

c 3986

Zum Schluß möchten wir auf die Notwendigkeit der Team-Arbeit nochmals hinweisen. Solche Teams sind leider noch viel zu selten und die Mittel für derartige Forschungen sehr beschränkt.

Schrifttum kann beim Verf. erfragt werden.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. J. Brisou, Institut für Mikrobiologie der Ecole Nat. de Médecine, Poitiers/Frankreich.

DK 576.8 (26)

Aus der I. Univ.-Frauenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. med. T. Antoine)

Orale Gestagentherapie

von T. ANTOINE

Zusammenfassung: Während man bei den Östrogenen seit der Entdeckung der Stilbene außerordentlich wirksame orale zu gebende Mittel zur Verfügung hatte, stehen uns orale Gestagene erst seit der Entwicklung der Nortestosterone zur Verfügung. Sie sind nicht nur bequemer zu nehmen, sondern ermöglichen auch eine gleichmäßigere und jederzeit steuerbare Anwendung. Sie sind gleich gut wirksam, ob sie allein oder in Verbindung mit Östrogenen verschrieben werden. Ihre Hauptdomäne sind die Zyklusstörungen. Die Nortestosterone eignen sich aber auch — wieder zusammen mit Östrogenen — zur Unterdrückung der Ovulation und sind so wirksame Hilfsmittel in der Therapie der Dysmenorrhoe und der Endometriose und zur Durchführung einer Antikonzeption geworden. Sie dürfen nur, wegen der möglichen vermännlichenden Wirkung auf den weiblichen Fötus, nicht in der Schwangerschaft gegeben werden.

Summary: Oral therapy with gestagens. While, since the discovery of the stilbenes, oral estrogens of great efficacy have been available, oral gestagens have been at our avail only since the development of the new nor-testosterones. They cannot only be administered more easily but they also assure a more uniform action which can be adjusted readily to the individual needs. They are equally effective regardless whether they are prescribed alone or in combination with estrogens.

Wir wollen uns zunächst über die **Nomenklatur** klarwerden.

Sie ist vielleicht nicht jedem geläufig, um so mehr, als sich auch in letzter Zeit Neues ergeben hat. Man hat das Hormon, das vom Gelbkörper geliefert wird, zunächst Corpus-luteum-Hormon genannt, hat es später dann als *Progesteron* bezeichnet. Dieses Wort sollte neben einer Andeutung der chemischen Struktur (es ist eine Ketoverbindung -on) vor allem etwas über die Wirksamkeit sagen. Das Gelbkörperhormon wirkt progestativ, das heißt die Schwangerschaft schützend. Dies ist ja eine seiner Hauptaufgaben.

Their main indications are the dysregularities of the female cycle. The nor-testosterones also — and again with estrogens — will suppress ovulation. They have thus become effective aids in the treatment of dysmenorrhea and endometriosis and as anticonceptives. However, they must not be given during gestation because of the possible virilizing effect on the female fetus.

Sommaire: La thérapeutique aux gestagènes par voie buccale. Alors que l'on disposait, grâce aux œstrogènes depuis la découverte des stilbènes, de remèdes extraordinairement efficaces par voie buccale, des gestagènes actifs par voie buccale ne sont disponibles que depuis la mise au point des nortestostérones. Ils sont non seulement plus aisés à prendre, mais permettent encore une application plus régulière et commandable en tout temps. Leur efficacité est égale, qu'ils soient prescrits à eux seuls ou en association avec des œstrogènes. Leur domaine majeur sont les troubles du cycle génital. Mais les nortestostérones conviennent également — là encore en association avec des œstrogènes — à supprimer l'ovulation et ils constituent de ce fait des remèdes efficaces dans la thérapeutique de la dysménorrhée et de l'endométriose et à titre anti-conceptionnel. A cause d'un effet virilisant possible sur le fœtus féminin, ils ne peuvent pas être administrés pendant la grossesse.

Die Tatsache, daß außer der gestörten Schwangerschaft noch eine Reihe anderer gynäkologischer Störungen auf einen Mangel an **Progesteron** zurückzuführen sind, hat die Forscher darin bestärkt, nach Stoffen zu suchen, die das körpereigene Hormon ergänzen oder ersetzen könnten. Was war näherliegend, als das Hormon von Tieren zu gewinnen. Die wissenschaftliche Arbeit der ersten Jahre wurde mit aus Schweine-Corpora-lutea gewonnenem Progesteron geleistet. Dieses war zumindest für die Therapie nur in ungenügenden Mengen vorhanden und außerdem sehr kostspielig. Den Ausweg brachte die bald erfolgte Klärung der chemischen Konstitution des Hormons, sie gab den Weg zur *Synthese* frei. Diese gelang, wobei als Grundstoffe zu-

nächst das *Cholesterin*, später auch andere dienen. Wir verwenden also jetzt Stoffe, die genau gleich wie das natürliche Progesteron aufgebaut sind und die auch die gleiche Wirkung auf den Organismus haben.

Damit schien eigentlich das Ziel erreicht, aber man hatte nicht mit den Chemikern gerechnet. Sie wollten jetzt noch die Natur verbessern und haben durch Um-, Auf- und Abbau neue Stoffe geschaffen, die wirklich wirksamer sind als die natürlichen und auch sonst noch Vorteile haben. Damit war man aber beim Gelbkörperhormon auf denselben Punkt gekommen wie beim Follikelhormon schon viel früher.

Beim **Follikelhormon** zwang schon die Vielfalt der natürlichen Hormone (Östron, Östradiol, Östriol) zu einem Sammelnamen. Man spricht jetzt von **Östrogenen**.

Beim **Corpus-luteum-Hormon** sind es die zahlreichen künstlichen Stoffe mit Progesteronwirkung, die nach einem Sammelnamen riefen. Er heißt: **Gestagene**. Beim Gelbkörper- wie beim Follikelhormon war einer der Hauptbeweggründe, nach neuen Stoffen zu suchen, die Tatsache, daß die natürlichen Hormone oral kaum wirksam sind. Eine gleichmäßige protrahierte Hormonzufuhr hat man auf zwei Arten zu erreichen getrachtet. Erstens durch die Depotpräparate in Form von veresterten Hormonen und zweitens durch die fortlaufende Verabreichung von oral wirksamen Stoffen. Man hat es dabei bei den Gestagenen leichter gehabt als bei den Östrogenen.

Die oral wirksamen östrogenen Stoffe haben mit Hormonen nichts zu tun, sie sind chemisch völlig differente Stoffe. Die bekanntesten sind die sogen. *Stilbene*, die merkwürdigerweise die gleiche Wirkung haben. Bei den Gestagenen konnte man schon auf Hormone oder Hormonabkömmlinge zurückgreifen. Hier müssen wir uns erinnern, daß die Struktur der einzelnen Sexualhormone, des Progesterons, des Testosterons und der drei östrogenen Hormone beim Menschen, Östron, Östradiol und Östriol, sehr ähnlich ist.

Es ist daher verständlich, daß der Chemiker aus allen dreien Körper machen kann, die in der Formel gleich und nur in der Herkunft verschieden sind. Man sollte aber diese neuen Körper nicht mehr Hormone nennen, da dieser Ausdruck für die vom Körper produzierten Wirkstoffe reserviert bleiben muß.

Wie stellt man nun diese neuen, chemisch so wirksamen Körper her? Sie alle sind, wie die Hormone, von denen sie sich ableiten, **Steroide**, das heißt, sie haben drei Sechser- und einen Fünfering. Eine Änderung in der Wirksamkeit kann erreicht werden durch Einführung zusätzlicher funktioneller Gruppen, z. B. einer Hydroxylgruppe, durch Einführen oder Eliminieren weiterer Seitenketten, z. B. einer Methylgruppe oder durch Änderungen der räumlichen Anordnung der einzelnen Kohlenstoffatome. Wenn man den chemischen Namen eines solchen neuen Wirkstoffes liest, so darf man daraus, daß z. B. das Wort „Testosteron“ in ihm vorkommt, nicht schließen, daß dieser Stoff hauptsächlich androgene Wirkung hat, sondern nur, daß es vom Testosteron abgeleitet ist.

Diese leichte Überführbarkeit eines Stoffes in einen anderen mit grundverschiedener Wirkung nimmt einen

nicht wunder, wenn man sich die geringen strukturellen Unterschiede der einzelnen Hormone vor Augen hält. Sie wundert einen noch weniger, wenn man weiß, daß die Natur selbst im Organismus aus Cholesterin über Progesteron und Androgene Östrogene macht. Man könnte — um diese innigen Zusammenhänge zu demonstrieren — z. B. Testosteron als Methyl-Östrogen und das Östradiol ein Dehydronortestosteron nennen.

Das führt uns zu dem Begriff der *Nor-Verbindungen*. Wir verstehen darunter solche, die ein Kohlenstoffatom weniger haben als der normale Stoff. So hat z. B. Nor-Testosteron nicht 19, sondern nur 18 Kohlenstoffatome.

Etwas anderes sind die sog. *Retro-Verbindungen*. Wir können z. B. ein Retro-Progesteron herstellen, das sich in der chemischen Formel in nichts von dem normalen Progesteron, also dem Hormon des Corpus luteum, unterscheidet.

Am dreidimensionalen Atommodell sieht man aber, daß ein H-Atom und eine Methylgruppe ihre Stellung räumlich geändert haben. Dieser Stellungswechsel allein genügt, um das Präparat oral wirksam zu machen.

Es wäre nun irrig zu glauben, daß all die bekannten künstlichen Gestagene dem Progesteron gleichwertig wären. Das Progesteron, ob es nun vom Körper selbst produziert oder synthetisch hergestellt ist, hat ja eine ganze Reihe von Wirkungen. Es wirkt vor allem schwangerschaftserhaltend, indem es den Uterus ruhigstellt. Es wirkt aber auch auf die Schleimhaut des Uterus, indem es sie in einer charakteristischen Weise umändert, u. zw. sowohl was die Drüsen als auch was das Stroma betrifft. Und schließlich hat es auch eine zentrale Wirkung, indem es die Körpertemperatur erhöht. Diese Valenzen sind in den einzelnen synthetischen Mitteln gewöhnlich nur zum Teil enthalten. Dies ist aber weniger von Bedeutung als man meinen könnte, da man, je nachdem, welche Wirkung im Einzelfall gerade erwünscht ist, die Präparate aussuchen kann. Besitzen also die künstlichen Stoffe meist nicht alle Eigenschaften des echten Hormons, so haben sie manchmal Eigenschaften, die das echte Hormon nicht hat. Sie können viel wirksamer sein als das natürliche Hormon, sie können aber auch unerwünschte Wirkungen zeigen.

Hier ist an erster Stelle die *Virilisierung* zu nennen. Es wird zwar immer wieder gelegentlich behauptet, daß auch beim körpereigenen Hormon, während der Schwangerschaft gegeben, eine gewisse Vermännlichung weiblicher Neugeborener stattfinden kann. Wir haben an der Klinik trotz sehr hoher Dosen in den ersten Monaten der Schwangerschaft nie dergleichen gesehen. Bei manchen künstlichen Gestagenen ist die Wirkung auf die Uterusschleimhaut hauptsächlich auf das Stroma gerichtet, während die Drüsen wenig beeinflusst werden. Das Retroprogesteron hat keine Wirkung auf das Temperatuzentrum. Manche haben eine geringere Wirkung auf die Uterusmuskulatur, eig-

nen sich also nicht zur Schwangerschaftsschutztherapie.

Man könnte sich fragen: *Warum verwendet man denn dann diese Stoffe, wenn sie den natürlichen nicht ebenbürtig sind?* Einen Grund wissen wir schon, denn er ist ja das Thema dieser Zeilen: **weil diese Stoffe oral gegeben werden können.** Dies ist erstens einfacher und angenehmer für den Pat., wenn auch nicht für den Arzt, weil die Kontrolle, ob die Medikation wirklich durchgeführt wird, entfällt. Der Grund für die Beliebtheit der oralen Therapie ist aber nicht nur die bequeme Art des Einnehmens, sondern auch der Umstand, daß die Dosierung eine viel gleichmäßigere wird. Natürlich könnte man einen ähnlichen Effekt auch mit Depotpräparaten erreichen. Aber das Depotpräparat ist — einmal gegeben — unsteuerbar, während die orale Therapie jederzeit unterbrochen werden kann.

Wir wollen uns in diesem, ja hauptsächlich der Praxis gewidmeten Artikel nicht lange mit der möglichen Prüfung der Gestagene aufhalten.

Man prüft die *Wirksamkeit* eines Gestagens entweder damit, daß man die Schleimhaut einer kastrierten Frau nach entsprechender Vorbehandlung mit Östrogenen sekretorisch umwandelt oder indem man eine Schwangerschaft nach Exstirpation des Corpus luteum weiter erhält oder indem man die Menstruation verschiebt. Alle diese Effekte sind typisch für Gestagene.

Indikationen

Wenden wir uns nun den einzelnen Indikationsgebieten zu. Eines der wichtigsten ist die

funktionelle Blutung.

Wir verstehen darunter Blutungen, die ohne grobanatomische Veränderungen am Genitale entstehen. Eine prinzipielle Erklärung sei hier vorweggenommen. Man kann eine funktionelle Blutung nur stillen, wenn man *Hormon zuführt*; man kann eine Blutung dagegen erreichen, wenn man die Hormonzufuhr reduziert. Dabei ist es im Prinzip gleichgültig, ob man Gestagene oder Östrogene nimmt. Im allgemeinen spricht die Blutung auf Änderungen des Östrogenspiegels rascher an. Warum dann überhaupt Gestagene?

Man hat immer das Bestreben, die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen, und dazu gehört eben auch die Verabreichung eines Gestagens. In praxi wird es so gemacht, daß die verwendeten Präparate eine kleine Dosis Östrogen, dem Gestagen beige-mischt, enthalten. Durch die Steigerung des Hormonspiegels, bes. des Östrogens, wird zunächst die Blutung unterdrückt, was gewöhnlich 2—4 Tage in Anspruch nimmt. Die Weitergabe des Präparates bewirkt durch die damit verbundene Gestagenzufuhr eine Umwandlung der Schleimhaut, die nach Aufhören der Medikation in Form einer Menstrua-

tion ausgestoßen wird. Man nennt diese Blutung eine *Abbruchblutung*, weil sie nach Abbrechen der Hormonzufuhr auftritt. Auch die normale Menstruation ist eine solche Abbruchblutung.

Es hat sich gezeigt, daß diese Abbruchblutung nach oraler Medikation in ihrer Stärke und Dauer viel mehr einer normalen Menstruation entspricht als nach Injektion der gleichen Wirkstoffe. Bei dieser kommt es viel leichter zu starken und vor allem verzögerten Blutungen. Um nach dieser ersten Blutung neuerliche unregelmäßige Blutungen zu vermeiden, gibt man im nächsten Zyklus entweder reines Gestagen — etwa vom 17.—26. Tag oder man verabreicht wieder die gleiche Gestagen-Östrogen-Mischung, die man zum Sistieren der Blutung verwendet hat.

Die Schleimhaut, die bei einer solchen Abbruchblutung ausgestoßen wird, zeigt im allgemeinen keine ideale, den physiologischen Verhältnissen entsprechende Umwandlung. Es wird gewöhnlich eine prädeiduale Reaktion am Stroma, aber keine starke Veränderung an den Drüsen in Form einer Sekretion gefunden. Auch sind die einzelnen Schleimhautpartien ein und desselben Uterus verschieden. Mit einer solchen über etwa 3 Monate durchgeführten Behandlung kann sich dann durch Anregung des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems ein normaler Zyklus entwickeln. Es kann allerdings auch vorkommen, daß nach Absetzen der Therapie wieder unregelmäßige Blutungen auftreten. Als Mittel verwenden wir ein Äthynyltestosteronazetat zu 2 mg + Äthynylöstradiol 0,01 mg pro Tablette (*Primosiston*). Man gibt bis zum Sistieren der Blutung 3 mal 1 bis 2 Tabl. täglich, dann eventuell nur mehr 2 Tabl. täglich, bis 30 Tabl. gegeben sind. Haben wir so das Gestagen-Östrogen-Gemisch als Mittel zur Stillung von Blutungen kennengelernt, so können wir mit ihm auch eine Blutung bei einer

Amenorrhoe

erzeugen. Wir können manchmal schon auf Zufuhr von reinem Gestagen, wie Primolut N, Orgasteron oder Duphaston, eine Blutung erzielen. Dann nämlich, wenn im Organismus wenigstens Östrogene produziert werden, die ja die Grundlage für eine Gestagenwirkung darstellen. Häufig ist dies aber nicht der Fall, so daß wiederum Kombinationspräparate, wie Primosiston, gegeben werden müssen.

Die Blutung tritt nach dem oben Gesagten natürlich *nicht während der Behandlung*, sondern erst nach deren Aussetzen infolge des Absinkens des Hormonspiegels nach 2—4 Tagen ein. Die Aussichten sind bei einer primären Amenorrhoe wesentlich schlechter als bei einer sekundären, da bei ihr oft primäre Anlagefehler der Ovarien oder des Uterus vorkommen. Es läßt sich die Wirkung der Gestagene bei der Amenorrhoe nicht mit Sicherheit vor-

aussagen, da diese ja nur ein Symptom darstellt, das eben verschiedene Ursachen haben kann. — Aber auch bei anderen Zyklusstörungen können wir Gestagene mit Erfolg verwenden. So bei den

zu häufigen — aber regelmäßigen — Blutungen,

wenn sie auf einer Insuffizienz des Gelbkörpers beruhen. Wir erkennen diese Art der *Polymenorrhoe*, wenn wir an Hand der Basaltemperaturkurve sehen, daß die Sekretionsphase, die unter dem Einfluß des Corpus luteum steht, verkürzt ist. Durch Verabreichung von Gestagenen, beginnend etwa 3—4 Tage vor der erwarteten zu frühen Periode, kann man eine normale Zykluslänge herbeiführen. Allerdings ist es im allgemeinen besser, dies durch Gabe von Choriongonadotropin zu erreichen. Man kann auch eine völlig normale Periode auf die gleiche Weise verschieben, wenn die dringende Notwendigkeit dazu vorliegt. Man muß aber ernstlich davor warnen, dies häufiger zu machen, weil sonst Zyklusstörungen resultieren können. Man kann hierzu Primolut N, Orgasteron oder Duphaston, aber ebensogut auch das Mischpräparat Primosiston — um einige der bei uns bekannten Mittel zu erwähnen — verwenden. — Auch bei den lästigen

Vorblutungen

vor dem Einsetzen der eigentlichen Menstruation kann man orale Gestagene — hier besser in Verbindung mit Östrogenen (Primosiston) — geben. Nicht so selten sieht man hier allerdings Versager.

Alle bisher erwähnten Indikationsgebiete betreffen Erscheinungen von seiten des Uterus, und wir können hier noch am Schluß die Wirkung der Gestagene auf den

schwangeren Uterus

anföhren. Die Nor-Testosterone, die die Mehrzahl der oralen Gestagene stellen, wirken sich natürlich auch — wenn auch in verschiedenem Maße — als *Schwangerschaftsschutz* aus. Leider haftet aber allen Nor-Gestagenen eine, wenn auch geringe virilisierende Wirkung auf den weiblichen Fet in utero an, so daß es besser ist, bei drohendem Abort reines Progesteron, verestert oder nicht verestert, zu verwenden. Von oralen Mitteln haben das Retro-Progesteron (Duphaston) und das Allylöstrenol (Gestanon) keine virilisierende Wirkung.

Außer ihrer Wirkung auf den Uterus, also ihrer physiologischen Aufgabe, haben die oralen Gestagene in Verbindung mit Östrogenen aber auch eine Wirkung auf das Ovar, und zwar in Form einer *Ovulationshemmung*, wenn sie schon in der ersten Hälfte des Zyklus gegeben werden. Dies kann ohne Zusatz von Östrogenen nur das Äthinylöstrenol (Orgametril). Gibt man diese Mittel *kontinuierlich*, so wird nicht nur die Ovulation, sondern auch

die *Menstruation unterdrückt*. Dies ist aber meist gar nicht erwünscht, so daß man sich mit der Ausschaltung des Follikelsprunges begnügt. Um nur dieses zu erreichen, muß man die Mittel *intermittierend* verabfolgen, gewöhnlich vom 5.—24. Tag des Zyklus. Am meisten wird das Äthinylnortestosteronazetat mit Äthinylöstradiol (Anovlar) oder das Äthinylöstrenolon (Enovid) verwendet. Es ist klar, daß mit dem Ausfall der Ovulation eine Schwangerschaft unmöglich wird. Deshalb werden diese Hormongemische zur

Schwangerschaftsverhütung

verwendet. Das, was uns vom ärztlichen Standpunkt interessiert, ist die Frage nach der Harmlosigkeit einer länger dauernden Anwendung solcher Präparate. Über ihre Zuverlässigkeit ist nicht zu diskutieren. Sie reicht bei richtiger Anwendung an 100% heran. Was bis jetzt feststeht, ist nur die Tatsache, daß diese Mittel an zehntausenden Fällen durch lange Zeit — bis zu 2 Jahren und länger — angewandt wurden und daß *bis jetzt keine Schäden beobachtet* werden konnten. Das heißt, daß gewöhnlich nach Aussetzen der Therapie sofort wieder ovulatorische Zyklen auftraten und daß schon eine Reihe von Schwangerschaften im ersten und den folgenden Zyklen nachher auftraten. Das bedeutet also, daß das Ovar sofort nach Sistieren der Medikation seine normale Tätigkeit wiederaufnahm. Die bisher geborenen Kinder sind bislang völlig normal. Es ist trotz aller anscheinenden Harmlosigkeit für den biologisch denkenden Arzt aber doch ein unangenehmes Gefühl, einen physiologischen Vorgang wie die Ovulation auf Jahre hindurch zu unterbrechen. Vielleicht ist es klüger, doch nach einer Reihe von Monaten eine Pause einzuschalten und wieder einige Monate normale Zyklen eintreten zu lassen.

Eine sehr segensreiche Einwirkung hat die Unterdrückung der Ovulation auf die

Endometriose.

Diese Krankheit war bei jüngeren Frauen eine wirkliche Crux, weil man manchmal weder operieren konnte noch bestrahlen wollte, um zumindest den menstruellen Zyklus zu erhalten. Man hat zuerst versucht, durch kontinuierliche Zufuhr hoher Dosen von Östrogenen und Gestagenen eine sog. „Scheinschwangerschaft“ zu erzeugen. Dies wirkte sich therapeutisch recht gut aus, führte aber nach Absetzen der Behandlung häufig zu schweren Zyklusstörungen. Unter der intermittierenden Behandlung mit Anovlar oder Enovid hat sich eine ebenso gute Wirkung gezeigt, ohne daß nachher Störungen aufgetreten wären. Bei lange genug durchgeführter Behandlung findet sich eine Atrophie, ja sogar ein Verschwinden der endometriotischen Herde. So sind die oral verabreichten Östro-

gen-Gestagen-Gemische zu der besten Therapie der Endometriose bei jungen Frauen geworden.

Eine gleich gute Wirkung hat diese Therapie bei der

Dysmenorrhoe.

Auch hier tritt mit der Unterdrückung der Ovulation meist eine schmerzlose anovulatorische Blutung ein.

★

Wir sehen also viel Gutes von diesen neuen Verbindungen und müssen uns zum Schluß nur noch fragen, ob denn keine **Nebenerscheinungen** auftreten. Davon gibt es natürlich schon einige. So Kopfschmerzen, Brustschwellungen, Gewichtszunahme und, selten, eine Abnahme der Libido und eine gewisse Reizbarkeit. Außerdem kommt es in ca. 10 bis 15% der Fälle zu einer leichten Blutung während der Behandlung, einer sog. Durchbruchblutung.

Diese ist meist sehr gering und verschwindet von selbst. Tut sie es nicht, so darf man nicht mit der Medikation aufhören, sondern muß die Dosis verdoppeln. Man nimmt also täglich 2 Tabletten, bis die 20 vorgesehenen Tage erreicht sind.

Die Entstehung von Phlebitiden und Thrombosen durch Gestagene wird noch diskutiert.

Alles in allem stellen die oralen Gestagene mit und ohne Östrogenzusatz eine wichtige Bereicherung unserer hormonalen Therapie dar, deren Wert durch die erwähnten Nebenerscheinungen kaum geschmälert wird.

Folgende Gestagenpräparate sind im Handel:

Primosiston	} Schering	Orgasteron	} Organon
Primolut N		Orgametril	
Anovlar		Gestanon	
Duphaston	Philipps	Enovid	G. D. Searle & Co.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. T. Antoine, I. Univ.-Frauenklinik, Wien IX, Spitalgasse 23.

DK 615.361.652

Aus der Frauenklinik des Bürgerhospitals Frankfurt am Main (Chefarzt: Prof. Dr. med. Helmut Wagner)

Spezielle Untersuchungen über neuere Gestagene*)

von HELMUT WAGNER

Zusammenfassung: Das Wirkungsspektrum der einzelnen Gestagene unterscheidet sich z. T. wesentlich voneinander. Sie können das des natürlichen Gestagens, des genuinen Progesteron, kaum vollkommen imitieren, sondern nur Teilwirkungen nachahmen. Darüber hinaus können auch bestimmte Nebenwirkungen (Östrogene oder Androgene oder Anabole oder adrenal bzw. hypophysär bremsend) für die Therapie nützlich sein.

Als Transformationsdosis (Umwandlung des proliferierenden Endometrium zur vollen Sekretion) dürfen 150—200 mg des 6 α -Methyl-Hydroxyprogesteronazetat und 40—50 mg des 6-Dehydro-6-Chlor-17 α -Hydroxyprogesteron-17 α -Azetat gelten. Im Gegensatz zum genuinen Progesteron ist dem 6 α -Methyl-Hydroxyprogesteronazetat eine geringe sympathikolytische Wirkung eigen — an der isolierten Kaninchenmilz in der Magnus-Kehrer-Apparatur ermittelt —, das in dieser vegetativen Nebenwirkung mehr den Östrogenen und Androgenen ähnelt.

Als androgen stark wirksame und damit fetal virilisierende Substanz darf das 6 α -Methyl-Hydroxyprogesteronazetat während der Schwangerschaft nicht gegeben werden. Demgegenüber ist die virilisierende Wirkung des 6-Dehydro-6-Chlor-17 α -Hydroxyprogesteron-17 α -Azetat extrem gering, die dem Allyloestrenol gänzlich fehlt.

Summary: Special studies on new gestagens. The efficiency ranges of the individual gestagens partly differ considerably. They can hardly imitate the natural gestagen, the genuine progesterone, in its perfection but only certain partial effects. Beyond this, certain side effects (estrogenic, androgenic, anabolic, or inhibiting adrenal or pituitary function) may be useful for therapeutic reasons.

150—200 mgm of 6 α -methyl-hydroxyprogesterone-acetate and 40—50 mgm of 6-dehydro-6-chlor-17 α -hydroxyprogesterone-17 α -acetate are regarded as transformation dose (transformation of the proliferating endometrium into full secretion). In contrast to the genuine progesterone, the 6 α -methyl-hydroxyprogesterone-acetate has a slight sympathicolytic effect — discovered with the Magnus Kehrer device in an isolated rabbit spleen — and thereby resembles the estrogens and androgens.

6 α -methyl-hydroxyprogesterone-acetate must not be given during pregnancy since it is a very effective androgenic substance and will cause virilization of the fetus. The virilizing effect of 17 α -hydroxyprogesterone-acetate is, however, extremely slight and is completely absent in allylestrenol.

Sommaire: Recherches spéciales portant sur des gestagènes nouveaux. Le spectre thérapeutique des différents gestagènes se distingue en partie sensiblement. Ils ne sont guère en mesure d'imiter complètement celui du gestagène naturel, la progestérone authentique, mais uniquement d'imiter des effets partiels. De

*) Zum 200. Gründungstag der Senckenbergischen Stiftung in Frankfurt/Main (gegr. 18. Aug. 1763).