

# Therapie schwerer Menstruationsstörungen mit dem Retrosteroid Ro 4-8347

Autor(en): **Hauser, G.A.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **25 (1969)**

PDF erstellt am: **21.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307793>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Therapie schwerer Menstruationsstörungen mit dem Retrosteroid Ro 4-8347

G. A. HAUSER

Auf Grund der zweijährigen Erfahrung mit dem Retrosteroid Ro 4-8347 an 16 Patientinnen mit 83 behandelten Zyklen, also durchschnittlich 5,2 Zyklen pro Fall, möchten wir uns über die Retrosteroidbehandlung bei *schweren Menstruationsstörungen* wie folgt äussern:

Vorauszuschicken ist, dass es sich ausschliesslich um schwere, meist erfolglos mit andern Mitteln oder auch Operationen behandelte Fälle handelt. Es ist ein schwer endokrin gestörtes Patientengut.

1. Die Aufteilung der Fälle in die verschiedenen *Diagnosen* ergab am meisten Frauen mit *grossen weissen polyzystischen Ovarien* (im Extremfall Stein-Leventhal-Syndrom), wobei die guten Resultate während der Verabreichung überwiegen (Tab. 1).

Die zweithäufigste Indikation stellte die *sekundäre Amenorrhöe* dar bei einer durchschnittlichen Amenorrhöedauer von 19,5 Monaten(!), die in 8 von 9 Fällen behoben wurde. Diese guten Resultate haben uns sehr überrascht.

Bei der *Oligomenorrhöe* reagierte die Hälfte der Fälle gut.

Die *Sterilität* wurde nie behoben, und die *Polymenorrhöe* reagierte kaum, der *Hirsutismus* veränderte sich nicht.

2. Besonders bemerkenswert ist, dass *nach Absetzen der Verabreichung in keinem der Fälle ein Dauererfolg* eintrat.

3. Bei den normogonadotropen Fällen (Gesamtgonadotropin) sprachen  $\frac{4}{6}$  gut an,  $\frac{1}{6}$  wurde besser, und  $\frac{1}{6}$  war kein Erfolg. Bei einer *hypogonadotropen* Patientin wurde nur eine vorübergehende Besserung verzeichnet, währenddem bei den zwei *hypergonadotropen* Fällen ein Fall mässig und ein Fall nicht reagierte.

4. Den Hauptharst machten die *hypofollikulinen* Fälle aus, die zu  $\frac{9}{11}$  gut ansprachen; die normofollikulinen wurden in  $\frac{2}{3}$  gut und die beiden hyperfollikulinen Fälle nicht beeinflusst.

5. Die *Gesamtgonadotropine* wurden nicht signifikant verändert: in 2 hypogonadotropen Fällen waren sie erhöht, bei 3 normogonadotropen Fällen 2 erniedrigt und bei 1 Fall unverändert (Abb 8, 9, 10).

Tabelle I

Behandlungsergebnisse von schweren Menstruationsstörungen mit dem Retrosteroid Ro 4-8347. Das Syndrom der grossen weissen polyzystischen Ovarien spricht gut an, ebenso die sekundäre Amenorrhöe (durchschnittlich 19,5 Monate!) und die Oligomenorrhöe. Bei Sterilität und Hirsutismus keine Wirkung

Diagnose	Anzahl Fälle	Wirkung während der Therapie			Dauererfolg
		keine	besser	gut	
1. Grosse weisse polyzystische Ovarien .....	11	1	2	8	0/7
2. Sekundäre Amenorrhöe.	9	1	—	8	0/6
3. Oligomenorrhöe .....	6	1	2	3	0/4
4. Sterilität .....	5	5	—	—	0/5
5. Hirsutismus .....	2	2	—	—	0/1
6. Polymenorrhöe .....	1	—	1	—	0/1
Total	34	10	5	19	0/24

Tabelle II

Dauer und Wirkung der Therapie: 4 und 6 Tage scheinen die beste Zykluskontrolle zu bewirken. Bei 10 und 14 Tagen oft Zwischenblutungen oder Amenorrhöe

Therapiedauer pro Zyklus	Zyklen	Mit Periode	Zwischenblutungen	Amenorrhöe
4 Tage	12	12	—	—
6 Tage	8	6	—	2
10 Tage	36	28	3	5
14 Tage	28	16	11	1

6. Das *Pregnandiol* wurde nicht signifikant beeinflusst (Abb. 8, 9, 10).

7. Die *Tagesdosis* (Abb. 1) von 4, 6, 8, 12 und 16 mg scheint das Resultat nicht wesentlich beeinflusst zu haben. Vielleicht sind die Dosen von 6 und 12 mg am günstigsten.

8. Die *Dauer der Behandlung* (mindestens 2, maximal 8 Monate) übte keinen wesentlichen Einfluss auf das Resultat aus.

9. In der Frage der *Verabreichungsdauer* (Tab. II) zeigte sich bei der 4tägigen Verabreichung die beste Zykluskontrolle, die schlechteste bei der 14tägigen Verabreichung. Bei der 14tägigen Dauer hatten 16% Zwischenblutungen, bei der 10tägigen Dauer  $\frac{1}{7}$  Amenorrhöe und  $\frac{1}{10}$  Zwischenblutungen. Das Optimum dürfte zwischen 4 und 6 Tagen liegen.

10. In bezug auf den *Zeitpunkt der Verabreichung* innerhalb des Zyklus unterscheiden wir drei Versuchsgruppen;

## DOSIS UND WIRKUNG

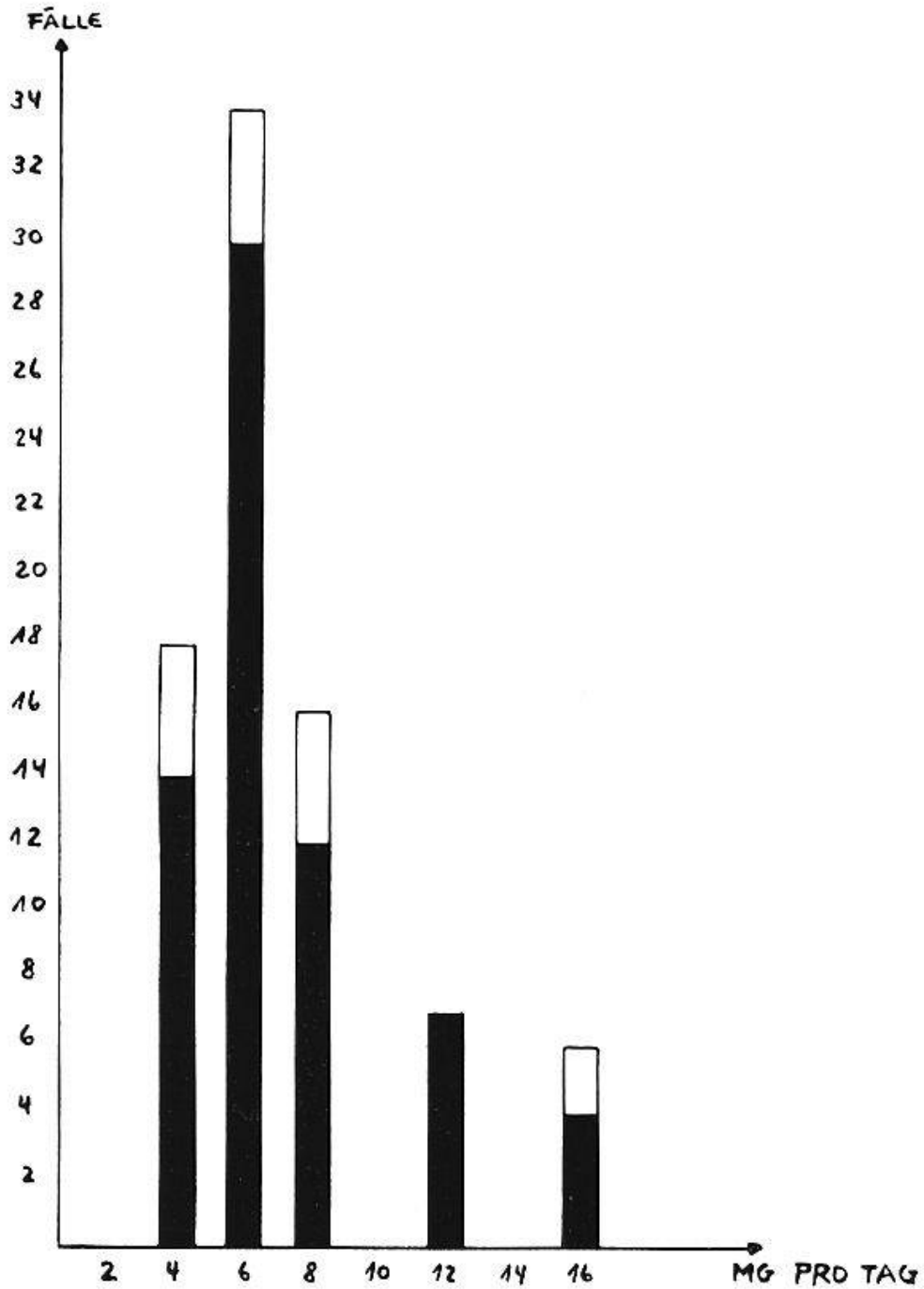


Abb. 1. Tagesdosis von Retrosteroid Ro 4-8347 in bezug auf Wirksamkeit. Vielleicht bessere Wirkung unter 6 und 12 mg pro Tag. Weiss = kein Erfolg, Schwarz = Erfolg.

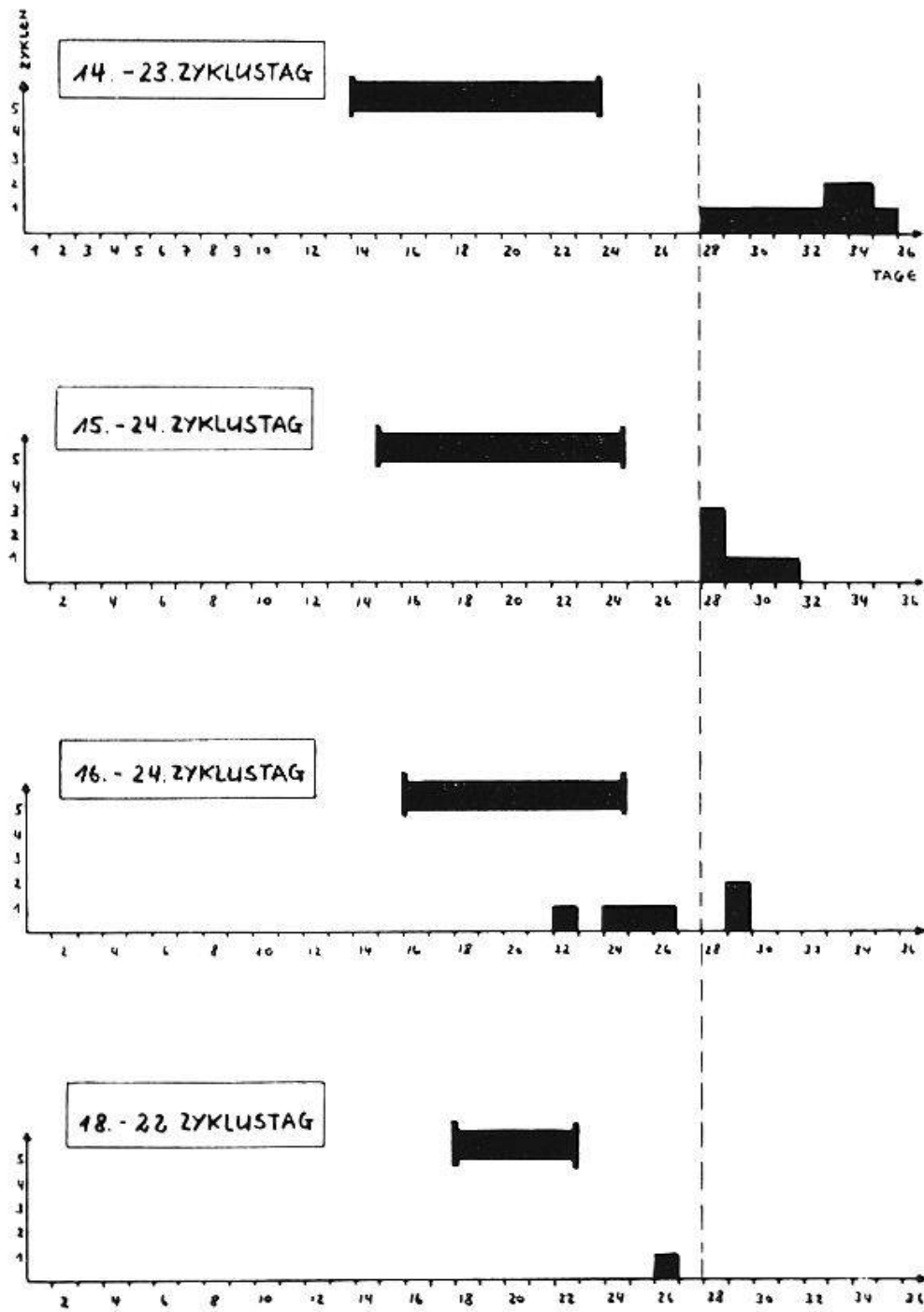


Abb. 2. Verabreichung des Retroprogesterons in der zweiten Zyklushälfte führt zu guter Zykluskontrolle.

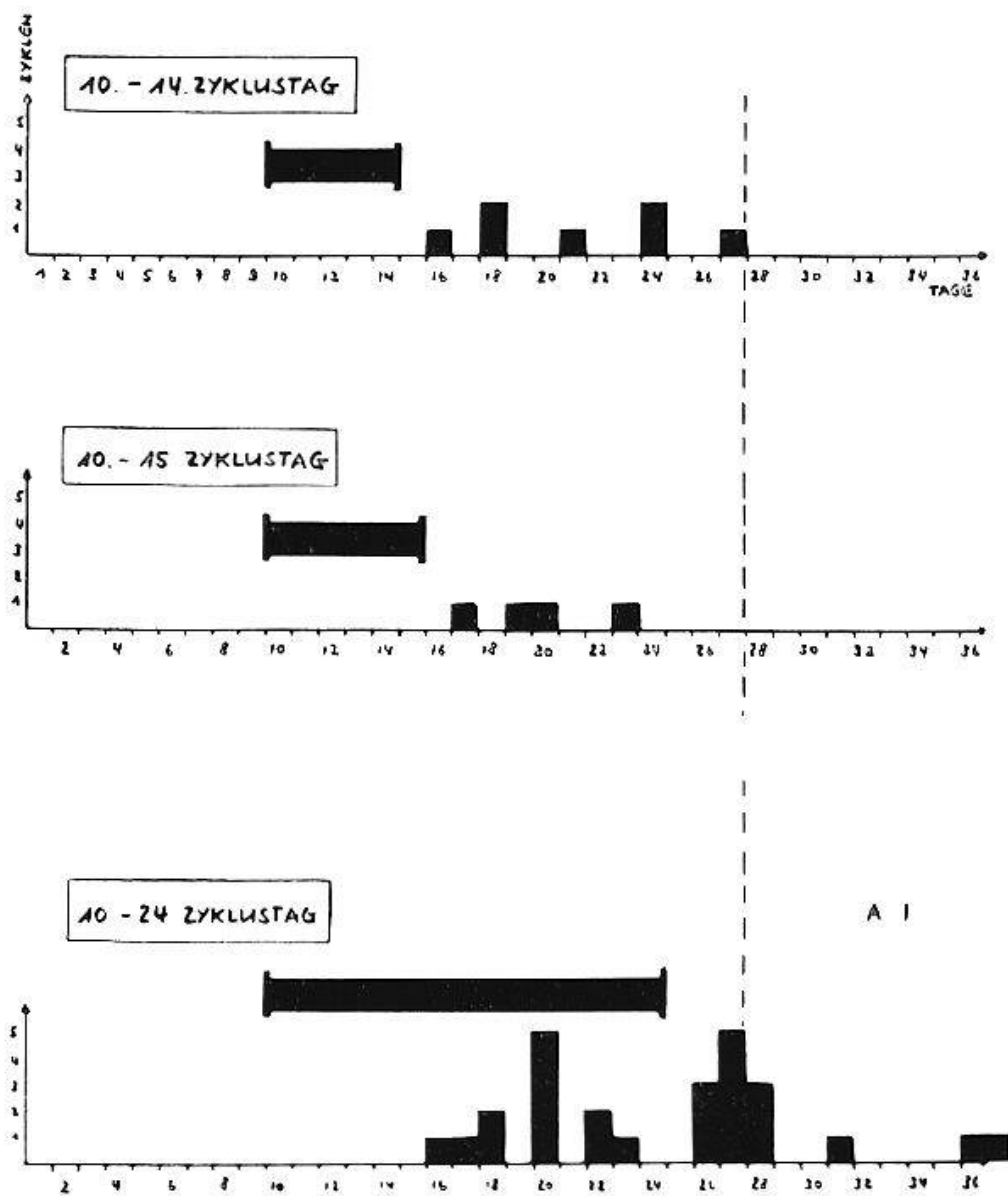


Abb. 3. Therapiebeginn am theoretischen Ovulationstermin oder knapp vorher führt zu frühen Blutungen.

a) Therapie während 10 Tagen in der zweiten Zyklushälfte (Abb. 2, 5, 6); diese Gruppe zeigte ordentliche Zyklusregulierung mit leichter Tendenz zu langen Zyklen;

b) mit Therapiebeginn *unmittelbar vor oder während der theoretischen Ovulationszeit*, nämlich vom 10. Zyklustag an (Abb. 6); hier bemerkten wir deutlich viel zu frühe Blutungen, die bei 10tägigem Verabreichungsmodus zu Durchbruchblutungen führten;

c) mit Therapiebeginn *unmittelbar vor der Ovulation* (Abb. 4); hier kam die nächste Blutung viel zu früh, etwa um den 15.-18. Zyklustag.

Zur Regulierung der Menstruation scheint der Zeitpunkt der Verabreichung unmittelbar anschliessend an die Ovulationszeit am günstigsten zu sein. Aus dieser Analyse entsteht die Vermutung, dass es sich nicht einfach um eine gestagene Wirkung handelt.

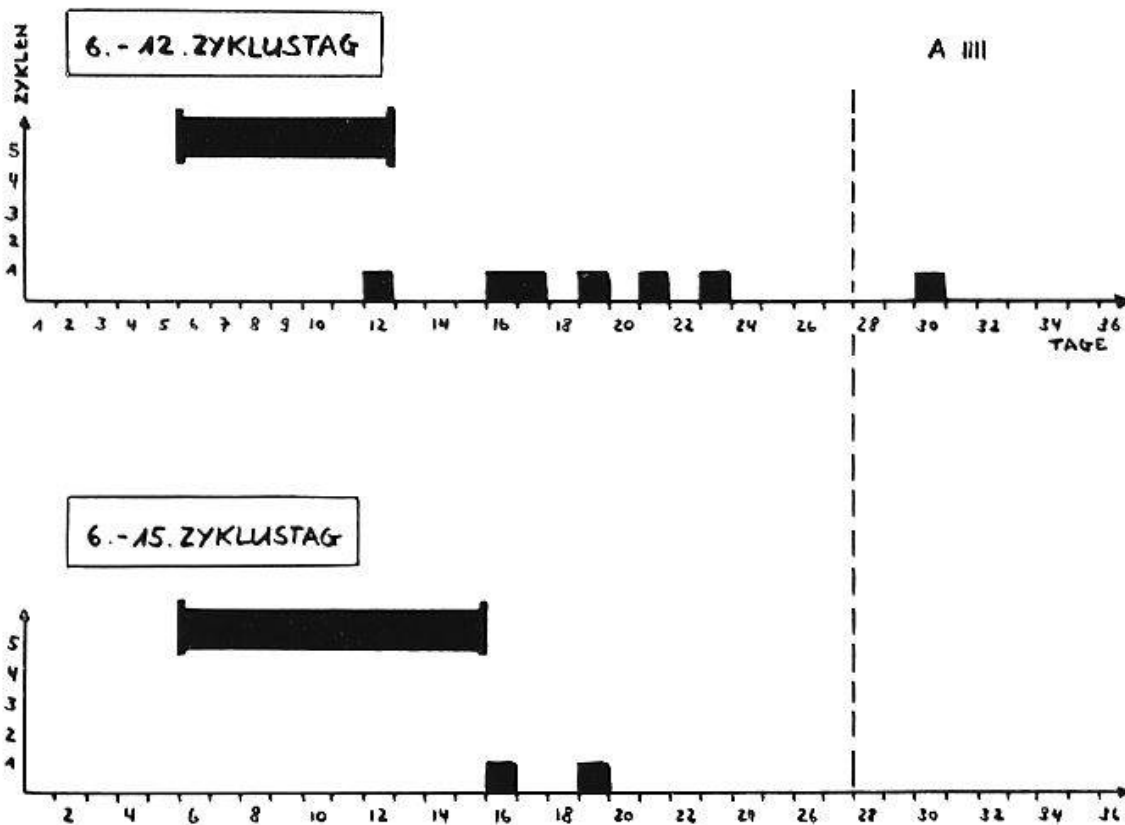


Abb. 4. Verabreichung des Retrosteroids mit Beginn in der ersten Zyklushälfte führt zu schlechter Zykluskontrolle.

11. Folgende Indizien sprechen *gegen* eine rein gestagene Wirkung:

a) Die stark hypofollikuline Zytologie zeigte unter der Therapie eine deutliche östrogene Wirkung (Abb. 9).

b) Die hyperfollikulinen Fälle sprachen schlecht an, wären aber eine ideale Indikation zur Gestagentherapie.

c) Die stark hypofollikulinen Fälle reagierten überhaupt auf die Retrosteroidtherapie mit einer Menstruation (Progesterontest sollte negativ sein).

Folgende Indizien sprechen *für* eine Gestagenwirkung:

a) Beste Erfolge bei der Verabreichung in der zweiten Zyklushälfte.

b) Temperaturanstieg während der Verabreichung der Retrosteroide. In 34 von 49 beobachteten Basaltemperaturkurven stieg die Temperatur während der Retrosteroidtherapie an, in 13 veränderte sie sich nicht, und in 12 stieg die Temperatur nach einer Pause wieder an.

12. Der Zeitpunkt der Menstruation nach Retrosteroidtherapie scheint mehr abhängig zu sein vom Zeitpunkt des *Beginns* als vom *Schluss* der Retrosteroidtherapie (Abb. 6 und 7). Offensichtlich löst der Beginn der Verabreichung einen Mechanismus aus, der nicht so sehr in Funktion der Therapiedauer abläuft.

13. Auffallend war das Fehlen jeglicher unangenehmer Nebenwirkungen; insbesondere stellten wir bei den 11 Fällen mit grossen weissen polyzystischen Ovarien, die ja für «Ovulationsauslösung» besonders gefährlich sind, keine Hyperstimulation fest.

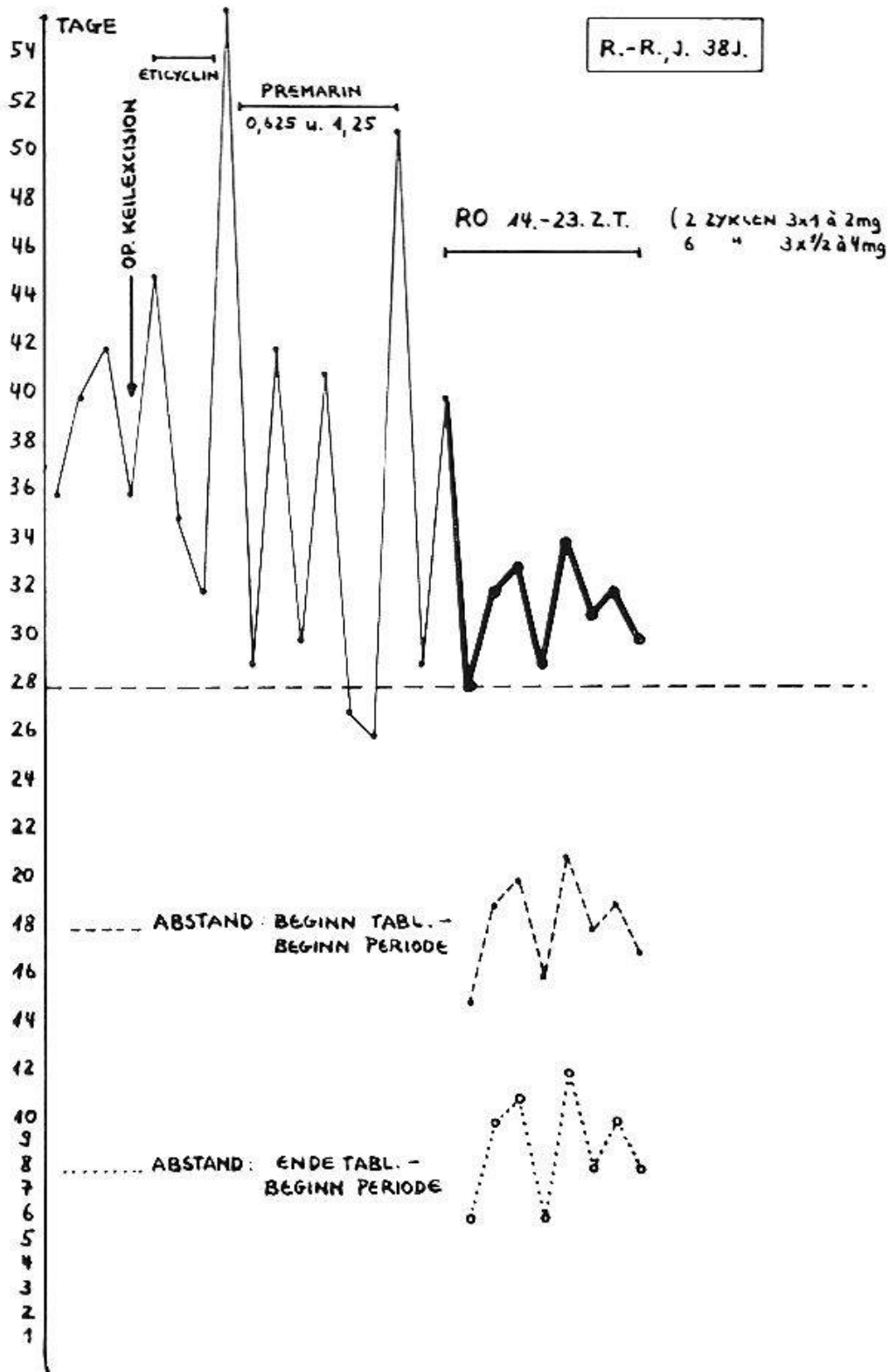


Abb. 5. 38jährige Patientin mit Oligomenorrhöe und grossen weissen polyzystischen Ovarien und Hirsutismus. Unter Eticyclin, dann Premarin ungenügende Zykluskontrolle. Unter Ro 4-8347 vom 14.-23. Zyklustag gute Zykluskontrolle.



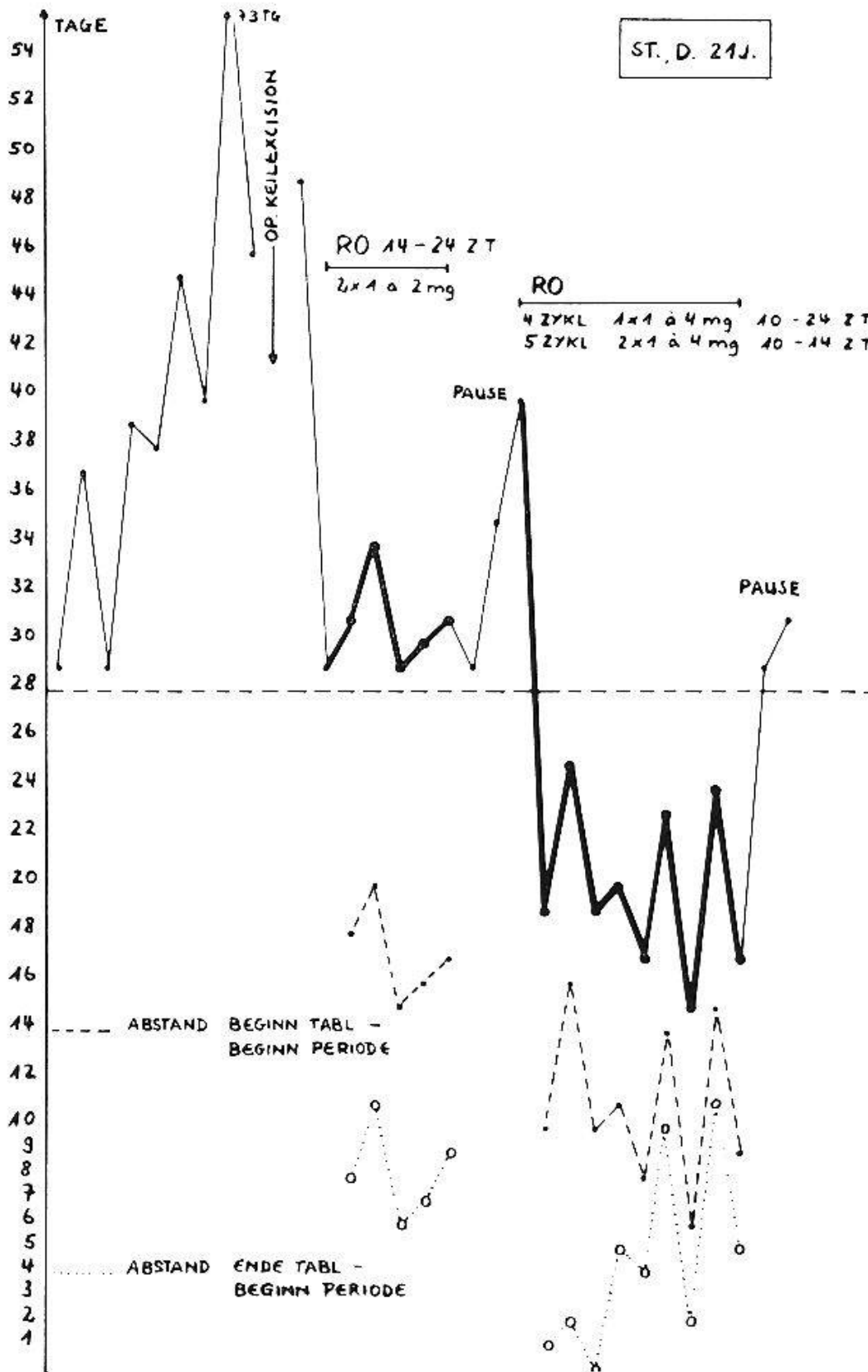


Abb. 6. 21jährige Patientin mit grossen weissen polyzystischen Ovarien. Keilexzision führt zu keinem Erfolg. Retrosteroid vom 14.-24. Zyklustag (je 4 mg) ergibt eine gute Zykluskontrolle. Nach Absetzen wiederum Verlängerung des Zyklus. Dann Retrosteroid vom 10.-24. bzw. vom 10.-14. Zyklustag ergibt starke Verkürzung des Zyklus. Die Blutung ist mehr parallel dem Beginn als dem Absetzen der Therapie. Nach Absetzen der Therapie wiederum Verlängerung des Zyklus.

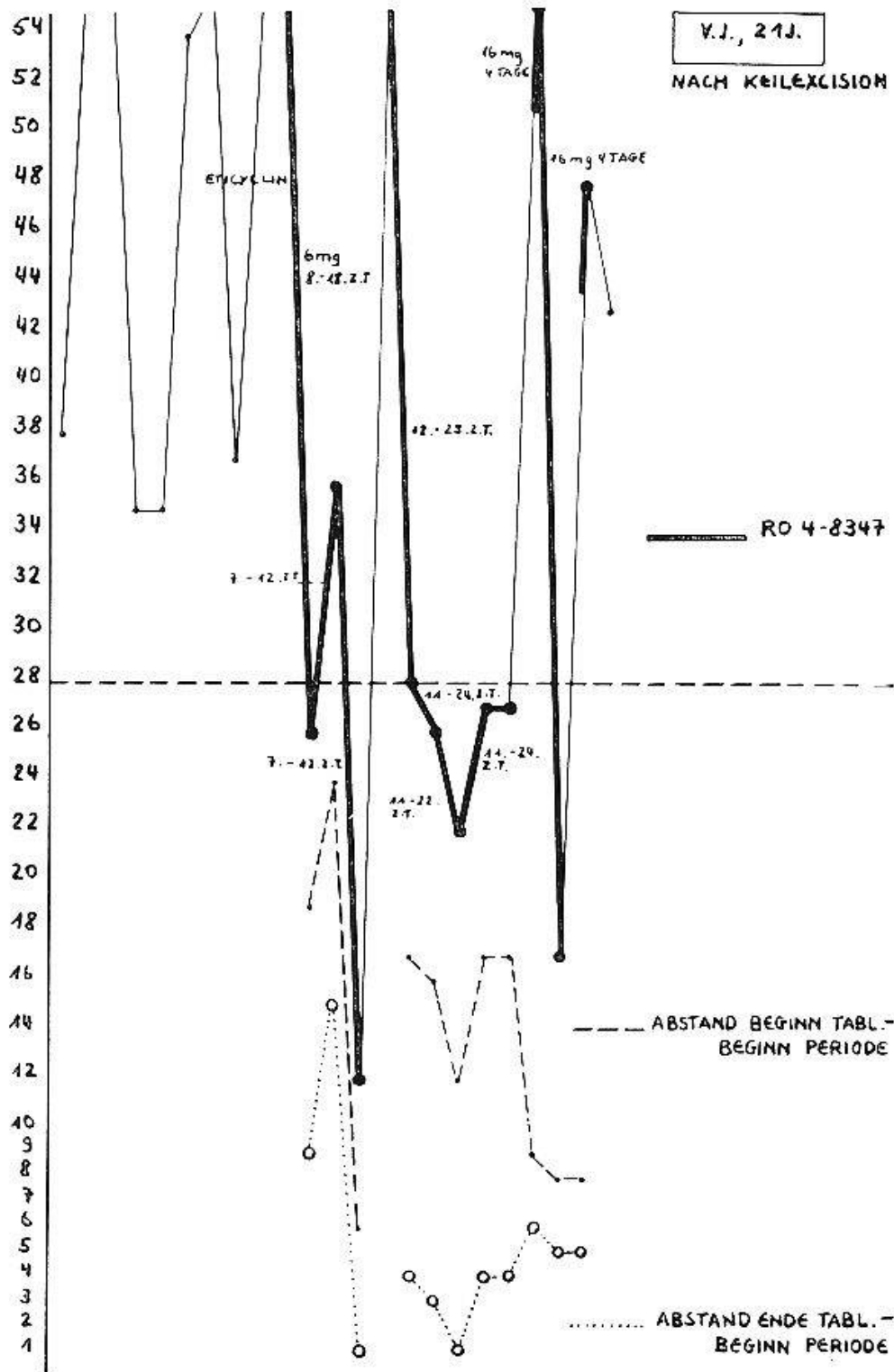


Abb. 7. 21jährige Patientin mit schwerer Oligomenorrhöe, grossen weissen polyzystischen Ovarien und Hirsutismus (vor der Operation mit Keilexzision nur zwei Perioden seit der Menarche). Mit Eticyclin keine Verbesserung der Zykluskontrolle. Unter Retrosteroid (6 mg) vom 8.-18. Zyklustag zu starke Verkürzung der Zyklen. Pause ergibt Rezidiv der Krankheit. Retrosteroid in der zweiten Zyklushälfte ergibt Verbesserung der Zyklen. Nach Absetzen wiederum Rezidiv. Kurze Verabreichung während nur 4 Tagen von je 16 mg ergibt zu kurze Zyklen. Die Blutungen sind mehr parallel dem Beginn als dem Absetzen der Medikation.

B.-O.F., 25J.

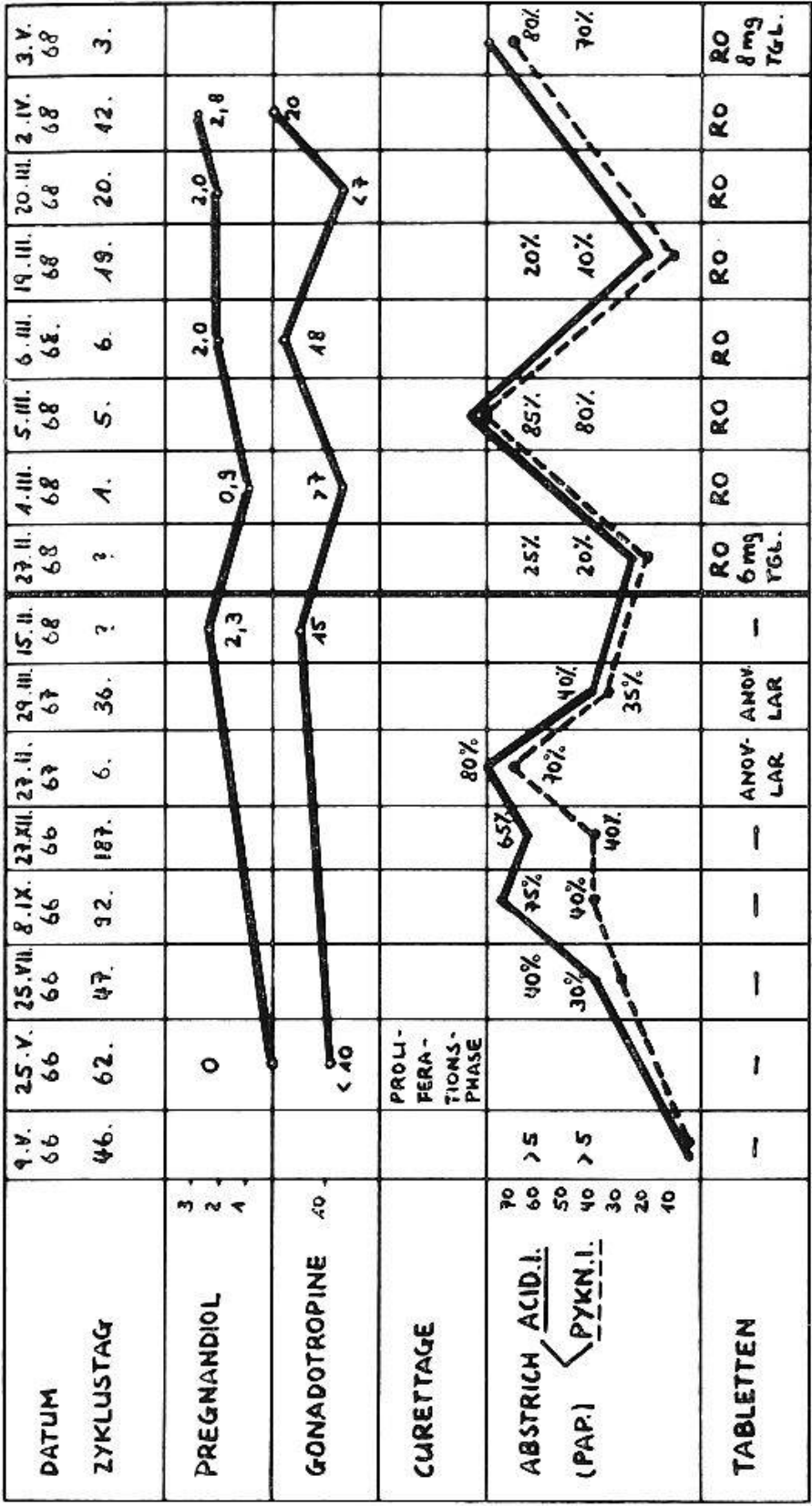


Abb. 8. 25jährige Patientin mit grossen weissen Ovarien, primärer Sterilität und schwerer Oligomenorrhöe. Pregnanliol, Gonadotropin ergeben keine signifikante Änderung unter dem Retrosteroid. Der Hormon-Papanicolaou, der unter Anovular- Behandlung eigenartigerweise hoch wurde, wird unter der Retrosteroidtherapie eher höher.

DATUM	5. IX. 67	6. IX. 67	12. IX. 67	14. II. 68	16. II. 68	26. II. 68	11. III. 68	16. IV. 68
ZYKLUSTAG	LETZTE PERIODE ENDE FEBR.	L.P. ENDE FEBR.	L.P. ENDE FEBR.	32	34	44	9	18
PREGNANDIOL	3 2 4	2,4			2,6	1,4	1,1	
GONADOTROPINE	30 20 10	<7			30	22	<7	
CURETTAGE			CORPUSMUCOSA MIT DEUTL. PROLIFERATION					
ABSTRICH (PAP.)	ACID.I. 70 60 50 40 30 20 10	30% 25%	20% 15%	20% 15%		40% 35%	60% 50%	25% 20%
TABLETTEN						RO 6 mg TGL	RO	RO

Abb. 9. 19jährige Patientin mit Oligomenorrhöe, Hypofollikulinie und grossen weissen Ovarien. Unter Retrosteroidtherapie keine signifikante Veränderung von Pregnanliol und Gonadotropin, aber die deutlich hypofollikulinen zytologischen Abstriche zeigen Normalisierung und Erhöhung der Östrogenwirkung.

DATUM	ZYKLUSTAG	22. II. 62	15. V. 68	30. V. 68	19. VI. 68	28. VIII. 68
		LEZTE PERIODE 4. IX. 64	L.P. 6. XII. 62	L.P. 6. XII. 62	19.	11.
PREGNANDIOL	3 2 1	4,0	2,2	2,5	2,0	3,4
GONADOTROPINE	15 40 5	45	< 8	> 6		45
CURETTAGE		-	-	-	-	-
ABSTRICH (PAP.)	30 20 10		20% 10%	5% 5%	20% 10%	10% 5%
TABLETTEN		-	-	RO 8 mg TGL.	RO 8 mg TGL.	RO 8 mg TGL.

Abb. 10. Die 32jährige Patientin mit schwerer sekundärer Amenorrhöe von 6 Jahren zeigt unter Retrosteroidtherapie weder Veränderung des Pregnanandiols noch der Gonadotropine noch eine signifikante Veränderung der Hormonzytologie. Trotzdem unter der Behandlung mit 8 mg Ro 4-8347 regelmässige Menstruationen oder Abbruchblutungen. Ein endokrinologischer Nachweis einer Wirkung fehlt.

### Zusammenfassung

Auf Grund unserer Erfahrungen bei der Behandlung von schweren Menstruationsstörungen kommen wir zu dem Schluss, dass es sich beim Retrosteroid Ro 4-8347 um ein äusserst wirksames Medikament handelt, das eher nicht auf gestagenen Effekte beruht, welches schwere Amenorrhöen zu sanieren vermag, die Ovarien wahrscheinlich mehr stimuliert als ersetzt, aber keine Dauerheilung verursacht.

Adresse des Verfassers: Prof. G. A. Hauser, Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern, 6000 Luzern.