Obstet. and Gynec. 22 (1966) 217.
3. Board, J. A., und D. S. Borland: Fertil. and Steril. 17 (1966) 234.
4. Brosens, J., A. van Asche und P. Wijnants: Arzneimittel-Forsch. 20 (1970) 236.
5. Carol, W.: Medicamentum (Berl.) 10 (1970) 226.
6. Döring, G. K.: Fortschr. Med. 87 (1969) 158.
7. Ebeling, K., K. Kühndel und K. Rothe: Dtsch. Ges.wesen 26 (1971) 31.
8. Fettig, O., und P. Kopecky: Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968) 540.
9. Goldzieher, J. W., C. Becerra, C. Gual, N. B. Livingston jr., M. Maqueo, L. E. Moses und C. Tietze: Amer. J. Obstet. Gynec. 90 (1964) 404.
10. Haller, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
11. Hamann, B.: Medicamentum (Berl.) 11 (1971) 216.
12. Hamann, B.: Diskussionsbeitrag, Sitzung der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, Berlin am 24. 9. 1971.
13. Hempel, E., G. Klinger, W. Carol und W. Böhm: Medicamentum (Berl.) 11 (1971) 148.
14. Igel, H.: Unterdrückung der Ovulation durch Sequenztherapie. Vortrag auf dem Gynäkologenkongreß, Poznan 11. 11. 1967.
15. Kaiser, R., und W. Mehring: Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966) 1559.
16. Klinger, G., E. Hempel und W. Böhm: Medicamentum (Berl.) 10 (1970) 262.
17. Kühne, D.: Dtsch. Ges.wesen 21 (1966) 377.
18. Kühne, D.: Medicamentum (Berl.) 8 (1968) 2.
19. Mears, E.: Zit. bei J. Haller, Ovulationshemmung durch Hormone. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
20. Müller, R., Kempf und Eckert: Zbl. Gynäk. 90 (1968) 1545.
21. Mitteilungen der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe der DDR, Heft 2, Juni 1971, S. 18.
22. Roth, F., A. Angst-Horridge, A. Arnold, E. Burekhardt-Tamm, S. Cloeren, M. Mall-Haefelie, R. H. H. Richter und M. Streit-Pfenniger: Gynaecologia (Basel) 167 (1969) 467.
23. Rozin, S., M. Salzberger, S. Dickstein und M. Sachs: J. Reprod. Fertil. 12 (1966) 119.
24. Sarembe, B.: Erfahrungen mit Intrauterinpessaren. Vortrag, Greifswald am 27. 6. 1969.
25. Schulz, M.: Erfahrungen mit Intrauterinpessaren. Vortrag, Greifswald am 27. 6. 1969.
26. Sterba, R.: Zbl. Gynäk. 92 (1970) 303.
27. Tyler, E. T.: Obstet. and Gynec. 28 (1966) 787.
28. Zwahr, Chr.: Dtsch. Ges.wesen 24 (1970) 635.
29. Zwahr, Chr.: Zbl. Gynäk. 93 (1971) 645.
30. Zwahr, Chr.: Über die intrauterine Antikonzepktion mit dem Pessar vom Typ Dana-Super als Methode der II. Wahl in Fragen der Kontrazeption. Vortrag Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, Berlin am 24. 9. 1971.

Anschr. d. Verf.: OA Dr. Chr. Zwahr, Bezirksfrauenklinik, DDR-27 Schwerin, Bornhövedstr. 78