

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 25 (1969)

Artikel: Behandlung endokriner Sterilitätsfälle mit Retroprogesteron Ro 4-8347

Autor: Stamm, O. / Gerhard, I. / Zarro, D.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307791>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 03.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Geburtshilflich-gynäkologische Klinik des Kantonsspitals St. Gallen
Chefarzt: PD. Dr. O. Stamm

Behandlung endokriner Sterilitätsfälle mit Retroprogesteron Ro 4-8347

O. STAMM, I. GERHARD und D. ZARRO

Klinische Untersuchungen über therapeutische Eigenschaften des Retrosteroids Ro 4-8347 führten zu folgender Beobachtung:

Die Substanz hat einen direkten peripheren Effekt auf das Endometrium und führt zu dessen sekretorischer Umwandlung in Tagesdosen von 2–12 mg (STAMM und KELLER; HERZER u. Mitarb.). Daneben besitzt das Retroprogesteron eine zentrale Wirkung und stimuliert über hypothalamisch-hypophysäre Bahnen die LH-Ausscheidung (STAMM und BÉGUIN, STAMM und ZARRO). Auf Grund dieser bivalenten Aktivität schien uns die vorliegende Substanz für die Behandlung endokriner Sterilitätsfälle geeignet, und zwar einerseits zur *Verbesserung des Endometriumfaktors* bei Gelbkörperinsuffizienz, andererseits zur *Auslösung der Ovulation* bei Anovulationsfällen und Amenorrhöen.

Orientierungsuntersuchungen bei Amenorrhöefällen mit täglicher Bestimmung der LH-Ausscheidung, des Östriols, Pregnandiols und der 17-Ketosteroide schienen diese Annahme zu bestätigen (BÉGUIN und STAMM). In der Mehrzahl der Fälle konnten wir unter Behandlung mit Ro 4-8347 einen Anstieg der LH-Ausscheidung und im Anschluss an die LH-Spitze eine vermehrte Östrogenbildung beobachten (Abb. 1). Drei bis vier Tage nach dieser Initialreaktion kam es in vereinzelt Fällen zu einer Erhöhung der Pregnandiolausscheidung. Auf Grund der im Orientierungsversuch bestätigten pharmakologischen Eigenschaften des Retroprogestérons prüften wir dessen therapeutische Wirksamkeit bei endokrin bedingten Sterilitäten mit Störungen des Regelkreises Hypothalamus–Hypophyse–Ovar.

Patientenauswahl

In den Jahren 1966–1968 wurden an der Frauenklinik St. Gallen 113 Sterilitätsfälle mit Retroprogesteron Ro 4-8347 behandelt, wobei es sich um langdauernde Amenorrhöen, anovulatorische Eumenorrhöen und Gelbkörperinsuffizienzen handelte.

Unter *Amenorrhöen* klassierten wir Fälle mit Blutungsausfall von 6 Monaten und länger. Die Diagnose *anovulatorische Eumenorrhöe* stützt sich auf den Nachweis eines monophasischen Verlaufes der Basaltemperatur und eines proliferativen bzw. hypo-

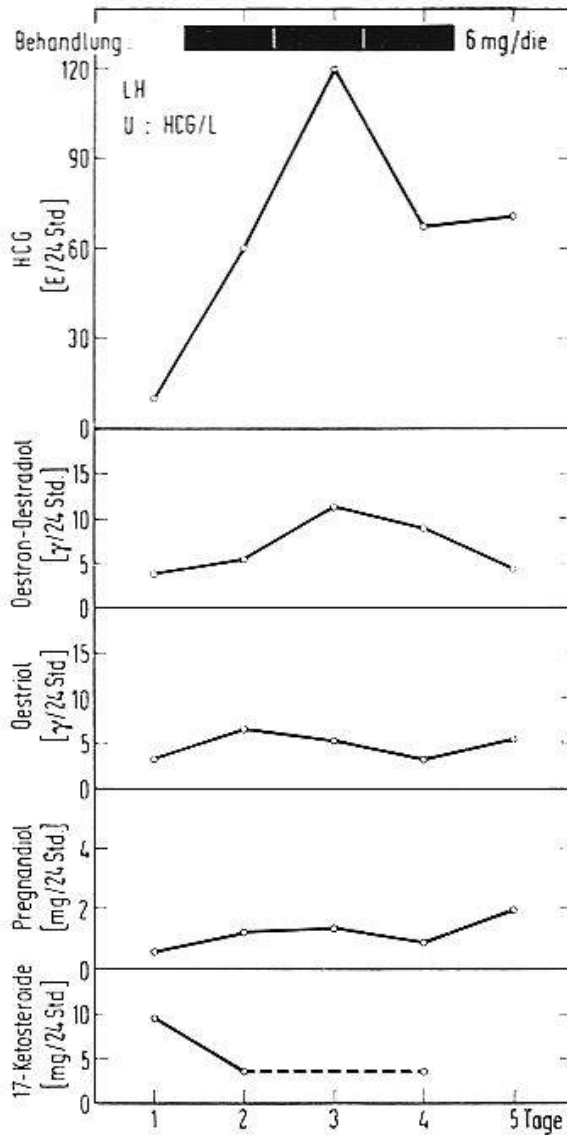


Abb. 1. Hormonausscheidung vor und unter Ro 4-8347-Behandlung eines Falles von sekundärer Amenorrhöe (P. E., 27 J.).

plastischen Endometriums am 22.–26. Tag nach der letzten Blutung. Unter *Gelbkörperinsuffizienz* reihten wir jene Sterilitätsfälle ein, die in der Endometriumbiopsie eine für den Zyklustag ungenügende sekretorische Transformation des Endometriums aufwiesen oder eine unregelmässige Ausreifung des Endometriums («irregular ripening», TRAUT) zeigten.

Behandlungsschema

In Unkenntnis der optimalen Posologie versuchten wir im Verlaufe von zwei Jahren verschiedene Behandlungstypen. Ein Teil der Frauen erhielt kleine Dosen (4–8 mg/die während 10 Tagen) vom 15. bis 24. Zyklustag, ein Teil grössere Dosen (6–16 mg/die während 3 Tagen) vom 13. bis 16. Zyklustag. Letztere Dosierung wurde vor allem bei leichten Regulationsstörungen, wie Anovulation und Gelbkörperinsuffizienz, verabreicht. Beispiele für die unterschiedlichen Behandlungsschemen sind in Abb. 2 und 3 aufgezeichnet. In dem in Abb. 2 dargestellten Fall handelt es sich um eine 36jährige Patientin, seit 12 Jahren steril verheiratet, mit sekundärer Amenorrhöe seit 7 Jahren. Von 1957 bis 1962 werden von einem Gynäkologen wegen primärer Sterilität zahlreiche hormonale Behandlungen und schliesslich eine Ovarienröntgenbestrahlung ohne Erfolg durchgeführt. 1962 Adoption von zwei Kindern. Im November 1966 konsultiert uns die

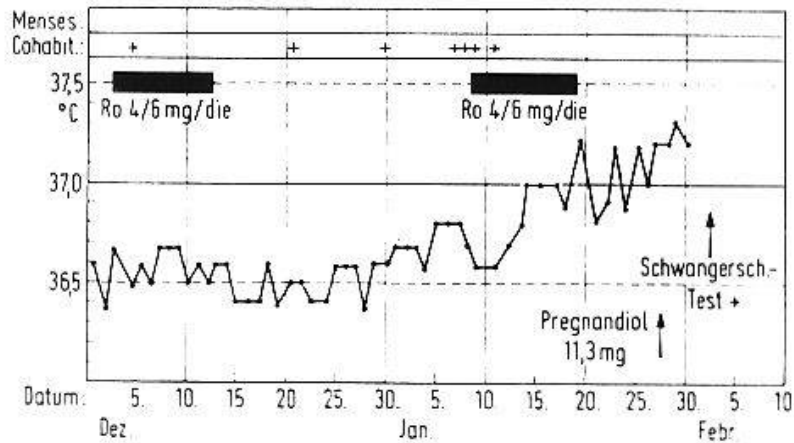


Abb. 2. Konzeption im 2. Behandlungsmonat unter Ro 4-8347-Behandlung bei einer Patientin (F. S.) mit 12jähriger Sterilität und 7jähriger sekundärer Amenorrhöe.

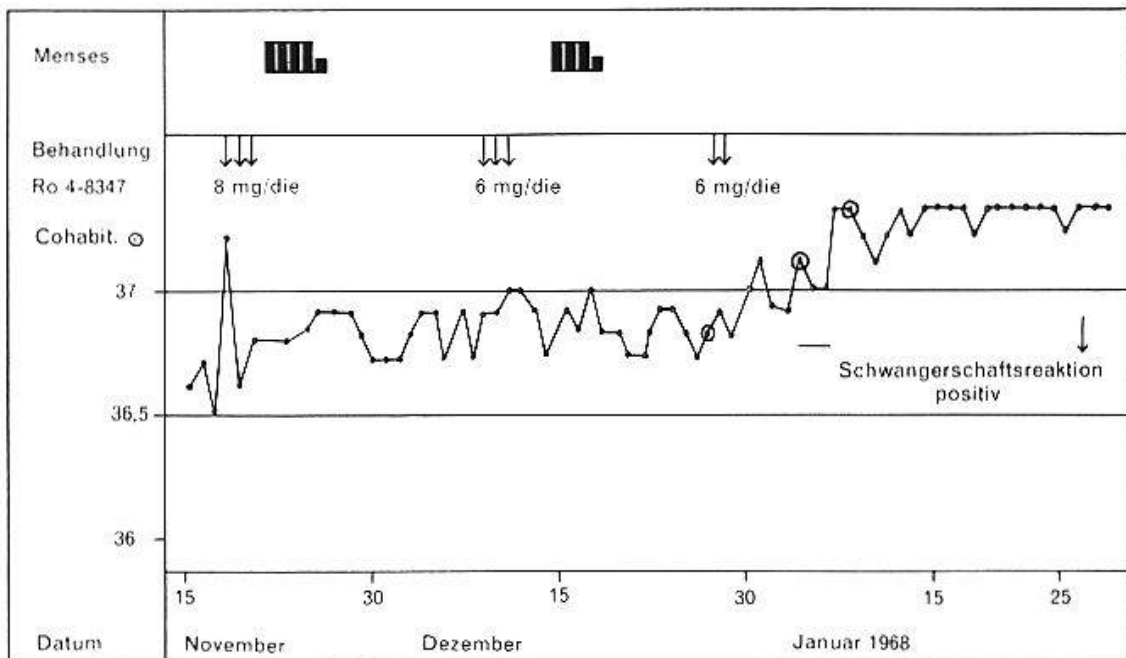


Abb. 3. Kurzdauernde Ro 4-8347-Behandlung einer 36jährigen Frau (M. M., 36 J.) mit Oligomenorrhöe.

Patientin wegen Amenorrhöe. Die Untersuchung ergibt einen normalen Genitalstatus. Scheidenabstrich intermediär: Desquamation in Haufen, eosinophiler Index 0%. Behandlung: zuerst 4 mg Ro 4-8347 während 10 Tagen. Unter der Behandlung trat eine minimale Temperaturerhöhung, jedoch keine Abbruchblutung ein. Im Kolpozytogramm kam es zu einem signifikanten Anstieg des eosinophilen Index. Wegen Ausbleibens der Periodenblutung wurde fünf Wochen nach der ersten Behandlung eine zweite Kur, diesmal mit 6 mg Ro 4-8347 pro die während 10 Tagen, durchgeführt. Zwei Tage nach Kurbeginn Temperaturanstieg mit typisch hyperthermischem Plateau. Bei persistierender Temperaturerhöhung ergab die Pregnanliolbestimmung im 24-Std.-Urin am 20. Tag nach Behandlungsbeginn 11,7 mg/24 Std. 7 Tage später positiver Schwangerschaftstest. Normaler Schwangerschaftsverlauf und Geburt eines normalen Kindes am Termin. Post partum erneute Amenorrhöe. Mit 6 mg Ro 4-8347 pro die kommt es wieder zu einem biphasischen Zyklus.

Als Beispiel einer *Kurzbehandlung* ist in Abb. 3 das therapeutische Vorgehen bei einem Fall von Oligomenorrhöe dargestellt. Es handelt sich um eine 36jährige Patientin, welche seit der Menarche einen äusserst unregelmässigen Zyklus mit Intervallen von 1–12 Monaten hatte. Die Patientin wurde uns wegen sekundärer Sterilität und einer seit 5 Monaten bestehenden Amenorrhöe zugewiesen. Die klinische Abklärung ergab einen normalen Genitalstatus. Der Scheidenabstrich zeigte eine Hypereosinophilie, in der Novak-Biopsie Proliferation mit vereinzelt umschriebenen Zonen beginnender Sekretion. Erwähnenswert sind die auf 21,2 mg/24 Std. erhöhten 17-Ketosteroide. Die Behandlung mit 8 bzw. 6 mg Ro 4-8347 pro die während nur 3 Tagen führt regelmässig zu einer Abbruchblutung, ohne dass es zu einer charakteristischen biphasischen Temperatur kommt. Im 3. Behandlungsmonat biphasischer Temperaturverlauf und Konzeption am Tag nach Behandlungsbeginn. 4 Wochen nach Anstieg der Basaltemperatur positive Schwangerschaftsreaktion. Normaler Schwangerschaftsverlauf und Geburt eines normalen Kindes am Termin.

Therapieergebnisse

Bis jetzt übersehen wir die vorläufigen Resultate von 113 Sterilitätsfällen, wovon 39 (34%) schwanger wurden.

1. Diagnose und Behandlungserfolge

Die Definitionen für die drei Diagnosetypen sind vorgängig umschrieben worden. Interessant und für die spätere klinische Verwendung von Bedeutung ist die Feststellung, dass den endokrinen Sterilitätsfällen zur Haupt-

Tabelle I
Diagnose und Behandlungserfolg

Klinische Diagnose	Anzahl Patienten	Graviditäten
Sekundäre Amenorrhöe	10	3
Anovulatorische Eumenorrhöe	51	18
Gelbkörperinsuffizienz	52	18
Total	113	39 (34%)

sache geringe Regulationsstörungen zugrunde liegen. Wie aus Tabelle I hervorgeht, waren von den 113 behandelten Frauen, welche ein nicht ausgewähltes Krankengut einer Sterilitätssprechstunde umfassen, nur 10 Frauen amenorrhöisch, ca. 45% hatten eine Anovulation und ebensoviele nur eine Gelbkörperinsuffizienz. Eine symptomatische Therapie mit HMG ist somit nur in etwa 10% der Sterilitätsfälle notwendig. In der Mehrzahl der endokrinen Sterilitätsfälle hingegen dürfte eine zentral regulierende oder stimulierende Therapie indiziert sein und mit weniger Aufwand und Nebenwirkungen sehr oft zum Ziel führen. Mit einer Erfolgsquote von 34%, d. h. 18 Schwangerschaften bei 51 Anovulationsfällen und 18 Erfolgen bei 52 Frauen mit Gelbkörperinsuffizienz, ergibt das Retroprogesteron Ro 4-8347 bei die-

sen geringfügigen endokrinen Störungen befriedigende Resultate, soweit die noch beschränkte Fallzahl eine Beurteilung zulässt.

2. Eintritt des Behandlungserfolges

In einer früheren Untersuchung über Ovulationsauslösung mittels Retrosteroid Ro 4-8347 erhielten wir in 29 von 55 Fällen den ersten Ovulations- eintritt im ersten Behandlungszyklus. 22 von 55 Fällen ovulierten im zweiten bis vierten Behandlungszyklus zum ersten Mal. Da die Behandlung mit Retroprogesteron ohne wesentliche Gefährdung der Patientin während Monaten fortgeführt werden kann, hat der verspätete Eintritt der Erst- ovulation keinen wesentlichen Einfluss auf die Gestaltung des Behandlungs- planes. Insbesondere ist er nach unseren Beobachtungen kein Grund, um die Behandlung vorzeitig abbrechen. Dies ergibt sich aus den in Tabelle II zusammengestellten Zahlen über den zeitlichen Eintritt der Schwanger- schaft. Nur 11 der 39 mit Erfolg behandelten Frauen sind innert dreier Monate schwanger geworden. Wie schon erwähnt, kann im Gegensatz zur Clomiphen-Therapie das Retroprogesteron während 6–12 Monaten ohne wesentliche Komplikationen verabreicht werden. Diese Langzeittherapie führte bei weiteren 9 Frauen zum Erfolg. In Tabelle 2 unterscheiden wir zusätzlich zwei verschiedene Typen von Behandlungserfolg: den Schwanger- schaftseintritt während der Behandlung und jenen nach Abschluss der Be- handlung. 19 von 39 Fällen gehören dieser letzteren Gruppe an, wobei jedoch die Mehrzahl dieser Schwangerschaften im 1. Monat nach Therapieunter- bruch eingetreten ist. Entsprechende Beobachtungen wurden bei der Clomi- phen- und der HMG-Behandlung von Sterilitätsfällen gemacht und mit einer persistierenden Normalisierung der hypothalamischen Ovarienregulation er- klärt. Es besteht die Möglichkeit, dass die häufigen Therapieerfolge kurz nach Abbruch der Ro 4-8347-Behandlung nicht nur der persistierenden zen-

Tabelle II
Schwangerschaftseintritt

	Unter Behand- lung	Nach Behand- lungsabbruch
1. Monat	7	12*
2. Monat	1	3
3. Monat	3	2
4. Monat	—	—
5. Monat	2	2
6. Monat	3	—
7.–10. Monat	4	—
Total	20	19

* Alternierende Behandlung

tralen Wirkung zu verdanken sind, sondern besseren Implantationsbedingungen im behandlungsfreien Intervall. HERZER und NEVINNY-STICKEL konnten in Endometriumuntersuchungen bei nicht-kastrierten Frauen zeigen, dass unter Ro 4-8347-Behandlung keine optimale sekretorische Umwandlung des Endometriums erzielt wird, da dieses in der Mehrzahl der Fälle im Stadium der partiellen sekretorischen Umwandlung stehenbleibt. Diese ungenügende Endometriumausreifung kann eventuell durch eine zyklische Behandlung mit Ro 4-8347-Verabreichung nur jeden zweiten Monat vermieden werden. Besonders geeignet scheint uns die alternierende Therapie für leichtere Fälle, wie anovulatorische Eumenorrhöe und Gelbkörperinsuffizienz.

3. Schwangerschaftsverlauf

Von insgesamt 39 Schwangerschaften hatten, wie in Tabelle III zusammengestellt, 8 mit Abort, 1 mit Frühgeburt und 13 mit Termingeburt geendet. Eine der 39 Frauen hatte Zwillinge. 17 Patientinnen haben noch nicht entbunden. Die Aborthäufigkeit liegt mit 8 von 39 Fällen (20%) in

Tabelle III
Verlauf der Schwangerschaften

	Anzahl Fälle
Aborte	8
Frühgeburt lebend	1
Termingeburt . . .	13
Noch schwanger .	17
Total	39

derselben Grössenordnung, wie sie von anderen Autoren bei Behandlung von Sterilitätsfällen mit Clomiphen oder HMG beobachtet wurde. GEMZELL berichtet über eine Abortfrequenz von 25% nach Behandlung mit hypophysären Gonadotropinen, LUNENFELD hat 29% nach HMG- und GREENBLATT 25% nach Clomiphen-Behandlung. Auffallend in unseren Fällen ist, dass in 4 der 8 Aborte eine gemischte Sterilität mit subfertilem Spermienbefund vorlag.

4. Zustand des Kindes nach Ro 4-8347 behandelter Sterilität

Alle 14 lebendgeborenen Kinder wurden vom Kinderarzt auf Anomalien und Missbildungen kontrolliert. Die Befunde sind in Tabelle IV zusammengestellt. Die Geschlechtsverteilung entspricht der Norm mit 7 Knaben und 7 Mädchen. Das gleiche gilt für das Gewicht und die Grösse der Kinder. Missbildungen konnten in keinem der behandelten Fälle bis anhin beobachtet werden. Die einzige festgestellte kindliche Anomalie, ein Mongolis-

Tabelle IV
Zustand des Kindes nach Ro 4-8347-Behandlung

Frühgeburten:	tot	0
	lebend	1*
Termingeburten:	tot	0
	lebend	13
Geschlecht:	weiblich	7
	männlich.....	7
Mittleres Geburtsgewicht		3280 g
Mittlere Grösse		49 cm
Missbildungen		0
Kindliche Anomalien: Mongolismus		1

* Mangelgeburt bei perniziöser Anämie

mus, ist mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht hormonal bedingt, um so mehr als er bei einem älteren Ehepaar aufgetreten ist.

5. Dosierung und Verabreichungsdauer von Ro 4-8347

Wie eingangs erwähnt, wurden in Unkenntnis der optimalen Posologie verschiedene Behandlungsschemen geprüft. Wie aus Tabelle V ersichtlich, variierte die Tagesdosis zwischen 2 und 16 mg. Soweit anhand des noch relativ beschränkten Materials eine Folgerung zulässig ist, scheint die Tagesdosis von 6 mg die besten Erfolgchancen zu geben. Hinsichtlich Verabreichungsdauer des Ro 4-8347 prüften wir hauptsächlich zwei Therapie-schemen, nämlich eine Langzeittherapie mit 10 Tagen pro Zyklus, vom 15. bis 24. Zyklustag und eine Kurzzeittherapie mit 3 Tagen pro Zyklus. 23 Frauen sind, wie in Tabelle VI angegeben, bei zehntägiger Behandlung pro Zyklus schwanger geworden, 16 bei dreitägiger Zyklusbehandlung. Ich glaube, dass wir heute die Dosierung und Behandlungsdauer noch nicht optimal festsetzen können. Untersuchungen mit täglicher LH-Bestimmung haben zur Erkenntnis geführt, dass der zentrale Ro 4-8347-Stimulations-effekt durch Dosiserhöhung vergrössert werden kann (STAMM und ZARRO). Es scheint deshalb angezeigt, bei Ausbleiben einer biphasischen Temperaturreaktion die Ro 4-8347-Tagesdosis zu erhöhen. Ebenso empfiehlt sich eine hohe Dosierung bei langdauernden sekundären Amenorrhöen, da neuere Untersuchungen gezeigt haben, dass der Ro-Stimulationseffekt auf die LH-Ausscheidung in umgekehrtem Verhältnis zum Schweregrad der vorbestehenden Endokrinopathie steht.

6. Nebenwirkungen

Im Vergleich zur Clomiphen-Behandlung sind unter Ro 4-8347-Therapie nur seltene und geringe Nebenwirkungen aufgetreten. Bei 2 der 113 behandelten Frauen kam es zur Bildung von Ovarialzysten: im ersten Fall pflaumengrosses Ovar ohne Krankheitssymptome, Zufallsbefund bei der Kon-

Tabelle V
Dosierung bei Erfolgsfällen

Tagesdosis	Anzahl Schwangerschaften
2 mg	3
4 mg	9
6 mg	19
8 mg	5
12 mg	2
16 mg	1
Total	39

Tabelle VI
Verabreichungsdauer bei Erfolgsfällen

Verabreichungsdauer	Anzahl Schwangerschaften
10 Tage pro Zyklus	23
3 Tage pro Zyklus	16
Total	39

trolluntersuchung; im zweiten Fall, bei einem Stein-Leventhal-Syndrom, mandarinengrosse Ovarialzyste, begleitet von hypogastrischem Schmerzsyndrom und verlängertem hyperthermischem Plateau. Beide Zysten haben sich nach Therapieunterbruch spontan resorbiert. Abgesehen davon beklagten sich einige wenige Patientinnen über Mastodynie, Völlegefühl und Appetitlosigkeit. Jedoch musste wegen dieser subjektiven Beschwerden die Therapie nicht abgebrochen werden.

Zusammenfassung

113 Frauen mit endokrin bedingter Sterilität wurden mit dem Retroprogesteron Ro 4-8347 behandelt. 39 Patientinnen (34%) konzipierten. Die Erfolgsquote war in den Anovulationsfällen und Gelbkörperinsuffizienzen gleich gross. 8 von 39 Schwangerschaften endeten mit Abort. Kindliche Missbildungen wurden nicht beobachtet.

Schwere Komplikationen sind bis anhin unter der Behandlung nicht eingetreten. Die Dosierung, Verabreichungs- und Behandlungsdauer werden diskutiert, können jedoch zurzeit nicht verbindlich festgelegt werden.

- BÉGUIN F. und STAMM O.: Étude sur le mécanisme d'action du rétrostéroïde Ro 4-8347. *Gynaecologia* (Basel) *167*, 450 (1969).
- GEMZELL C. A. und ROOS P.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* *91*, 490 (1966).
- GREENBLATT R. B., BRADFIELD W. E., JUNGCK C. P. und RAY A. W.: *J. Amer. med. Ass.* *168*, 101 (1961).
- HERZER H., CAVENG B., SIEBENMANN R. und STAMM O.: Endometriumsveränderungen nach Retrosteroid Ro 4-8347. *Gynaecologia* (Basel) *168*, 1-24 (1969).
- LUNENFELD B.: Urinary gonadotropins. Proceedings of the Second International Congress of Endocrinology 1964.
- NEVINNY-STICKEL J.: Persönliche Mitteilung.
- STAMM O. und KELLER M.: Untersuchungen über ovulationsfördernde Eigenschaften des Retrosteroids Ro 4-8347. *Gynaecologia* (Basel) *165*, 198 (1968).
- STAMM O. und BÉGUIN F.: Recherches cliniques concernant les caractéristiques pharmacologiques d'un rétrostéroïde à propriétés progestatives, le Ro 4-8347. *Rev. franç. Gynéc.* *63*, 483-492 (1968).
- STAMM O. und ZARRO D.: Urinary excretion of a luteinizing hormone during cycle disturbances and after hormonal cycle regulation. *Acta endocr. (Kbh.) suppl.* *111*, 145-160 (1970).
- STAMM O., CAVENG B., GERHARD J. und KELLER M.: Ovulationsauslösung mittels Retrosteroid Ro 4-8347. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* *169*, 225-241 (1968).
- STAMM O. und ZARRO D.: Stimulation der LH-Ausscheidung mittels Retroprogesteron Ro 4-8347. Symposium on the effects of oral progestational agents on anomalies of the menstrual cycle, Basel 1969.
- TRAUT H. F. und KUDER A.: Irregular shedding and irregular ripening of the endometrium. *Surg Gynec. Obstet.* *61*, 145 (1935).

Adresse der Verfasser: Dr. O. Stamm, Dr. I. Gerhard, Dr. D. Zarro, Frauenklinik des Kantospitals St. Gallen, CH-9006 St. Gallen.