

Medrogeston

Synonym:

6,17-Dimethyl-4,6-pregnadien-3,20-dion

Handelspräparate:

Solvay Arzneimittel:

Prothil

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Medrogeston ist ein Progesteronderivat. Es übt bei oraler Gabe eine ausgeprägte gestagene Wirkung aus, die derjenigen des Progesteron weitgehend entspricht. Medrogeston besitzt im Tierversuch und beim Menschen weder androgene und anabole noch estrogene oder corticoide Wirkungen. Antiestrogene Eigenschaften sind wie beim Progesteron vorhanden.

Medrogeston überführt ein ausreichend proliferiertes Endometrium in den zur Therapie empfohlenen Dosen von 5 mg täglich innerhalb 10-14 Tagen in das Sekretionsstadium. Es verhindert oder beseitigt eine Endometriumhyperplasie. Bei vorher proliferiertem Endometrium oder nach einer Estrogen-Gestagen-Sequenzbehandlung kommt es zwei bis fünf Tage nach Absetzen des Medrogeston zur Entzugsblutung.

Medrogeston reduziert die spontane Uterus- und Tubenmotilität. Es vermindert die Menge des Zervixschleims und setzt seine Viskosität herab, so dass die Spermienaszension behindert wird.

Am Epithel der Vagina zeigt Medrogeston die typischen Gestagenwirkungen mit Bildung von zyanophilen, in Haufen liegenden großzelligen Oberflächenepithelien im Abstrich. Medrogeston löst den gleichen theromogenen Effekt aus wie das Progesteron.

Die hemmende Wirkung des Medrogeston auf die FSH- und LH-Spiegel im Blutplasma ist gering. Eine die Ovulation oder die Corpus luteum-Funktion hemmende Wirkung tritt dementsprechend nur bei Verabfolgung höherer Dosen, etwa ab 25 mg/Tag ein.

Eine Beeinflussung der Nebennierenrinden- oder der Schilddrüsenfunktion ist nicht nachweisbar.

Medrogeston hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Blutbildung, die Blutglukose und die Stoffwechselreaktionen in der Leber. Die LDL- und die HDL-Fraktionen der Lipoproteine, die Triglyceride, der Blutdruck, der Wasserhaushalt und die Hämostase bleiben unbeeinflusst.

Stoffwechselverhalten:

Medrogeston wird im Darm rasch und vollständig resorbiert. Etwa $2,8 \pm 0,9$ Stunden nach oraler Einnahme von 5 mg oder 25 mg Medrogeston werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Sie liegen bei einmaliger Gabe von 5 mg bei $11,4 \pm 4,1$ ng/ml. Die Halbwertszeit der Verteilungsphase nach einer einmaligen Gabe von oralem Medrogeston liegt bei 8 ± 2 Stunden, die der Eliminationsphase bei 39 ± 18 Stunden.

Medrogeston wird nicht an SHBG oder CBG, sondern an Albumin gebunden. Es wird in Form mono- und dihydroxylierter Metabolite, ausschließlich als Glukuronsäurekonjugat ausgeschieden.

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an der Maus, Ratte und am Hund durchgeführt. Als LD₅₀ wurde nach oraler Gabe ermittelt:

Maus: 2370 ± 143 mg/kg; Ratte: >3000 mg/kg; Hund: 500 mg/kg

Untersuchungen zur subakuten/chronischen Toxizität wurden an Ratten, Hunden und Rhesusaffen durchgeführt.

Bei Ratten wurden nach oraler Applikation von bis zu 100 mg/kg über 8 Wochen bzw. 10 mg/kg über 30 Wochen lediglich die zu erwartenden typischen gestagenen Effekte beobachtet (z.B. Abnahme des Uterus- und Ovarien- oder Prostatagewichtes). Bei Hunden, denen ebenfalls 10 mg/kg über 24 Monate oral verabreicht wurden, konnten wiederum nur typische übersteigerte gestagene Wirkungen beobachtet werden.

An Rhesusaffen (121 Wochen bis zu 5 mg/kg) wurden, mit Ausnahme eines reduzierten Prostatagewichtes, keinerlei Nebenwirkungen beobachtet.

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

Bei reproduktions-toxikologischen Prüfungen am Kaninchen wurden nach 3 und 30 mg/kg Deformationen am Skelett beobachtet (nach Gabe von 1 mg/kg keine Veränderungen).

An männlichen Ratten wurden in Prüfungen zur potentiellen antiandrogenen Wirkung nach Applikation von 200 mg/kg erste Wirkungen beobachtet. Diese Dosis entspricht dem 2500fachen der therapeutischen Dosis.

Indikationen

Primäre und sekundäre Amenorrhoe
Hypermenorrhoe, Meno-Metrorrhagien
Oligo- und Polymenorrhoe

Falls Estrogenmangel besteht, mit Estrogenezusatz

Kontraindikationen:

Absolut:

Intrahepatische Cholestase (auch in der Vorgeschichte), ungeklärte vaginale Blutungen, akute und chronische progrediente Lebererkrankungen, vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren.

Relativ:

Idiopathischer Schwangerschaftsikerus, Schwangerschaftspruritus und Herpes gestationis in der Vorgeschichte.

Toxizität:

Bei Überdosierung sind keine besonderen Maßnahmen erforderlich. Wenn Kinder versehentlich Medrogeston eingenommen haben, ist nicht mit bedenklichen Intoxikationserscheinungen zu rechnen.

Nebenwirkungen:

Selten wurden beschrieben:

Appetitlosigkeit, Magendruck, Übelkeit, Brechreiz, nervöse Unruhe, Kopfschmerzen, Migräne (mit Sehstörungen), Schwindel, Müdigkeit, Libidoverlust, depressive Verstimmung, Gewichtszunahme, Krampfaderbeschwerden.

Literatur:

ACHTERT, G., MAGDA, S., ROHTE, O : Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten über das Präparat Prothil Ayerst 0001, 1985

AHMANN, D. A, HAHN, R. G., BISEL, H. F. : Disseminated breast cancer: evaluation of hormonal therapy utilizing stilbestrol and medrogestone (AY-62022) single and in combination Cancer 30(1972) 651

ANTONIPILLAI, I., RAGNO, R. : In vitro effects of medrogestone and other antiandrogens on testosterone synthesis in human testis J. Steroid Biochem. 3(1974) 353 Abstract

AYERST International Inc.: History of Medrogestone AKJ-62:22

AYERST 01243, Report Nr.66-2: Metabolic fate of Ay-52022

AYERST Report 1984 Klinik. -00035-00036

AYERST International Product Circular, 1984 0029 Medrogestone

AYERST Clinical Report Nr. 6. Oct.1966. New oral progestin: 6,17a-dimethyl-6-dehydroprogesterone =Medrogeston. Human Pharmacology Ayerst 00577

AYERST 01139 Medrogestone, Experimental and biological studies

- AYERST 00241 REINHARD, H.-J.: Biometrisches Gutachten, Leberstatus Medrogeston
- BULLOCK, L. P., GUPTA, C., BARDIAN, C. W.: A mechanism of antiandrogenic action of Medrogestone Internat. J. Andrology 1 (1987) 32
- CARTER, W. C., FAUCHER, G. L., GREENBLATT, R. B.: Evaluation of a new progestational agent, 6,17a-dimethyl-6-dehydroprogesterone Am. J. Obstet. Gynecol. 89 (1964) 635
- CORRAL, F. del, ARTUZ, A., SALCEDO, C.A.: Clinical use of a new oral progesterone, 6,17a-dimethyl-6-dehydroprogesterone Ayerst 00050
- DEPPE, G.: Chemotherapeutic treatment of endometrial carcinoma Clin. Obstet. Gynecol. 25 (1982) 93
- FOURNIER, D. von: Gestagentherapie mit Medrogeston Geburtsh. Frauenheilk. 41 (1981) 260
- FOURNIER, D. von, KUBLI, F., BAUER, M., MEHRINGER, R.: Behandlung der Mastopathie Gynäkol. Praxis 3 (1979) 511
- GILBERT, C. R. A., GOLDZIEHER, Z. W.: Colprone, a new progestin, in treatment of endometriosis J. Abdom. Surg. 11 (1969) 61
- Gebrauchsinformation Kali Chemie Prothil
- GIVNER, M.I., DVORNIK, F.D.: Inhibition of testosterone biosynthesis by medrogestone *Experientia* 28 (1972) 1105
- GIVNER, M. L., JAGARINEC: Inhibition of prostatic dihydrotestosterone formation by medrogestone J. Steroid Biochemistry 5 (1972) 352 Abstract
- GOLDZIEHER, J. W., MAQUEO, M., RICAUS, L., AQUILAR, J. A., CANALES, E.: Treatment with progestins Am. J. Obstet. Gynecol. 96(2966) 1078
- HINDERER, H.: Gestagentherapie beim Mammakarzinom. Oberrhein Tagung Geburtsh. Gynäkol. 1975 Vortrag. Zit. Gebrauchsinformation Prothil
- KAISER, R.: Hormonale Behandlung von Genital- und Mammatumoren bei der Frau. G.Thieme Verlag 1978
- Kali Chemie 1994 Zusammenfassung: Antiandrogene Wirkung, Teratogenität, Pharmakokinetik
- MALKASIAN, G. D., DECKER, D. G., JORGENSEN, E. O., WEBB, M. J.: Evaluation of 6,17a-dimethyl-6-dehydroprogesterone for a treatment of recurrent and metastatic gynecologic malignancy Am. J. Obstet Gynecol. 118(1974) 461
- MARTINDALE, E.: The Extra Pharmacopoeia 27 th Edition 1977, pp 1402-1404
- MICKAL, A., JEANSONNE, W. O., BEGNEAUD, W.: Effect of Hormone therapy on dysfunctional bleeding. J. Louisiana State Med. Soc. 118(1966) 138
- PODRATZ, K. C., O'BRIAN, P. C., MALKASIAN, G. D., DECKER, D. C., JEFFERIES, J. A., EDMONSON, J. H.: Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma Obstet. Gynecol. 66 (1985) 106
- REVESZ, G., CHAPPEL, C.I.: Biological activity of redrogestone, a new orally active progestin J. Reprod. Fertil. 12(1966) 473
- RINDT, R.E.: Hormonale Alternativbehandlungen bei Mastopathie und Mastodynie. Münch.-Med. Wschr. 122(1980) 973
- ROZIER, J. C., UNDERWOOD, P.A.: Use of progestational agents in endometrial adenocarcinoma Obstet. Gynecol. 44(1974) 60
- SCHINDLER, A. E.: Gestagenbehandlung der Mastopathie Ärztl. Praxis 29(1977) 973
- SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Gestagenbehandlung des Endometriums- und Mammakarzinoms Tag. Mittelrhein. Ges. Gynäkol. Geburtsh. 1971 und Ref. Internat. Gynäkologen-Kongreß Moskau 1973
- SCHÖNING, G.: Beurteilung reproduktionstoxikologischer Wirkungen von Medrogeston. Kali Chemie 1993
- SCHULZ, K. D.: Gestagene beim Mammakarzinom Fortschr. Med. 98 (1980) 1359
- SITRUK WARE, R., ATHEA, N., YANEA, H., MAUVAIS-JARVIS, P.: Medrogestone among the progestational agents *Gazette Medic.* 91 (1984) 94
- SUFRIN, G., COFFEY, D.S.: Differences in the mechanism of action of medrogestone and cyproterone acetate *Investigative Urology* 13 (1975) 1
- TEICHMANN, A. T., WIELAND, H., CREMER, P., HINNEY, B., KUHN, W., SEIDEL, D.: Wirkung von Gestagenen auf die Lipide Maturitas 7(1985) 343
- TRAMS, G.: Gestagentherapie des Mammakarzinoms *Dtsch. Med. Wschr.* 103(1978) 574
- WAMBACH, G., HIGGINS, J.R., KEM, D. C., KAUFMANN, E.W.: Interaction of synthetic progestagens with mineralocorticoid receptors *Acta endocrinologica* 92 (1979) 560
- WATERMAN, E. A., BENSON, R. C.: Hedrogestone therapy in advanced endometrial adenocarcinoma Obstet. Gynecol. 30(1967) 626