

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## Aktuelle Daten zum Einsatz von Duphaston in der Gynäkologie

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (3)*

*(Ausgabe für Österreich), 27-28*

Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



Homepage:

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ072687636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# **Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis**

## **Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



## Aktuelle Daten zum Einsatz von Duphaston in der Gynäkologie

Autor: Univ.-Prof. Dr. Michael Sator

### Einleitung

Gestagene haben heute ein etabliertes und breites Einsatzgebiet in der Frauenheilkunde erlangt. Dydrogesteron (Duphaston®) ist ein synthetisches Steroid, das dem natürlichen Hormon Progesteron sehr ähnlich ist. Dydrogesteron ist ein so genanntes Retroprogesteron, bei dem Ring A und B nicht in der gleichen Ebene wie Ring C und D liegen, sondern eine von den übrigen Steroiden unterschiedliche sterische Konfiguration aufweisen. Dies ist vermutlich die Ursache dafür, dass es nahezu keine zentralen Wirkungen, d. h. keine gonadotropinhemmenden, thermogenetischen und sedierenden Eigenschaften, aufweist. Aufgrund der ungewöhnlichen sterischen Struktur werden die 3-Ketogruppe und die C4-Doppelbindung nicht reduziert. Die Halbwertszeit von Dydrogesteron ist kurz, sodass Dosierungen von 10–30 mg für die unterschiedlichen Therapieansätze erforderlich sind. Nach oraler Verabreichung wird Dydrogesteron rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach Resorption wird die Substanz schnell und nahezu vollständig in die im Organismus aktive Verbindung Dihydrodydrogesteron (DHD) übergeführt. Die Ausscheidung dieser Substanz erfolgt vorwiegend über die Nieren und ist nach 72 Stunden abgeschlossen. Mit Ausnahme der Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor liegen keine Daten über die Bindung an andere Steroidrezeptoren vor.

### Einsatzgebiete

#### Dydrogesteron bei sekundärer Amenorrhoe und Oligomenorrhoe

Panay et al. untersuchten in einer prospektiv randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an prämenopausalen Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe die therapeutische Effektivität einer zyklischen Dydrogesteron-Therapie.

Im Rahmen einer 6-monatigen zyklischen Applikation von Dydrogesteron 10 mg täglich durch 14 Tage pro Monat wurde bei 65 % der Frauen in der Verumgruppe

eine initiale Abbruchsblutung ausgelöst. Die Dydrogesteron-Therapie erzielte in den Zyklen 1–6 in 70–80 % der Fälle eine monatliche Blutung. Als besonders effektiv erwies sich Dydrogesteron bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe, während Frauen mit Oligomenorrhoe weniger von dieser Therapie profitierten. Wie zu erwarten korrelierte die Endometriumdicke positiv mit der erfolgreichen Initiierung einer monatlichen Abbruchsblutung. Dydrogesteron wurde von den Patientinnen gut vertragen. In der Verumgruppe klagte lediglich eine Patientin über unregelmäßige Blutungen und eine weitere Patientin über Gewichtszunahme.

Zusammenfassend zeigen also die Ergebnisse dieser Studie, dass in der überwiegenden Mehrzahl von Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe und Oligomenorrhoe mittels zyklischem Dydrogesteron in der Dosierung von 10 mg täglich erfolgreich eine regelmäßige Monatsblutung induziert werden kann.

#### Dydrogesteron bei prämenstruellem Syndrom und Dysmenorrhoe

Zyklusstörungen wie das prämenstruelle Syndrom (PMS) und Dysmenorrhoe treten oft im Rahmen einer Corpus-luteum-Insuffizienz (CLI) auf. Die Progesteronspiegel liegen unter oder bestenfalls nahe der unteren Normgrenze. Beim PMS kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Östrogenen und Gestagenen. Selten produziert der Körper zu viel Östrogen. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird zu wenig Gestagen gebildet. Aus dieser hormonellen Dysbalance resultieren die im PMS zusammengefassten Symptome wie Ödembildung, Gewichtszunahme, Migräne, Mastodynie, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen etc. Dysmenorrhoe wird von 40–60 % aller Frauen angegeben. Davon sind 10 % behandlungsbedürftig. Man unterscheidet zwischen endokriner (erniedrigte Gestagenspiegel in der Lutealphase), funktioneller (gesteigerte Prostaglandin-F2- $\alpha$ -Synthese im Endometrium), endometrioider (aufgrund einer Endometriose) und organischer (intramurale Myome, Adhäsionen, Zervixveränderungen oder Uterusfehlbildungen) Dysmenorrhoe. Unter prophylaktischer zyklischer Gestagengabe (10–20 mg Dydrogesteron pro Tag) erreicht man reguläre Abbruchsblutungen

mit deutlicher Abnahme der Schmerzsymptomatik und eine ausgezeichnete Regelmäßigkeit der Zyklusdauer. Die Behandlung soll sich über 3–6 Monate erstrecken. Tritt nur eine geringgradige Besserung auf oder bestehen die Beschwerden nach Beendigung der Therapie unvermindert weiter, ist eine Gestagen-Langzeitmedikation zu erwägen.

#### Dydrogesteron bei Endometriose

Klinische Studien haben bereits die Wirksamkeit und Sicherheit von Dydrogesteron in der Endometriosetherapie belegt. Makhmudova et al. berichteten 2003 über einen Rückgang der Schmerzsymptomatik bei Endometriosepatientinnen unter Dydrogesteron. Von 60 Frauen, bei denen Endometrioseherde laparoskopisch koaguliert wurden, waren nach 6-monatiger Behandlung mit Dydrogesteron bei lediglich 5 Patientinnen Schmerzen vorhanden. Bei 40 Patientinnen konnte sowohl dauerhafte Schmerzfreiheit als auch ein regelmäßiger Monatszyklus erzielt werden. Auch in einer Reihe weiterer Studien (Villedieu et al. 1963; Overton et al. 1994), in denen die Intensität der Schmerzen beurteilt wurde, konnte unter bzw. nach der Behandlung mit Dydrogesteron eine deutliche oder vollständige Rückbildung der Schmerzsymptomatik beobachtet werden.

Im Rahmen der 2007 veröffentlichten offenen, prospektiven Multicenterstudie von Trivedi et al. wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Dydrogesteron in der Behandlung der Endometriose nach erfolgter Laparoskopie erneut untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden 98 Frauen mit minimaler, leichter, mittelschwerer oder schwerer Endometriose mit oder ohne Infertilität, bei denen eine Laparoskopie durchgeführt worden war. Die Patientinnen wurden, abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, 3–6 Monate lang jeweils vom 5. bis 25. Zyklustag mit oral verabreichtem Dydrogesteron in einer Dosierung von 10 mg/d bzw. in schweren Fällen mit 20 mg/d behandelt. In der Ausgangslage und danach in monatlichen Abständen wurden folgende Symptome erhoben: Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie sowie Dauer und Stärke der Monatsblutungen.

Am Ende des 6. bzw. individuell letzten Zyklus wurden für die Symptome wie

Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe und Dyspareunie Reduktionen um 95 %, 87 % respektive um 85 % verzeichnet. Die Stärke der Monatsblutungen ging nach 2 Monaten um 12 % signifikant ( $p < 0,05$ ) zurück, wobei diese signifikante Reduktion bis zum Ende der Studie erhalten blieb. Auch die Dauer der Blutungen war im gesamten Studienverlauf signifikant ( $p < 0,05$ ) verkürzt, wobei bereits nach dem ersten Behandlungsmonat eine Verkürzung um 10 % verzeichnet werden konnte. Insgesamt 21,1 % der Patientinnen galten als geheilt, und bei 71 % konnte eine Besserung der Symptomatik erzielt werden. Im Globalurteil wurde die Behandlung mit Dydrogesteron von 74 % der Patientinnen und 70 % der Ärzte mit gut oder sehr gut bewertet. Über unerwünschte Ereignisse lagen keine Meldungen vor. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich unter der Behandlung der Endometriose mit Dydrogesteron im Anschluss an eine Laparoskopie in vielen Fällen eine deutliche Besserung der Symptomatik erzielen lässt. Zudem ist die Zeit nach erfolgter Laparoskopie immunologisch für den Eintritt einer Schwangerschaft günstig. Und da Dydrogesteron nicht ovulationshemmend wirkt und bei gleichzeitiger Behandlung mit Clomiphencitrat oder Gonadotropin dem Eintritt einer Schwangerschaft nichts im Wege steht, ist Dydrogesteron in dieser Zeit die am besten geeignete Therapie der Endometriose.

#### Dydrogesteron bei der Kinderwunschbehandlung und Lutealinsuffizienz

GnRH-Analoga werden für die hypophysäre Down-Regulation bei der In-vitro-Fertilisation (IVF) eingesetzt, um einen vorzeitigen endogenen LH-Anstieg mit nachfolgender Luteinisierung im Rahmen der ovariellen Stimulation zu verhindern. Nachteil der hypophysären Suppression ist die resultierende Lutealinsuffizienz, denn die hypophysäre LH-Sekretion bleibt bis zum Ende der Lutealphase blockiert und führt dadurch zur vorzeitigen Luteolyse. Der Einsatz von Dydrogesteron bei der assistierten Reproduktion (ART)

zeigt einen deutlichen Benefit im reproduktiven Outcome. Ashalatha et al. konnten in der neuesten Publikation – Fertility and Sterility, Mai 2011 – dieses Ergebnis an einem Patientenkollektiv von 1373 IVF-Patienten bestätigen. In dieser Publikation konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Dydrogesteron 10 mg 2× täglich genauso wirksam ist wie der Einsatz von einem Progesteron-Vaginalgel 90 mg 1× täglich und die vaginale Verabreichung von Progesteronkapseln 200 mg 3× täglich. Sowohl die Schwangerschaftsrate als auch die Abortusrate zeigte in diesen 3 Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Die Corpus-luteum-Insuffizienz ist keine eigene Erkrankung. Vielmehr handelt es sich um eine gestörte Funktion des Gelbkörpers im Rahmen vielfältiger Ursachen. So können beispielsweise eine Hyperprolaktinämie, eine Hyperandrogenämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie eine primäre oder sekundäre (hypothalamische) Ovarialinsuffizienz der Corpus-luteum-Insuffizienz zugrunde liegen. Aber auch anovulatorische Zyklen einige Monate nach der ersten Regelblutung (Menarche) oder einige Jahre vor der letzten Regelblutung (Menopause) sowie ein polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) können eine unzureichende Progesteronproduktion aufgrund einer Corpus-luteum-Insuffizienz bei gleichzeitig normalen oder erhöhten Östrogenspiegeln verursachen. Bei der rein durch Progesteronmangel bedingten Corpus-luteum-Insuffizienz liegt der Defekt primär in der Corpus-luteum-Phase.

#### **Zusammenfassung**

Dydrogesteron wird seit 1960 europaweit in der kausalen und symptomatischen Therapie bei einem breiten Spektrum häufiger gynäkologischer Erkrankungen erfolgreich zum Wohle der Patientinnen eingesetzt. Dydrogesteron ist ein oral wirksames, reines Gestagen ohne östrogene, androgene oder anabole Partialwirkungen. Sein Wirkspektrum entspricht weitgehend dem des Progesterons. Dy-

drogesteron besitzt gegenüber anderen Gestagenen eine Reihe von Vorteilen; es hat keinen nachteiligen Einfluss auf das sekretorisch transformierte Endometrium, keinen thermogenetischen Effekt, keine hemmende Wirkung auf die Gonadotropine und es beeinträchtigt nicht die Sekretionsleistung des Corpus luteum. Zwischen Mai 2009 und April 2010 wurden weltweit ca. 4 Millionen Frauen mit Dydrogesteron behandelt. In diesem Zeitraum wurden 52 unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Das entspricht einer Nebenwirkungsrate von 0,0013 %.

Aus diesen Daten kann folgende Therapieempfehlung abgeleitet werden:

#### **Tempoanomalie**

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

#### **Prämenopausale Zykluskontrolle**

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

#### **Corpus-luteum-Insuffizienz**

2–3 × täglich bis zur 12. SSW

#### **Prämenstruelles Syndrom**

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

#### **Dysmenorrhoe**

1–2 × täglich während der letzten beiden Zykluswochen

#### **Endometriose**

2–3 × täglich von Tag 5–25 des Zyklus oder durchgehend für 3–6 Zyklen

#### **HRT in Kombination mit Östrogenen**

1–2 × täglich über 2 Wochen des Therapiezyklus

#### **Literatur:**

beim Verfasser

#### **Weitere Informationen:**

Univ.-Prof. Dr. Michael Sator  
Fertilitätszentrum Döbling  
A-1190 Wien

Heiligenstädter Straße 57–63  
E-Mail: michael.sator@pkd.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)