

**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:** Unsere Erfahrungen mit dem Retrosteroid Ro 4-8347 bei endokriner Sterilität

**Autor:** Dapunt, O.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307792>

### **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:** 27.11.2025

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

## **Unsere Erfahrungen mit dem Retrosteroid Ro 4-8347 bei endokriner Sterilität**

O. DAPUNT

Zwei Stereoisomere des Progesterons erfuhren bisher breitere klinische Anwendung. Das erste war ein Dehydroretroprogesteron (mit der chemischen Bezeichnung  $9\beta,10\alpha$ -pregnan-4,6-dien-3,20-dion), den Gynäkologen bekannt unter der Firmenbezeichnung Duphaston. Dieses wirksame Gestagen wies als erstes keinen thermogenetischen Effekt auf und gestattete so selbst während der Medikation, die Kontrolle der Corpus-luteum-Funktion durch die Basaltemperaturmessung (ROCKENSCHAUB, 1962).

Bei der zweiten Verbindung handelt es sich um ein chloriertes Retroprogesteronderivat (6-Chlor- $9\beta,10\alpha$ -pregna-1,4,6-trien-3,20-dion). Wie Duphaston weist Ro 4-8347 keinen anderen gestagenen, vergleichbaren thermogenetischen Effekt auf und wird nicht als Pregnandiol ausgeschieden. Es bewirkt als peripheres Progestativum eine sekretorische Umwandlung des natürlich oder künstlich proliferierten Endometriums.

Durch klinische und hormonanalytische Befunde war man bald auf die ovulationsauslösende Wirkung dieser Verbindung aufmerksam geworden. Sie beschränkt sich nach unseren bisherigen Erfahrungen auf jene allerdings grosse Gruppe weiblicher Sterilität, welche durch Regulationsstörungen im Funktionskreis Zwischenhirn–Hypophyse–Ovar–NNR hervorgerufen ist. Da gerade in dieser Gruppe spontane Remissionen des anovulatorischen Zyklusablaufes vorkommen, haben wir für die Beurteilung der ovulationsprovokatorischen Fähigkeit von Ro 4-8347 in diesem Bericht ausschliesslich ein unausgewähltes Kollektiv von Frauen mit endokriner Echesterilität herangezogen.

### *Behandlungsergebnisse*

Die Aufschlüsselung der Ergebnisse in Tabelle I ist auf das Stadium der Wirkungsweise ausgerichtet.

Bei 30 Patientinnen lagen für eine Klassifikation ausreichende Hormonausscheidungswerte vor. Tabelle II zeigt, dass die höchste Schwangerschaftsrate der normogonadotropen Ovarialinsuffizienz zugeordnet ist.

Für die Vergleichbarkeit von Erfolgsstatistiken wie der vorliegenden, sollte die Diagnose endokrine Sterilität möglichst sichergestellt werden. Neben der

Tabelle I  
Schwangerschaften vor und nach Behandlung mit Ro 4-8347

Aufschlüsselung in Gruppen	Anzahl Patien- tinnen	Anzahl Schwanger- schaften
1. Amenorrhöe (länger als 6 Monate)	12	1
2. Amenorrhöe (3-6 Monate) . . . . .	9	6
3. Oligomenorrhöe (bis 3 Monate) . .	10	5
4. Anovulation ohne Oligomenorrhöe	3	0
5. Corpus luteum-Insuffizienz . . . . .	13	7
Total	47	19 (40,4%)

Tabelle II  
Klassifikation der Patientinnen nach der Höhe der Gonadotropinausscheidung

	Anzahl Patien- tinnen	Anzahl Schwanger- schaften
1. Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz	4	-
2. Hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz	11	2
3. Normogonadotrope Ovarialinsuffizienz	15	6
Total	30	8

Dauer des Kinderwunsches wäre auch die *Beobachtungszeit* vom Beginn der Abklärung bis zum Einsatz der Prüfsubstanz anzugeben. GIRSCH (1968) fand in einer Studie über die Leistungsfähigkeit der Östrogenstosstherapie beim monophasischen Zyklus und bei Oligomenorrhöen die besseren Ergebnisse der kürzeren Beobachtungszeit zugeordnet. Unser Patientengut lässt ein solches Verhalten weder hinsichtlich der Dauer des Kinderwunsches noch der Beobachtungszeit erkennen (Abb. 1). Dies ist eine weitere Berechtigung, die eingetretenen Schwangerschaften auf die Wirkung von Ro 4-8347 zu beziehen. Zu einem endgültigen Urteil kann man nur durch einen gross-angelegten Doppelblindversuch gelangen, der zweckmässig an mehreren Kliniken zu führen wäre.

Immerhin spricht auch der Vergleich unserer Behandlungsergebnisse (40,4% Schwangerschaften, 62% Hyperthermiereaktionen) mit den Resultaten einer Doppelblindstudie von CUDMORE und TUPPER (1966) für eine ovulationsprovokatorische Wirkung von Ro 4-8347: Die vorgenannten Autoren fanden bei anovulatorischen Frauen für Clomiphenzitrat nach Ausscheidung jener Fälle, welche gleichzeitig auf Plazebo reagiert hatten, eine Ovulationsrate von 50%; weitere 25% reagierten ausschliesslich auf Plazebo,

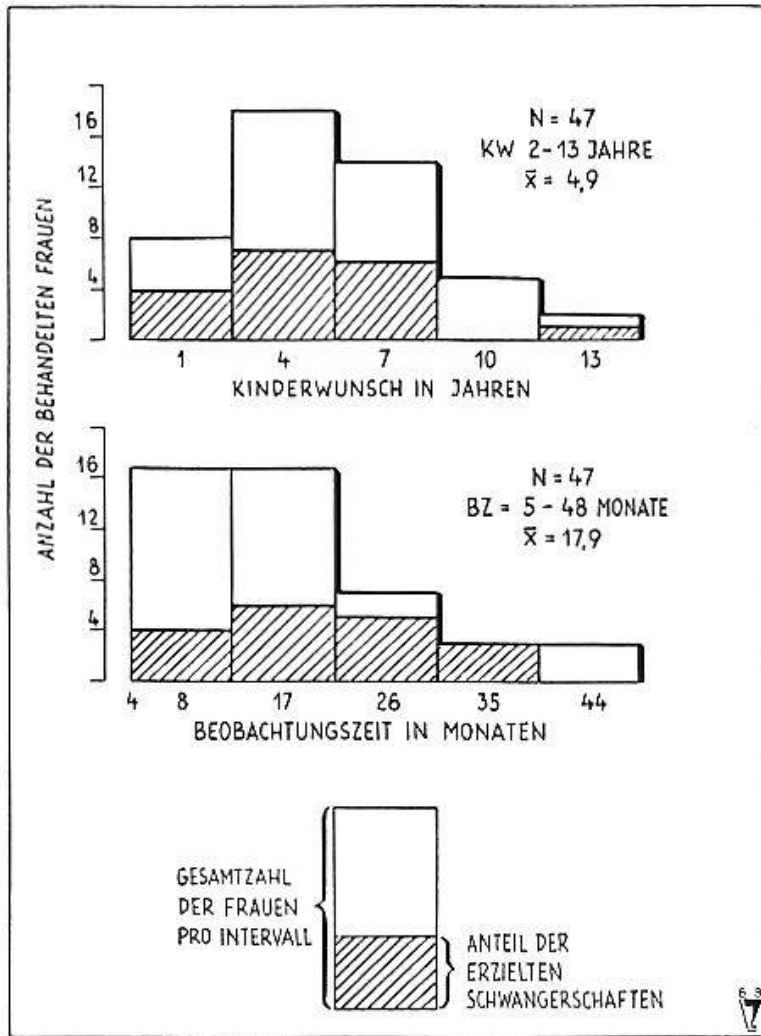


Abb. 1. Schwangerschaften nach Ro 4-8347-Therapie bei endokriner Sterilität, bezogen auf die Dauer des Kinderwunsches und die prätherapeutische Beobachtungszeit.

die verbleibenden 25% weder auf Clomiphen noch auf Plazebo. Diese und ähnliche Berichte (RUTHERFORD, 1965; STURGIS und MENZER-BENARON, 1962; WESTMAN, 1958) sind Hinweise auf die Bedeutung psychologischer Faktoren für die Genese und Therapie der Anovulation.

### *Befunde zur Wirkungsweise*

Nach unserer Zusammenstellung in Tabelle III war der Zeitpunkt des Schwangerschaftseintritts während oder nach Ro 4-8347-Therapie breit gestreut. Dies gilt insbesondere für die Fälle von Corpus-luteum-Insuffizienz, während in der Gruppe Anovulation immerhin mehr als die Hälfte der Frauen im ersten Zyklus post therapiam konzipierte.

Aufschlussreich war auch die Auswertung der während und nach der Ro 4-8347-Behandlung gemessenen Basaltemperaturkurven: Sie liessen eindeutig zwei Aktionstypen von Ro 4-8347 erkennen, welche als früher und später Stimulationstyp bezeichnet werden könnten. Beim Spätstimulations-

Tabelle III

Zeitpunkt der Konzeption (18 Patientinnen, 19 Schwangerschaften) während oder nach  
Behandlung mit Ro 4-8347

	Therapiezyklus					Zyklus nach Therapie				Total
	1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	
Anovulation .....		2	1		1	8				12
Corpus-luteum-Insuffizienz			1			2	1	1	2	7

Tabelle IV

Häufigkeit der Hyperthermien und Aktionstypus während Ro 4-8347-Therapie (20 Patientinnen mit anovulatorischer Sterilität, welche auf die Behandlung reagiert hatten; Gesamtzahl der behandelten Frauen mit fehlendem Follikelsprung 34; eine Patientin wurde ohne Basaltemperaturmessung schwanger)

ZYKLUS	I	II	III	IV	V	VI
W. 32 a (GR. 1, 6)			R			
L. 25 (GR. 1, 11)				ST	R	
Z. 27 (GR. 1, 12)				R		
F. 38 (GR. 2, 1)	ST					
SCH. 28 (GR. 2, 4)	ST	R	R			
Z. 31 (GR. 2, 5)		R				
M. 32 (GR. 2, 6)		R	R	R		
G. 28 (GR. 2, 7)		R				R
K. 28 (GR. 2, 8)		R	R	R		
ST. 27 (GR. 2, 9)						R
SP. 35 (GR. 3, 1)	ST		ST	R	R	
H. 27 (GR. 3, 2)	ST	ST				
M. 32 (GR. 3, 3)			R	R	R	
S. 28 (GR. 3, 4)	ST					
L. 25 (GR. 3, 8)	ST	ST	R	R		
Z. 23 (GR. 3, 9)	ST	R	R	ST	R	ST
M. 35 (GR. 4, 1)		R	ST			
M. 28 (GR. 4, 2)	ST		ST			
SP. 29 (GR. 4, 3)	ST	R	R			
M. 40 (GR. 3, 9)	ST	R				

R = REBOUND-TYP      ▨ = BEHANDLUNGSZYKLEN  
 ST = STIMULATIONSTYP      ■ = EINTRITT D. GRAVIDITÄT

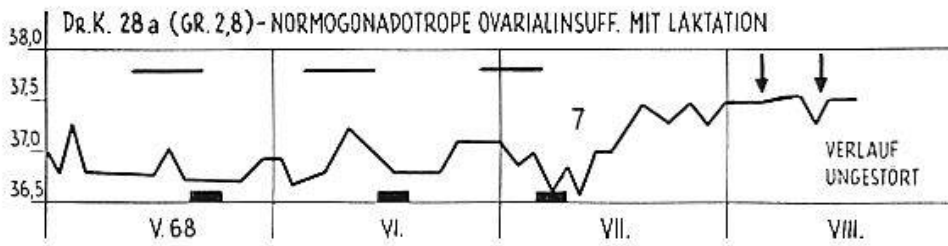


Abb. 2. Beispiel für den sogenannten «späten Stimulationstyp».

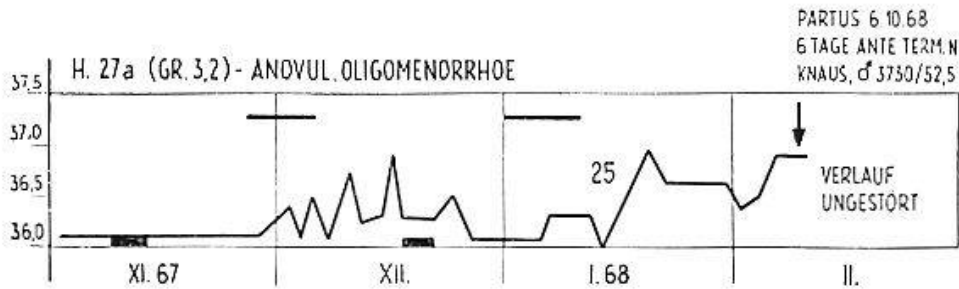


Abb. 3. Beispiel für den sogenannten «frühen Stimulationstyp».

typ tritt die Hyperthermiereaktion erst in den der Erstbehandlung folgenden Zyklen auf (Abb. 2), beim Frühstimulationstyp setzt der Temperatursprung schon während oder nach der Retrosteroidmedikation ein, ohne dass vorher eine Blutung auftritt (Abb. 3).

Insgesamt wurden 34 Frauen mit fehlendem Follikelsprung behandelt; 20 von ihnen zeigten eindeutige Hyperthermiereaktionen, was als indirekter Beweis für eine stattgefundene Ovulation angesehen werden darf. Zählt man eine weitere Patientin hinzu, bei der es ohne BT-Messung zur Schwangerschaft kam, so boten 62% der Frauen mit ovulationslosem Zyklus ein oder mehrmals einen biphasischen Temperaturverlauf.

Tabelle IV zeigt den BT-Kurvenverlauf bei den 20 Frauen, welche auf die Behandlung reagiert haben: In 66 Zyklen kam es 47mal zu einem eindeutigen Temperaturanstieg mit einem Hyperthermieplateau von 10–12 Tagen. 18mal war der frühe Stimulationstyp, 21mal der späte Stimulationstyp – hier noch als Rebound-Typ bezeichnet – nachzuweisen, 9mal trat der Effekt unmittelbar nach Abschluss der Behandlung ein. Tabelle IV zeigt auch, dass sowohl die Hyperthermiereaktionen an sich als auch die beiden Aktionsstypen unregelmäßig verteilt sind. Früher und später Stimulationstyp können auch nebeneinander bei ein und derselben Patientin vorkommen.

Wir konnten bei 18 von 19 Schwangerschaften die Ovulationstermine festlegen; abgesehen von 2 Ovulationen, welche aus der Amenorrhöe am 36. und 80. Tag nach der letzten Regel und nach Ro 4-8347-Behandlung vom 15.–25. Zyklustag erfolgten, lässt sich insbesondere bei anovulatorischen Frauen eine Tendenz zur Frühovulation erkennen. Diese zeigt sich bisher auch im Gesamtkollektiv: Die Ovulationstermine bei 28 Behandlungszyklen vom Rebound-Typ sind in Abb. 4 dargestellt.

#### ZEITPUNKT DER OVULATION BEI 28 „REBOUND-TYPEN“

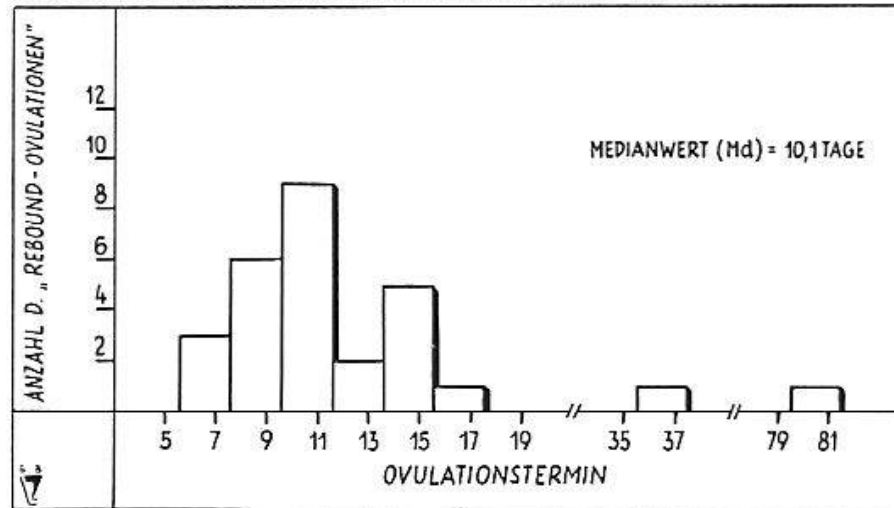


Abb. 4. Ovulationstermine bei 28 «Rebound»- oder Spätstimulationstypen.

Sehr breite Streuung zeigte hingegen der Beginn der Hyperthermien nach Ro 4-8347 beim Stimulationstyp. Der Temperaturanstieg trat demnach (Abb. 5) nicht selten noch vor der Beendigung der 10tägigen Einnahme auf.

Die Dauer der Hyperthermieplateaus von Frauen mit Corpus luteum-Insuffizienz nahm gegenüber dem letzten Zyklus vor, aber auch von einem zum andern der drei Ro 4-8347-Behandlungszyklen signifikant zu (Abb. 6), obgleich die Substanz wie schon erwähnt keinen wesentlichen thermogenetischen Effekt besitzt.

Leider liegen derzeit nur spärliche und zum Teil sich widersprechende hormonanalytische Befunde zur Wirkungsweise von Ro 4-8347 vor, welche zur Auslegung unserer Befunde herangezogen werden könnten. Wir verfügen vor allem noch nicht über getrennte Bestimmungen der Gonadotropinfraktionen (FSH, LH). Neuere unveröffentlichte Ergebnisse sprechen indessen für eine LH-Stimulation (STAMM und KELLER, persönl. Mitteilung).

Wie könnte man vor allem erklären, dass Ro 4-8347, wenngleich unregelmässig, den Follikelsprung vorverlegt? In Frage käme eine frühzeitige und verstärkte Auslösung der LH-Sekretion, da die Ovulation nach heutiger Anschauung ja auch durch einen kurzzeitigen LH-Schub herbeigeführt wird (STAEMMLER, 1965).

Zusammenfassend dürfte man interpretieren, dass Ro 4-8347 bei anovulatorischem Zyklus seine Wirkung durch Stimulation der Ovarfunktion über höher gelegene Zentren entfaltet. In Analogie zum Hohlweg-Effekt scheint es zu einer positiven Rückkoppelung zu kommen.

#### *Verlauf der Schwangerschaft*

Schwangerschaften nach medikamentöser oder chirurgischer Beseitigung endokriner Sterilität der Frau enden häufiger durch Abort, ektopische Gra-

### ZEITPUNKT DES BT-ANSTIEGES BEIM „STIMULATIONSTYP“ (N=18)

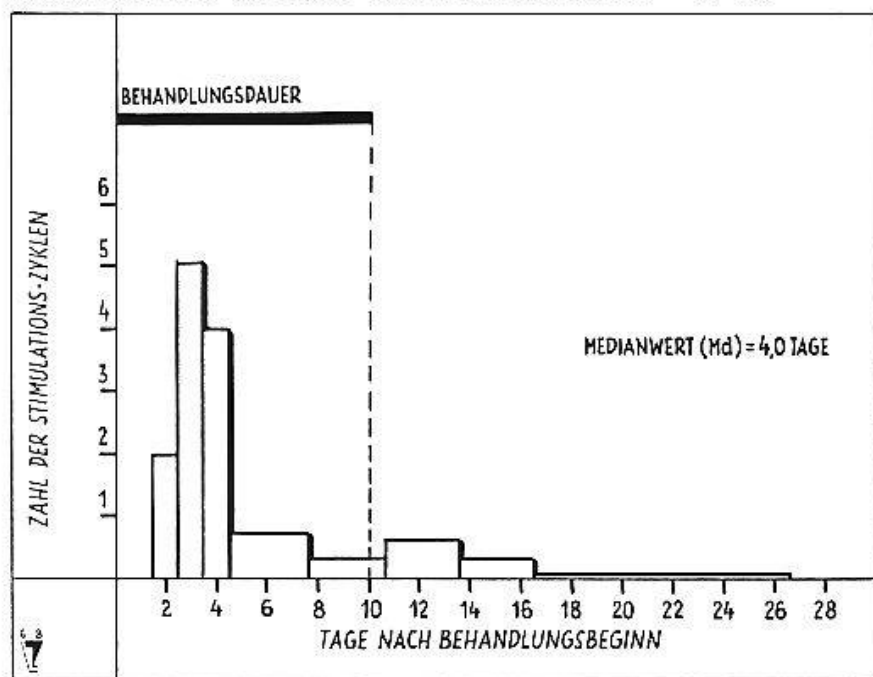


Abb. 5. Beginn der Hyperthermie beim «Stimulationstyp» (Frühstimulationstyp).

### HYPERTHERMIEPLATEAU-DAUER (BEI 12 PATIENTINNEN MIT CL-INSUFFIZIENZ)

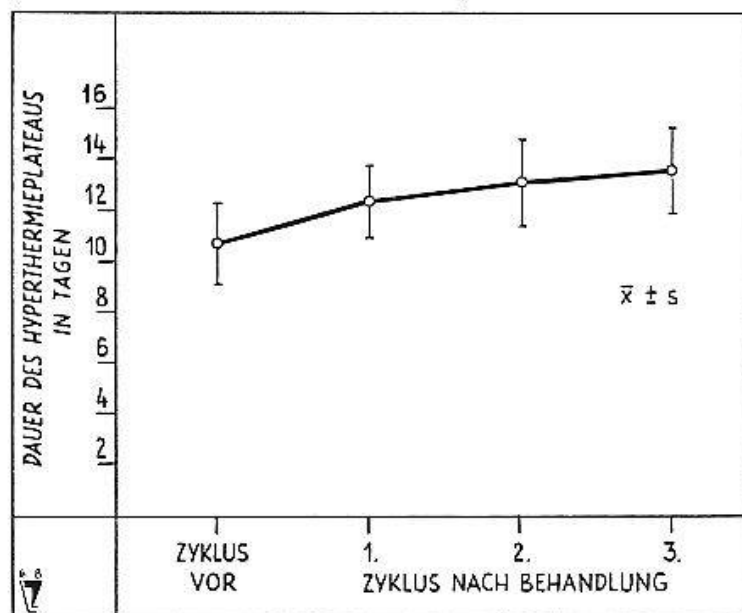


Abb. 6. Dauer der Hyperthermieplateaus bei 12 Patientinnen mit Corpus luteum-Insuffizienz im Zyklus vor und in den drei Behandlungszyklen. Es zeigte sich, dass die Dauer des Hyperthermieplateaus in allen drei Behandlungszyklen signifikant länger ausfiel als im Zyklus vor der Therapie. Zusätzlich liess sich auch eine Verlängerung des Hyperthermieplateaus von der ersten bis zur dritten Behandlung statistisch sichern.

Eingezeichnet ist jeweils das arithmetische Mittel + Standardabweichung.



Tabelle V

Verlauf von 19 Schwangerschaften, eingetreten nach Beseitigung endokriner Sterilität durch Ro 4-8347-Therapie

	Amenorrhöe, Anovulation	Corpus-luteum-Insuffizienz	Partus
Ungestört	7	3	Z.; 30j. (Gr. 2, 5), ♀, 4000 g, 50 cm, 6 Tage post term. Sch.; 37j. (Gr. 2, 3), ♂, 2230 g, 45 cm, Placenta praevia totalis; Sectio 31 Tage ante term. H.; 36j. (Gr. 5, 10), ♂, 3250 g, 50,5 cm, 14 Tage ante term. H., 27j. (Gr. 5, 7), ♂, 3730, 52,5 cm, 6 Tage ante term. (n. Knaus) H., 27j. (Gr. 3, 2), ♂, 2800 g, 48 cm, 15 Tage ante term. M., 27j. (Gr. 5, 6), ♂, 2750 g, 49 cm, 34 Tage ante term. L., 25j. (Gr. 3, 8), ♀, 4100 g, 51 cm, 14 Tage post term. G., 29j. (Gr. 2, 7), ♀, 3100 g, 48,5 cm, 6 Tage ante term. K., 28j. (Gr. 2, 8), ♀, 2740, 48,5 cm, 24 Tage ante term. St., 27j. (Gr. 2, 9), ♀, 3550 g, 51 cm, 13 Tage ante term.
Abortus imminens	1	2*	M., 27j. (Gr. 5, 8), ♂, 2750 g, 49,5 cm, 21 Tage ante term. S., 26j. (Gr. 5, 11), ♀, 2680 g, 47 cm, 18 Tage ante term. Sp., 35j. (Gr. 3, 1), ♀, 3520 g, 52 cm, Sectio (späte I-para)
Abortus incompletus	4	0	4mal Fehlgeburten
Tubarabort	0	2	
Total	12	7	

\* 1 zusätzlich Zervixinsuffizienz

vidität oder Totgeburt als dies dem Normalkollektiv entspricht (so sah z. B. STEIN 1967 bei insgesamt 183 Schwangerschaften nach Keilresektion der Ovarien 40 Aborte oder Totgeburten und 1 ektopische Gravidität).  $\frac{1}{3}$  unserer Patientinnen (6 von 18) hat die nach Ro 4-8347 eingetretene Schwangerschaft nicht ausgetragen. Bei den 4 Aborten handelte es sich ausschliess-

lich um Fehleier. Bei einer 25jährigen Patientin mussten wir zweimal wegen eines Tubaraborts chirurgisch intervenieren, in der ersten Schwangerschaft war die Frucht auf 2 cm gewachsen, in der zweiten erreichte sie Stecknadelkopfgrosse. Die BT-Kurven dieser zweiten Schwangerschaft sind schwer auszulegen, die Konzeption ist möglicherweise zu einem sehr frühen Zeitpunkt erfolgt. Wir fanden bei beiden Eingriffen keine wesentlichen anatomischen Bedingungen für die ektopischen Schwangerschaften. In 3 weiteren Fällen ereigneten sich Blutungen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft.

Diese Graviditäten blieben nach Mischhormontherapie (wöchentlich 1- bis 2mal 250 mg Proluton-Depot + 5 mg Progynon) erhalten, wobei in einem Fall im 7. LM bei weit eröffnetem Muttermund zusätzlich eine Zervixcerelage (Kombination der Methode von MACDONALD und HEFNER) vorgenommen werden musste. Alle Kinder wurden gesund, 10 von 13 aber etwas vor dem Termin geboren (Tab. V). Hiefür könnte unter anderm eine Tendenz zur Frühovulation nach Ro 4-8347 verantwortlich gemacht werden.

Mehrlingsschwangerschaften haben wir bisher ebenso wie STAMM nicht beobachtet. Hier ist anzufügen, dass sich nur bei einer von 150 behandelten Frauen zwei Wochen nach der Therapie ein einseitiges, hühnereigrosses Zystovar ausbildete, was bei der Seltenheit des Ereignisses nicht sicher auf eine Überstimulierung bezogen werden darf.

Die Nebenerscheinungen während Ro 4-8347-Behandlung sind spärlich. Wir mussten das Medikament bisher nie aus solchen Gründen absetzen. Von den 47 hier besprochenen Frauen gaben 4 auf direktes Befragen geringgradige Übelkeit an. An weiteren Nebenerscheinungen vermerkten wir im Gesamtkollektiv noch Brustspannung und Völlegefühl im Unterleib.

Adresse des Verfassers: Doz. Dr. O. Dapunt, Universitätsfrauenklinik, Innsbruck (Österreich).