© 2015 Journal of Medical Drug Reviews. All rights reserved.
J Med Drug Rev 2015;5:1–31

Gynäkologische Anwendungen von Dienogest alleine und in Kombination mit Östrogenen

V. Bartsch

Mit Kommentar von
Prof. Dr. med. Thomas Römer
Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal

ZUSAMMENFASSUNG

Dienogest ist ein hybrides synthetisches Gestagen, das Gemeinsamkeiten mit den 19-Nortestosteron- und Progesteronderivaten aufweist, aber auch durch vorteilhafte substanzspezifische pharmakologische Besonderheiten gekennzeichnet ist. Dazu gehören u.a. eine hohe orale Bioverfügbarkeit, starke Wirksamkeit am Endometrium, fehlende östrogene und androgene Effekte, aber eine deutliche antiandrogene Wirkungskomponente. Aufgrund seiner zuverlässigen ovulationshemmenden Wirkung ist Dienogest Bestandteil oraler Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol (Valette®, Maxim®) oder in einem dynamisch dosierten 4-Phasen-Präparat in Kombination mit Estradiolvalerat (Qlaira®). Aufgrund des speziellen Wirkprofils von Dienogest können Valette® bzw. Maxim® auch zur Behandlung mittelschwerer Formen von Akne eingesetzt werden, während sich Qlaira® in besonderem Maße auch als Kontrazeptivum bei Frauen mit Hypermenorrhoe eignet. In einer Dosierung von 2 mg in Kombination mit Estradiolvalerat 1 oder 2 mg pro Tag (Lafamme® 1/2 mg bzw. 2/2 mg) hat sich Dienogest in der kontinuierlichen Hormonersatztherapie bei Frauen in der Postmenopause bewährt; unter der Behandlung bessern sich rasch die klimakterischen Beschwerden, insbesondere Stimmung, Schlaf und geistige Leistungsfähigkeit werden günstig beeinflusst. Als Einzelsubstanz (Visanne®) wird Dienogest in der Behandlung der Endometriose eingesetzt. Es hat sich dabei dem GnRH-Analogon Leuprorelinacetat hinsichtlich Schmerzreduktion als gleichwertig erwiesen, bei allerdings besserer Verträglichkeit. Die für Endometriose typischen Unterleibsschmerzen gingen schnell zurück und laparoskopisch wurde eine deutliche Regression der Endometrioseherde festgestellt.

Schlüsselwörter: Akne · Dienogest · Endometriose · Estradiol · Estradiolvalerat · Ethinylestradiol · Hormonersatztherapie · Hypermenorrhoe · Kontrazeption · Kontrazeptiva · Lafamme · Maxim · Qlaira · Valette · Verhütung · Visanne

Inhalt

1. Einleitung 2

2. Pharmakologie von Dienogest 2
2.1 Chemie 2
2.2 Pharmakokinetik 3
2.3 Pharmakodynamik 4
2.3.1 Endokrinologische Wirkungen 4
2.3.2 Aktivität am Endometrium 5
2.3.3 Sonstige Wirkungen 5

3. Ethinylestradiol und Dienogest (Valette®/Maxim®) 6
3.1 Anwendung als Kontrazeptivum 6
3.1.1 Methodik der klinischen Studien 6
3.1.2 Kontrazeptive Wirksamkeit 7
3.1.3 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit 7
3.1.4 Zyklus- und Blutungskontrolle 8
3.1.5 Einfluss auf Laborwerte, Gerinnungssystem und Blutdruck 10
3.1.6 Rückkehr der Fertilität nach Valette® 11
3.2 Anwendung bei Frauen mit Akne 11

4. Estradiolvalerat und Dienogest (Qlaira®) 12
4.1 Anwendung als Kontrazeptivum 12
4.1.1 Wirksamkeit 12
4.1.2 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit 13
4.1.3 Einfluss auf Stoffwechsel- und Gerinnungsparameter 15
4.1.4 Zyklus- und Blutungskontrolle 16
4.2 Anwendung als Kontrazeptivum bei starken Menstruationsblutungen 17
4.2.1 Wirksamkeit bei Hypermenorrhoe 17
4.2.2 Nutzen für Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten 19

5. Hormonersatztherapie mit Estradiolvalerat und Dienogest (Lafamme®) 20
5.1 Wirksamkeit bei klimakterischen Beschwerden 21
5.1.1 Einfluss auf Hitzewallungen 21
5.1.2 Einfluss auf Schlafstörungen 21
5.1.3 Antidepressive Wirkung 21
5.1.4 Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit 22
5.2 Blutungsfreiheit 23
5.3 Einfluss auf Körpergewicht und Stoffwechselparameter 23
5.4 Anwendungssicherheit 23
5.4.1 Endometrialer Schutz 23
5.4.2 Verträglichkeit 23

6. Therapie der Endometriose mit Dienogest (Visanne®) 24
6.1 Klinische Wirksamkeit 25
6.1.1 Dosisfindungsstudie 25
6.1.2 Schmerzlinderung 26
6.1.3 Reduktion endometriotischer Läsionen 26
6.2 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit 26

Expertenkommentar 28

Literatur 29

1. Einleitung

Das Progesteron als Hauptvertreter der natürlichen Gestagene (Gelbkörper-/Corpusluteum-Hormone) bereitet durch seine Effekte an den weiblichen Fortpflanzungsorganen während der zweiten Phase des Menstruationszyklus den Organismus auf die Schwangerschaft vor, schafft wichtige Voraussetzungen für Konzeption und Nidation und ist im weiteren Verlauf für den Schutz einer eingetretenen Gravidität verantwortlich. Synthetische Analoga des Progesterons, die auch als Gestagene bezeichnet werden, kommen in Kombination mit einem Östrogen als hormonale Kontrazeptiva, bei Akne bzw. Hypermenorrhoe, für die Hormonersatztherapie bei Frauen nach der Menopause sowie als Einzelwirkstoffe, z.B. zur Behandlung der Endometriose, zum Einsatz. Die antikonzeptionelle Wirkung der hormonalen Kombinationspräparate beruht primär auf der ovulationshemmenden Wirkung der Gestagenkomponente; diese wird ergänzt durch die Hemmwirkung des Östrogens auf FSH-Ausschüttung und Follikelwachstum sowie Gestageneffekte auf Zervixsekret (Viskositätssteigerung), Endometrium (Atrophie und deziduale Stromaveränderung) und Tubenmotilität. Gegenstand der vorliegenden Übersichtsarbeit ist das synthetische Gestagen Dienogest in seinen verschiedenen Wirkstoffkombinationen und Indikationen. Dienogest unterscheidet sich in seinen Eigenschaften deutlich von anderen Gestagenen. Hervorzuheben sind insbesondere die Diskrepanz zwischen seiner milden Wirkung auf den Gesamtorganismus und seiner starken Wirkung am Endometrium sowie der antiandrogene Partialeffekt. Dienogest wird als Gestagenkomponente oraler Kontrazeptiva in einer Dosierung von 2 mg/Tag (in Kombination mit 30 μg/Tag Ethinylestradiol) bzw. maximal 3 mg/Tag (in Kombination mit 1-3 mg/Tag Estradiolvalerat) und in der Hormonersatztherapie in einer Dosierung von 2 mg/Tag (in Kombination mit 1 oder 2 mg/Tag Estradiolvalerat) eingesetzt. In gleicher Dosierung von 2 mg/Tag ist Dienogest als Einzelwirkstoff für die Behandlung der Endometriose zugelassen.

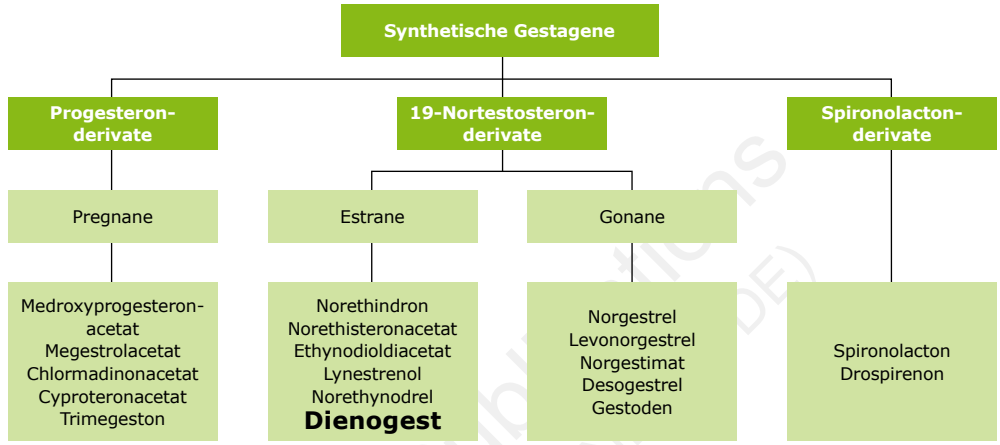


Abbildung 1. Chemische Klassifikation der synthetischen Gestagene (modifiziert nach Ruan et al., 2012)

2. Pharmakologie von Dienogest

2.1 Chemie

Synthetische Gestagene werden nach ihrer chemischen Struktur in C-21-Verbindungen (Progesteronderivate, Pregnane) mit einem Gerüst aus 21 Kohlenstoffatomen – hierzu gehört auch das natürliche Progesteron – und in Abkömmlinge der C-19-Verbindung 19-Nortestosteron eingeteilt; zu letzteren zählen die Estrane mit einer Methylgruppe in Position C-13 und die Gonane mit einer Ethylgruppe am C-13. Eine weitere Gestagengruppe stellen die Spirolactonderivate dar (Abbildung 1). Gemäß dieser Klassifikation ist Dienogest ein Estran und 19-Nortestosteronderivat; allerdings enthält es nicht wie die anderen 19-Nortestosteroderivate am C-17α eine Ethinylgruppe, sondern eine Cyanomethylgruppe (Abbildung 2). Letztere ist deutlich weniger reaktiv als die Ethinylgruppe, d.h. sie hemmt oder inaktiviert die metabolisierenden Leberenzyme nicht (Guengerich, 1990; Böcker & Kleingeist, 1995). Ein weiteres chemisches Alleinstellungsmerkmal von Dienogest ist die Doppelbindung im Steroidring B; das hieraus resultierende System konjugierter Doppelbindungen in den Steroidringen A und B ist für die hohe Affinität von Dienogest an den Progesteronrezeptoren verantwortlich. Damit besitzt Dienogest Wirkeigenschaften sowohl eines 19-Nortestosterons als auch eines Progesteronderivats.

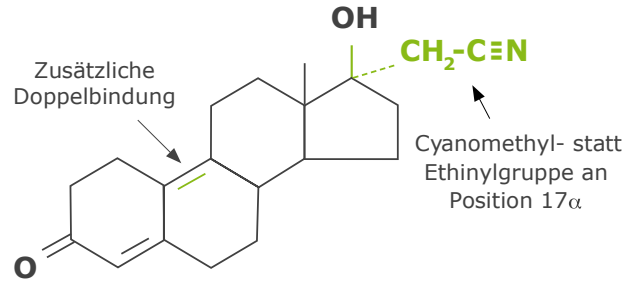


Abbildung 2. Chemische Struktur von Dienogest

© Copyright Peer-Review Publications (www.jmdrev.com) (CC BY-NC-ND DE)

Tabelle 1. Pharmakokinetik von Dienogest
(modifiziert nach Ruan et al., 2012)

Parameter	Eigenschaft
Resorption	Schnell und nahezu vollständig; Bioverfügbarkeit 90%
Verteilung	10% freies Dienogest, 90% unspezifisch und schwach gebunden an Albumin; keine Bindung an SHBG und CBG
Metabolismus	Hydroxylierung und Konjugation; Metaboliten praktisch inaktiv. Wegen der schnellen Elimination der Metaboliten überwiegt im Plasma unverändertes Dienogest
Elimination	Renal mit einer Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma von ca. 10 Stunden
Steady State	Wird unabhängig vom SHBG-Spiegel nach 2-3 Tagen erreicht. Keine relevante Kumulation

Abkürzungen: SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin, CBG = Corticosteroid-bindendes Globulin

2.2 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dienogest nach dem ADME-Schema (engl. für „absorption, distribution, metabolism, excretion") sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Wie andere 19-Nortestosteronderivate – und im Gegensatz zu manchen Progesteronderivaten – besitzt Dienogest eine hohe orale Bioverfügbarkeit von über 90 %. Auch hinsichtlich der Verteilungsparameter C_{max} (Maximalkonzentration im Plasma) und t_{max} (Zeit bis zum Erreichen von C_{max}) ähnelt Dienogest den anderen 19-Nortestosteronderivaten, während das große Verteilungsvolumen eher den Gestagenen der Progesteronlinie entspricht. Da die gestagen wirksamen Dosen von Dienogest nach oraler und subkutaner Verabreichung vergleichbar sind, ist ein relevanter hepatischer First-Pass-Effekt praktisch auszuschließen (Oettel et al., 1993).

Die Cyanomethylgruppe im Dienogestmolekül hat zur Folge, dass der Wirkstoff im Gegensatz zu den Gestagenen, die einen Ethinylsubstituenten am C-17α besitzen, das spezifische mitochondriale P450-Enzymsystem in den Lebermitochondrien nicht nennenswert beeinflusst (Böcker & Kleingeist, 1995). Dies hat Dienogest mit Estradiol gemeinsam (Mueck et al., 2000), sodass Kombinationspräparate mit diesen beiden hormonellen Wirkstoffen ebenfalls Cytochrom P450 weder induzieren noch hemmen (Ruan et al., 2012).

Die Pharmakokinetik von Dienogest ist zwischen 1 und 8 mg/Tag linear dosisabhängig. Die Serumkonzentrationen liegen bereits nach der ersten oralen Dosis von 2 mg über die Dauer von 24 Stunden über der Minimalkonzentration von 4,0 ng/ml, die für eine Ovulationshemmung erforderlich ist (Oettel et al., 1999a). Steady-State-Konzentrationen im Plasma werden innerhalb von nur 2–3 Tagen erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit von Dienogest ist wie bei den anderen 19-Nortestosteronderivaten relativ kurz; sie liegt zwischen 8 und 10 Stunden bei jungen Frauen im reproduktiven Alter und zwischen 11 und 12 Stunden bei postmenopausalen Frauen (Oettel et al., 1999a). Eine Kumulation des Wirkstoffs ist daher nicht zu erwarten. Dies liegt auch an der fehlenden Affinität zum Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG), worin sich Dienogest von anderen Gestagenen unterscheidet, bei denen eine Kumulation infolge der starken Bindungsaffinität zu SHBG möglich ist. Ein praktischer Vorteil der fehlenden SHBG-Affinität von Dienogest liegt auch darin, dass der Wirkstoff kein Testosteron aus dessen Proteinbindung freisetzt; dies trägt mit dazu bei, dass Dienogest im Gegensatz zu anderen Gestagenen keine androgenen Eigenschaften besitzt (Oettel et al., 1999a).

Die Metabolisierung von Dienogest erfolgt vor allem über das CYP3A4-System in der Darmschleimhaut und der Leber durch Reduktion der Ketongruppe, über verschiedene Hydroxylierungsreaktionen und die Elimination der Cyanomethylgruppe (Oettel et al., 1995b; Lippert & Mueck, 1995; Zimmermann et al., 2000a). Wenngleich Dienogest also selbst keine relevante enzyminduzierende oder -hemmende Wirkung besitzt, können doch andere CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren Auswirkungen auf den Dienogeststoffwechsel haben. Die verschiedenen Metaboliten von Dienogest zeigen eine zumeist deutlich geringere Affinität zu den Progesteronrezeptoren als die Muttersubstanz und werden schnell – innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung – renal eliminiert, während

Tabelle 2. Pharmakokinetik verschiedener 19-Nortestosteronderivate (nach Oettel et al., 1999a)

	Norethisteron	Levonorgestrel	3-Ketodesogestrel	Gestoden	**Dienogest**
Eliminationshalbwertszeit, h	7,6	14,8	11,2	11,2	9,1
Verteilungsvolumen, l	240	120	110	32	46
Plasmaproteinbindung, %					
Albumin	61,0	50,0	63,5	24,1	91,0
SHBG	35,5	47,5	32,0	75,3	0
Frei, ungebunden	3,5	2,5	4,5	0,6	9,0

Abkürzungen: SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin

© Copyright Reprint Exclusively for personal use (CME)

Fact Box PHARMAKOKINETIK

- Hohe Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme.
- Lineare Pharmakokinetik bei täglicher Einnahme.
- Kurze Plasmahalbwertszeit und damit gute Steuerbarkeit der Therapie und geringes Kumulationsrisiko.
- Nach Einzeldosen von 2 mg zuverlässig hohe Serumkonzentrationen über 24 Stunden oberhalb der erforderlichen Wirkspiegel für eine Ovulationshemmung.
- Kein nennenswerter First-Pass-Effekt in der Leber.
- Elimination primär über die Niere.
- Keine Bindung an spezifische Transportproteine für endogene Steroide (SHBG, CBG).
- Hohe Konzentrationen des ungebundenen Wirkstoffs im Blut.
- Die Metaboliten sind endokrinologisch praktisch unwirksam.

unverändertes Dienogest offenbar renal rückresorbiert wird; letzteres stellt daher den überwiegenden Anteil des Wirkstoffs im Plasma.

In **Tabelle 2** sind Eliminationshalbwertszeit, Verteilungsvolumen und Plasmabindungsraten von Dienogest denen anderer 19-Nortestosteronderivate gegenübergestellt.

2.3. Pharmakodynamik

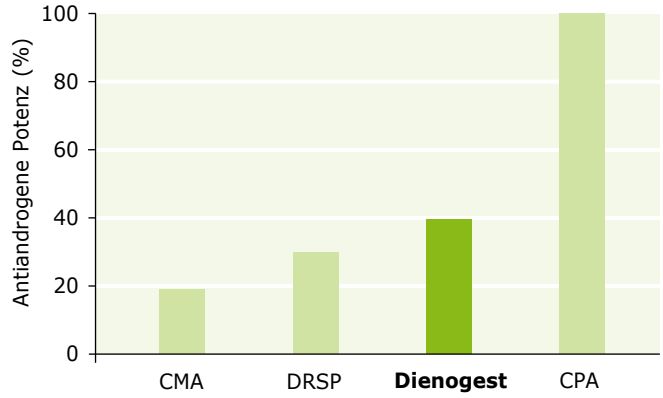
2.3.1 Endokrinologische Wirkungen

Tabelle 3 zeigt die Rezeptorspezifität verschiedener Gestagene und die Sonderstellung von Dienogest. Dienogest bindet in vitro hochselektiv an Progesteronrezeptoren im menschlichen Uterusgewebe, wenngleich mit eher moderater Bindungsaffinität (Oettel et al., 1995a; Juchem et al., 1995). Im Clauberg-McPhail-Test an jungen Kaninchen, mit dem die sekretorische Transformation östrogenstimulierten Endometriums gemessen wird, zeigte Dienogest eine hohe gestagene Aktivität (Oettel et al., 1995b; Stölzner et al., 1983; Oettel & Kurischko, 1980). Im Kaufmann-Test an postmenopausalen Frauen war unter Behandlung mit 50 μg/Tag Ethinylestradiol eine orale Dienogestdosis von 0,45 mg/Tag entsprechend ca. 6 mg pro Zyklus erforderlich, um eine vollständige sekretorische Transformation des Endometriums herbeizuführen (Böhm et al., 1985).

Die Tatsache, dass Dienogest trotz seiner relativ geringen Bindungsaffinität an Progesteronrezeptoren in vivo eine starke gestagene Wirkung am Endometrium besitzt, lässt sich durch seine günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften mit hoher Bioverfügbarkeit und dem im Vergleich zu anderen Gestagenen deutlich höheren Anteil an freiem, biologisch aktiven Wirkstoff im Blut erklären.

Die Bindung von Dienogest an Östrogen- und Androgenrezeptoren ist vernachlässigbar gering. Entsprechend hat Dienogest beim Menschen in klinisch relevanten Dosen keine direkte östrogene und androgene Aktivität. Die fehlende extragenitale antiöstrogene Partialwirkung hat den Vorteil, dass positive Östrogeneffekte, z. B. auf den Schlaf, die Psyche, die geistige Leistungsfähigkeit und die Gefäße, nicht antagonisiert werden. So konnte etwa die fehlende vasokonstriktive Wirkung von Dienogest sowohl in vitro anhand des kalziumantagonistischen Effekts (Mueck et al., 1995) als auch im Rahmen klinischer Studien (Mueck et al., 2001) nachgewiesen werden.

Wie Rezeptorbindungsstudien ergaben, besitzt Dienogest ähnlich wie Cyproteronacetat neben einer starken gestagenen auch eine ausgeprägte antiandrogene Wirkung (Sasagawa et al., 2008a). Im Hershberger-Test, einem In-vivo-Modell an infantilen, mit Testosteron behandelten kastrierten Ratten, betrug die antiandrogene Wirkstärke von Dienogest ca. 40 % der von Cyproteronacetat (Stölzner et al., 1985; Oettel et al., 2001) **(Abbildung 3)**.



Abkürzungen: CMA = Chlormadinonacetat, CPA = Cyproteronacetat, DRSP = Drospirenon

Abbildung 3. Relative antiandrogene Wirkstärke verschiedener Gestagene im Hershberger-Test (Stölzner et al., 1985; Oettel et al., 2001)

© Copyright Reprint Publication
Non-commercial use only (CC BY-NC-ND)

Tabelle 3. Rezeptorselektivität verschiedener Gestagene (nach Oettel et al., 1999a)

Gestagen	Rezeptor				
	Progesteron	Östrogen	Glukokortikoid	Mineralokortikoid	Androgen
Progesteron	+	-	+	+	-
Gestoden	+	-	+	+	+
3-Ketodesogestrel*	+	-	+	-	+
Levonorgestrel	+	-	+	+	+
Drospirenon	+	-	-	++	-
Dienogest	+	-	-	-	-

*3-Ketodesogestrel (Etonogestrel) ist die Wirkform von Desogestrel.
- Kein oder geringer Effekt, + deutlicher Effekt, ++ starker Effekt

Tabelle 4. Endokrine Partialwirkungen verschiedener Gestagene (nach Oettel et al., 1999a)

Gestagen	Östrogene Wirkung	Antiöstrogene Wirkung	Androgene Wirkung	Antiandrogene Wirkung
Progesteron	-	+	-	-
Chlormadinonacetat	-	+	-	+
Cyproteronacetat	-	(+)	-	++
Norethisteronacetat	+	+	+	-
Levonorgestrel	-	++	+	-
Desogestrel	-	+	-	-
Gestoden	-	+	+	-
Dienogest	-	-	-	+/++

- Kein oder geringer Effekt, + deutlicher Effekt, ++ starker Effekt

In einer Dosisfindungsstudie betrug die ovulationshemmende Minimaldosis von oralem Dienogest bei menstruierenden Frauen 1 mg/Tag (Oettel et al., 1995b; Moore et al., 1995). Die Ovulationshemmung erfolgt dabei nicht durch eine zentrale antigonadotrope Wirkung, d. h. eine Sekretionshemmung von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH), sondern in erster Linie über periphere Mechanismen (Oettel et al., 1995b; Moore et al., 1995), d. h. über die Hemmung des präovulatorischen ovariellen 17ß-Estradiol-Anstiegs. Auf diese Weise kommt es nicht zu einer positiven Rückkopplung auf die Hypophyse, und die ovulatorischen FSH- und LH-Spitzen bleiben aus oder treten mit unregelmäßiger Verzögerung auf (Oettel et al., 1997).

Eine glukokortikoide und mineralokortikoide Wirkung von Dienogest ist ebenfalls nicht nachweisbar (Oettel et al., 1999; Sasagawa et al., 2008a); dies könnte ein klinischer Vorteil sein, denn In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass andere Gestagene mit glukokortikoidähnlicher Wirkung die prokoagulatorische Aktivität von Thrombin verstärken (Herkert et al., 2001; Oettel et al., 2001), was sich ungünstig auf das Thromboserisiko auswirken könnte.

Rezeptorselektivität und endokrine Partialwirkungen von Dienogest und verschiedenen anderen Gestagenen sind den **Tabellen 3** und **4** zu entnehmen.

2.3.2 Aktivität am Endometrium

Der wichtigste physiologische Effekt von natürlichem Progesteron am Endometrium besteht darin, die Schleimhaut vom Zustand der östrogenstimulierten Proliferation in den sekretorischen Zustand zu transformieren. Mit abnehmender Hormonsekretion im Zuge der Corpus-luteum-Rückbildung am Ende des ovariellen Zyklus kommt es zur menstruellen Blutung im Sinne einer Abbruchblutung. Bei langfristiger Einwirkung führen Gestagene dagegen zu einer Atrophie des Endometriums.

Wichtigster Grund für die Verwendung von Dienogest in allen seinen klinischen Anwendungsgebieten und vor allem bei der Behandlung der Endometriose ist seine äußerst starke gestagene Wirkung am Endometrium. Diese wurde in verschiedenen experimentellen Untersuchungen (Oettel et al., 1999b) und klinischen Studien zur endometrialen Sicherheit von Dienogest (Gräser et al., 2000a; Gräser et al., 2000b; Römer, 2009; Bitzer et al., 2011) dokumentiert. Die Bestimmung des Verhältnisses von ovulationshemmender Dosis (mg/Tag) zu endometrialer Transformationsdosis (mg/Zyklus) im Kaufmann-Test ergab für Dienogest den extrem hohen Wert von 17 (Oettel et al., 1999b) **(Abbildung 4)**.

Die endokrinologische Pharmakodynamik von Dienogest ist demnach gekennzeichnet durch seinen ausgeprägten peripheren Wirkungsschwerpunkt am Endometrium, ganz ähnlich dem natürlichen Progesteron.

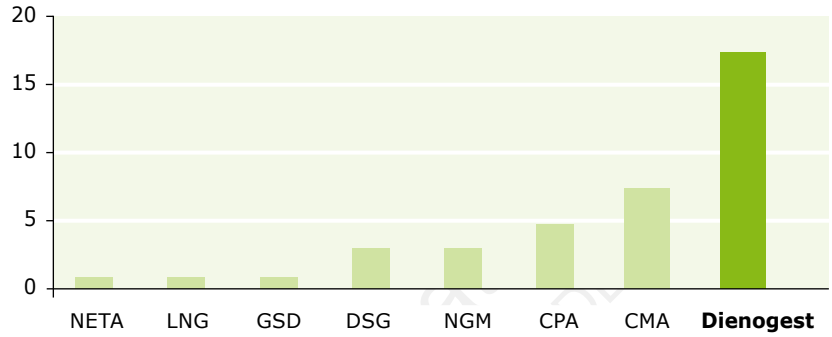
2.3.3 Sonstige Wirkungen

Dienogest zeigte in vitro und in vivo eine antiproliferative Wirkung (Oettel et al., 1995b). Im Gegensatz zu anderen Gestagenen hemmte Dienogest das östrogenabhängige Tumorwachstum von HEC-88nu-Zellen bei der Maus (Katsuki et al., 1997); diese aus einem menschlichen Endometriumkarzinom abgeleitete Zelllinie exprimiert Östrogen- aber keine Progesteronrezeptoren. Dienogest hemmte im Mausmodell auch das östrogenstimulierte Wachstum der Zelllinien Ishikawa (Endometriumkarzinom) und MCF-7 (Mammakarzinom), die beide sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren exprimieren (Katsuki et al., 1997).

Tierstudien deuten darauf hin, dass Dienogest eventuell auch über die unmittelbare Stimulation der Apoptose von Granulosazellen in den Ovarien zu einer Senkung der Estradiolwerte im Plasma beiträgt (Sasagawa et al., 2008b).

Die Gefäßneubildung (Angiogenese) ist wahrscheinlich für die Entstehung und Progression einer Endometriose essenziell. Von daher ist interessant, dass Dienogest auch eine antiangiogene Wirkung besitzt. Diese ließ sich sowohl an Hühner-Embryonalzellen im Chorion-Allantois-Membran-Test als auch an Maustumorzellen (S-180) im dorsalen Luftsacktest nachweisen (Nakamura et al., 1999). Weiterhin verfügt Dienogest über antiinflammatorische Eigenschaften. Es hemmte die Aromatase- und Cyclooxygenase-2-Expression sowie die Bildung von Prostaglandin E2 in Sphäroidkulturen humaner endometriotischer Stromazellen und endometrialer Epithelzellen (Yamanaka et al., 2012; Shimizu et al., 2011).

Dienogest hatte in Dosen von bis zu 20 mg/Tag über eine Behandlungsdauer von 24 Wochen bei Frauen mit Endometriose keine klinisch relevante Wirkung auf den Lipidstoffwechsel, Leberenzyme, das Gerinnungssystem und den Schilddrüsenstoffwechsel (Schindler, 2010).



Abkürzungen: CMA = Chlormadinonacetat, CPA = Cyproteronacetat, DSG = Desogestrel, GSD = Gestoden, LNG = Levonorgestrel, NETA = Norethisteronacetat, NGM = Norgestimat

Abbildung 4. Index der Endometriumwirksamkeit als Verhältnis von ovulationshemmender Dosis (mg/Tag) zu endometrialer Transformationsdosis (mg/14 Tage) im Kaufmann-Test für verschiedene Gestagene (nach Oettel et al., 1999a)

3. Ethinylestradiol und Dienogest (Valette®/Maxim®)

3.1 Anwendung als Kontrazeptivum

Die Kombination von 30 μg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest kam 1995 als Valette® auf den deutschen Markt und ist bis heute das hierzulande am meisten verkaufte orale Kontrazeptivum; inzwischen ist es auch als Generikum verfügbar, wobei nur Maxim® in Wirk- und Hilfsstoffen sowie Darreichungsform identisch zu Valette® ist. Maxim® hat heute Valette® in seiner Bedeutung abgelöst. Es handelt sich um ein niedrig dosiertes monophasisches Kombinationspräparat mit 21 überzogenen Tabletten pro Zyklus. Den 21 Einnahmetagen schließt sich eine 7-tägige Einnahmepause an.

Die Entwicklung von Ethinylestradiol/Dienogest war das Resultat intensiver Bemühungen der Pharmaforschung Anfang der 1990er Jahre, die Verträglichkeit oraler Kontrazeptiva weiter zu verbessern. Dienogest besitzt nicht nur eine deutliche ovulationshemmende Wirkung, sondern im Gegensatz zu vielen anderen Gestagenen auch eine antiandrogene Partialwirkung.

Fact Box PHARMAKODYNAMIK

- Äußerst starke gestagene Wirkung am Endometrium.
- Die ovulationshemmende Minimaldosis von oralem Dienogest beträgt bei menstruierenden Frauen 1 mg/Tag.
- Keine nennenswerte östrogene und androgene Wirkung und extragenital keine nennenswerte antiöstrogene Partialwirkung.
- In-vivo keine nennenswerte glukokortikoide und mineralokortikoide Wirkung.
- Deutliche antiandrogene Wirkungskomponente.
- Antiproliferative, antiangiogenetische und antiinflammatorische Eigenschaften.

Dies macht Ethinylestradiol/Dienogest zu einem sehr zuverlässigen oralen Kontrazeptivum, das Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel kaum beeinflusst und zudem auch ein wirksames Therapeutikum für Frauen mit mittelschwerer Akne darstellt.

Die kontrazeptive Wirkung von Ethinylestradiol/Dienogest beruht auf verschiedenen Mechanismen, wobei allerdings der ovulationshemmende Effekt von Dienogest im Vordergrund steht. Mit 2 mg liegt die orale Tagesdosis von Dienogest in diesem Kombinationspräparat um das Doppelte über der minimalen ovulationshemmenden Dosis von 1 mg/Tag (Oettel et al., 1995b; Moore et al., 1995). Zudem besteht eine Wirkungssynergie mit Ethinylestradiol, die sich in einer zeitabhängigen Reduktion der LH- und FSH-Spiegel äußert und zu einer nachhaltigen Hemmung von Follikelreifung, Estradiolbildung und Ovulation führt (Schleussner et al., 1995). Ein weiterer kontrazeptiver Mechanismus besteht in der gestagenbedingten Hemmung der zervikalen Schleimbildung bzw. der Sekretion eines hochviskösen Zervixschleims, der für Spermien kaum durchlässig ist (Endrikat et al., 2013; Rivera et al., 1999). Außerdem verringert Dienogest aufgrund seines starken gestagenen Effekts am Endometrium die proliferative Wirkung von Ethinylestradiol und reduziert auf diese Weise das Risiko einer Endometriumhyperplasie selbst bei längerfristiger Anwendung des Kombinationspräparats.

Kontrazeptive Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Ethinylestradiol/Dienogest (Valette®) wurden in mehreren klinischen Studien untersucht und umfassend dokumentiert.

3.1.1 Methodik der klinischen Studien

- **Studie I.** Offene, nicht kontrollierte Studie an 22 gesunden Frauen mit ovulatorischen Zyklen (Alter 20–34 Jahre) zur ovulationshemmenden Wirkung von Valette®. Es erfolgten transvaginale Ultraschalluntersuchungen der Ovarien und Messungen der Serumspiegel von Progesteron, 17ß-Estradiol, FSH und LH. Die ovarielle Aktivität der Studienteilnehmerinnen wurde in einem Kontrollzyklus vor Anwendungsbeginn, in drei Zyklen während der Anwendung und einem weiteren Kontrollzyklus nach Beendigung der Anwendung anhand einer Bewertungsskala (Tabelle 5) dokumentiert (Spona et al., 1997a).

- **Studie II.** Offene, randomisierte, multizentrische Pilotstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Valette® in 12 gynäkologischen Praxen an 93 Frauen (Moore et al., 1999a). Beurteilt wurden ein Kontrollzyklus und 6 Behandlungszyklen (insgesamt 531 Zyklen). In einer Subgruppe von 27 Frauen wurden über 6 Zyklen auch die Progesteronserumspiegel gemessen.

- **Studie III.** Hauptstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Valette® (Moore et al., 1999a). Es handelte sich um eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die gemäß den einschlägigen Bestimmungen der Europäischen Kommission für die Prüfung oraler Kontrazeptiva die Ermittlung des Pearl-Index einschloss (Commission of the European Community, 1989). Die Studie wurde in 146 deutschen Zentren an 2 290 gesunden Frauen (Alter 18–40 Jahre) durchgeführt und umfasste die Beurteilung von insgesamt 28 183 Zyklen. Die individuelle Behandlungsdauer variierte zwischen 1 und 22 Zyklen. Die Studienteilnehmerinnen führten ein Zyklustagebuch, in das sie alle Auffälligkeiten, Nebenwirkungen und das Blutungsverhalten eintrugen. Klinische Untersuchungen wurden alle 3 Monate durchgeführt. 64 % der Teilnehmerinnen hatten unmittelbar vor der Studie ein anderes Kontrazeptivum (zu 69 % ein Niedrigdosispräparat) angewendet, 14 % waren Erstanwender und 22 % hatten zwar früher schon ein orales Kontrazeptivum angewendet, doch vor Studienbeginn längere Zeit pausiert. Die Compliance der Studienteilnehmerinnen war ausgezeichnet; für 97,2 % der Zyklen wurde eine korrekte Tabletteneinnahme dokumentiert. In einer Subgruppe von 29 Frauen wurde der Einfluss von Valette® auf verschiedene hormonelle und metabolische Serumparameter im Laufe von 3 Zyklen gemessen; die Ergebnisse wurden mit denen des hormonfreien Kontrollzyklus vor Behandlungsbeginn verglichen.

- **Studie IV.** Kontrollierte, randomisierte, vergleichende monozentrische Doppelblindstudie zum Einfluss von Valette® auf den Lipidstoffwechsel, die Blutgerinnung und verschiedene andere Blutwerte im Vergleich mit einem anderen Kontrazeptivum (0,02 mg Ethinylestradiol + 0,15 mg Desogestrel) (Moore et al., 1999a). Beide Studiengruppen umfassten je 20 Frauen (Alter 18–40 Jahre), die Anwendungsdauer beider Kontrazeptiva betrug jeweils 6 Zyklen.

Tabelle 5. Bewertungsschema der ovariellen Aktivität (nach Spona et al., 1997a)

Grad		FLS (mm)	Hormonspiegel	
			Estradiol (nmol/l)	Progesteron (nmol/l)
1	Keine Aktivität	≤ 10		
2	Mögliche Aktivität	> 10		
3	Nicht aktive FLS	> 13	≤ 0,1	
4	Aktive FLS	> 13	> 0,1	≤ 5
5	Vermutlich LUF	> 13, persistierend	> 0,1	> 5
6	Ovulation	> 13, rupturiert	> 0,1	> 5

Erläuterungen: 0,1 nmol/l Estradiol = 30 pg/ml; 5 nmol/l Progesteron = 1,6 ng/ml
Abkürzungen: FLS = follikelähnliche Struktur (follicle-like structure), LUF = luteinisierter unrupturierter Follikel

© Copyright Permint Publications Financial Service (CH) GmbH DE

- **Studie V.** Plazebokontrollierte Doppelblindstudie über die Dauer eines Zyklus zum Einfluss von Valette® auf das Gerinnungssystem (Moore et al., 1999a). Diese Studie wurde von 36 gesunden freiwilligen Probandinnen (Alter 19–35 Jahre) mit regelmäßigem Menstruationszyklus protokollgemäß abgeschlossen. An den Tagen 7, 14 und 21 des vorausgegangenen Zyklus und während der Anwendung wurden folgende Gerinnungsparameter gemessen: Prothrombin-Fragment 1+2, Fibrinogen, Faktor VII, Thrombin-Antithrombin-Komplex, Antithrombin III, Protein C, Protein S, Plasminogen, gewebespezifischer Plasminogenaktivator (TPA), Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI), D-Dimer und Plasmin-Antiplasmin-(PAP-)Komplex.

- **Anwendungsbeobachtung.** Nichtinterventionelle Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Valette® in der gynäkologischen Alltagspraxis (Zimmermann et al., 1999a). 2029 niedergelassene Gynäkologen aus Deutschland nahmen teil und lieferten Daten von 16087 Frauen mit insgesamt 92146 Zyklen entsprechend 7679 Frauenjahren.

- **Fertilitätsstudie.** Prospektive, nichtinterventionelle, bevölkerungsbasierte (Fragebogen-)Studie in Deutschland zur Fertilität von Frauen, die nach Absetzen von Valette® schwanger werden wollten (Wiegratz et al., 2006). Auswertbar waren die Fragebögen von 706 Frauen, von denen 652 auch Schwangerschaftsdaten für die Dauer des 1-jährigen Follow-ups lieferten.

3.1.2 Kontrazeptive Wirksamkeit

In **Studie I** bewirkte Valette® bei allen 22 Frauen eine zuverlässige Ovulationshemmung. Die Follikelreifung wurde im ersten Anwendungszyklus am wirksamsten supprimiert; bei einer Frau wurden im 2. Zyklus und bei drei Frauen im 3. Zyklus ein Syndrom des luteinisierten unrupturierten Follikels (LUF) beobachtet **(Abbildung 5)**. Im Kontrollzyklus nach der Anwendung ovulierten 15 Frauen und 5 zeigten ein LUF-Syndrom (Spona et al., 1997a).

In **Studie II** kam es im Laufe von insgesamt 531 Zyklen zu keiner einzigen Schwangerschaft. Der Progesteronspiegel im Serum war nahezu vollständig supprimiert **(Abbildung 6)** (Moore et al., 1999a).

In **Studie III** kam es bei 2290 Frauen mit bis zu 22 Zyklen (Zyklenzahl insgesamt 28183) zu 16 Schwangerschaften. Das entspricht einem unbereinigten Pearl-Index von 0,68. Wurden vergessene Tabletteneinnahmen, Erbrechen, Medikamentenwechselwirkungen usw. und die daraus resultierenden 11 Schwangerschaften berücksichtigt, ergab sich ein bereinigter Pearl-Index von 0,21. Nach der Life-table-Methode errechneten sich schließlich kumulative Misserfolgsraten von 0,0052 nach 6 Zyklen, 0,0076 nach 12 Zyklen und 0,0089 nach 18 und 22 Zyklen (Moore et al., 1999a). Wenngleich die Misserfolgsraten in der Alltagspraxis wegen der häufigeren Einnahmefehler wohl höher sind als unter Studienbedingungen, zeigt ein Pearl-Index von 0,21 doch eine außerordentlich hohe kontrazeptive Effizienz an. Die kontrazeptive Wirkung von Valette®, wie sie in dieser Studie ermittelt wurde, ist in etwa vergleichbar mit den Ergebnissen oraler Kontrazeptiva mit Levonorgestrel und Gestoden (Brill et al., 1991; Corson, 1993). In einer **Anwendungsbeobachtung** mit mehr als 16000 teilnehmenden Frauen kam es im Laufe von mehr als 92000 Menstruationszyklen nur zu 11 ungewollten Schwangerschaften, entsprechend einem unbe-

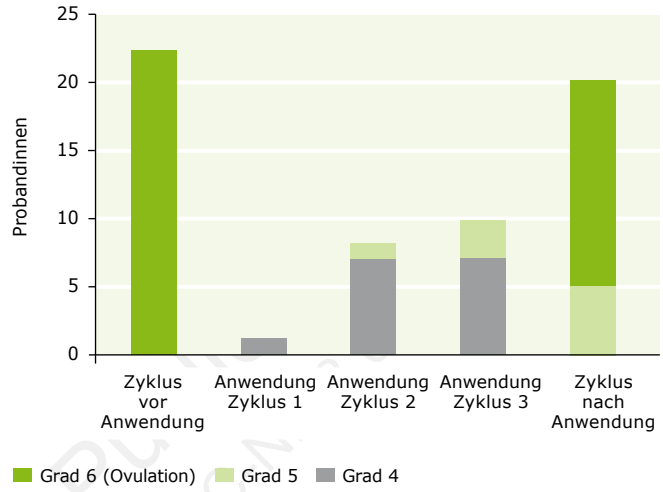


Abbildung 5. Entwicklung der Follikel (Grad 4–6) vor, während und nach Kontrazeption mit Valette® bei 22 gesunden Frauen (Studie I) (nach Moore et al., 1999a)

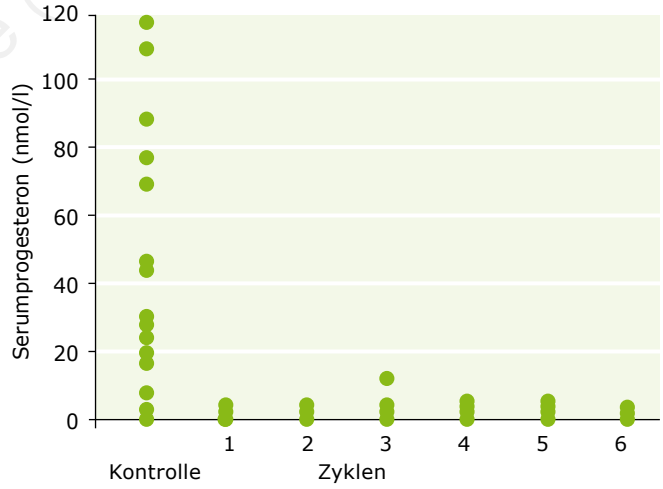


Abbildung 6. Serumspiegel von Progesteron bei 27 gesunden Frauen unter Kontrazeption mit Valette® (Studie II) (nach Moore et al., 1999a)

© Copyright Reprint Publication
Non-commercial use (CC BY NC)

reinigten Pearl-Index von 0,14. Mindestens 4 dieser Schwangerschaften waren auf Anwendungsfehler zurückzuführen.

3.1.3 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit

Die in den Studien II und III dokumentierten Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Kopfschmerzen traten sporadisch auf und waren zumeist von geringer Intensität; ihre Häufigkeit stieg im ersten Anwendungszyklus auf 14 – 17 % und nahm anschließend ab; im 6. Zyklus war ihre Häufigkeit schon geringer als in den Zyklen vor der Anwendung von Valette®. Auch Spannungsgefühl in den Brüsten wurde zumeist als leicht beschrieben; es nahm in seiner Häufigkeit im 1. Zyklus zu (10 – 13 %) und wurde danach seltener. Vorübergehende Übelkeit und Erbrechen wurden in Studie III von 7 % der Frauen berichtet; die Beschwerdehäufigkeit nahm mit zunehmender Einnahmezeit ab und ging bis zum 18. Zyklus gegen Null zurück. In Studie II wurden Übelkeit und Erbrechen während des gesamten Anwendungszeitraums nur gelegentlich angegeben.

In beiden Studien (II und III) nahm die Häufigkeit depressiver Verstimmungen gegenüber dem Vorlauf-(Kontroll-)zyklus nicht zu, in Studie II nahm sie sogar von zuvor 3,4 % im Kontrollzyklus auf 1,2 % während des 6. Anwendungszyklus ab. Ödeme traten nur gelegentlich auf und waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Auch Libidoveränderungen waren sehr selten.

In der Anwendungsbeobachtung waren die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen Schmerzen in den Brüsten (1,46 % aller Frauen), Gewichtszunahme (1,11 %), Kopfschmerzen (0,98 %), Übelkeit/Erbrechen (0,96 %), Dysmenorrhoe (0,35 %), Libidoverlust (0,31 %) und depressive Verstimmung (0,28 %). Nur 3,2 % der Frauen brachen die Anwendung wegen Nebenwirkungen ab (Zimmermann et al., 1999a).

Schwerwiegende Nebenwirkungen. In den Studien I bis V traten 34 unerwünschte Ereignisse auf, die als schwerwiegend eingestuft wurden (Moore et al., 1999a); allerdings wurde nur in 7 dieser Fälle ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Anwendung von Valette® konstatiert. Dabei handelte es sich um 3 Ovarialzysten, eine benigne Dysplasie der Mamma, eine Thrombophlebitis der unteren Extremität, eine Hypermenorrhoe und ein Leiomyom des Uterus. In der Anwendungsbeobachtung trat bei 6 (0,03 %) von 16 267 Frauen eine schwerwiegende Nebenwirkung auf (2 Thrombosen, 1 Verdacht auf Lungenembolie, 2 Leberfunktionsstörung, 1 Zervixmetaplasie) (Zimmermann et al., 1999a).

Thromboserisiko. Wenngleich es nach heutigem Kenntnisstand unumstritten ist, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) das Risiko thromboembolischer Ereignisse, etwa von venösen Thromboembolien (VTE), erhöhen, so ist noch nicht abschließend geklärt, ob und welche Risikounterschiede zwischen den verschiedenen KHK, auch im Hinblick auf deren Gestagenkomponente, bestehen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kam erst kürzlich zu dem Schluss, dass der Nutzen von niedrigdosierten (Ethinylestradiol $< 50\,\mu g$) KHK bei der Verhinderung ungewollter Schwangerschaften weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt und das bekannte VTE-Risiko im Zusammenhang mit allen KHK gering ist (European Medicines Agency, 2014). Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass Ärzte die Frauen über das Risiko von VTE und ihre Zeichen und Symptome sowie die Unterschiede zwischen den Präparaten hinsichtlich des VTE-Risikos aufklären sollten und dass sie bei der Verschreibung eines KHK die individuellen Risikofaktoren der Frau berücksichtigen sollten. Der CHMP stuft aufgrund der vorliegenden Daten das VTE-Risiko von KHK, die Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten, am niedrigsten ein (pro Jahr ca. 5 – 7 von 10 000 Frauen) und das von KHK mit Drospirenon, Gestoden oder Desogestrel am höchsten (pro Jahr 9 – 12 von 10 000 Frauen). Das Risiko von KHK mit Dienogest lässt sich gegenwärtig noch nicht abschließend beurteilen. Begrenzte epidemiologische Daten lassen vermuten, dass das Risiko für eine VTE bei Ethinylestradiol-Dienogest-haltigen KHK ähnlich wie bei Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Tabelle 6. Nebenwirkungsspektrum bei Anwendung von Valette® (Ethinylestradiol/Dienogest) in den Studien II und III (Moore et al., 1999a)

	Patienten (n)		Symptomhäufigkeit (%)									
			Kopfschmerzen		Spannung in den Brüsten		Übelkeit / Erbrechen		Depression		Ödeme	
Zyklus	II	III	II	III	II	III	II	III	II	III	II	III
0	59	k.A.	8,5	k.A.	5,1	k.A.	0	k.A.	3,4	k.A.	0	k.A.
3	91	2072	11,0	12,3	7,7	8,8	2,2	3,9	4,4	1,5	0	0,5
6	84	1858	7,2	8,0	2,4	4,6	1,2	1,5	1,2	1,3	0	0,2
12	k.A.	1612	k.A.	5,2	k.A.	3,4	k.A.	1,0	k.A.	0,5	k.A.	0,1
18	k.A.	569	k.A.	3,5	k.A.	1,8	k.A.	0,2	k.A.	0,5	k.A.	0

Erläuterungen: II = Studie II, III = Studie III
Abkürzungen: k.A. = keine Angaben

© Springer Publishing Company
Not for Commercial Use (Only Individuals)

3.1.4 Zyklus- und Blutungskontrolle

Valette® führte in den Studien II und III (Moore et al., 1999a) sowie in zwei weiteren Studien in Tschechien und Polen (Golbs et al., 2002a, 2002b) im Durchschnitt aller Frauen zu einer Abnahme von Intensität und Dauer der Monatsblutungen. Obwohl es gelegentlich auch zu einer Zunahme von Dysmenorrhoe kommen kann, zeigte sich in Studie III mit über 2000 Frauen, dass sich die Häufigkeit einer Dysmenorrhoe von 28,8 % vor Anwendungsbeginn auf 12,9 % im 1. Anwendungszyklus und nahe Null nach dem 6. Zyklus verringerte (Moore et al., 1999a) **(Abbildung 7)**. Auch in der Anwendungsbeobachtung wurde über eine gute Zykluskontrolle berichtet; Schmierblutungen (Spotting) und Durchbruchblutungen traten während des ersten Anwendungszyklus bei 5,0 % bzw. 3,4 % der Frauen auf, auch hier nahm ihre Häufigkeit im weiteren Verlauf ab. Ausbleibende Entzugsblutungen („silent menstruation") gab es in durchschnittlich 2,0 % der Zyklen bzw. während der gesamten Anwendungsdauer bei 5,9 % der Frauen **(Abbildung 8)** (Zimmermann et al., 1999a). Dies entspricht den Häufigkeiten ausgebliebener Abbruchblutungen in der Phase-III-Studie (3 % der Zyklen) (Moore et al., 1999a) und in der tschechischen und polnischen Studie (4,8 % bzw. 3,7 % während des 1. Zyklus, in den weiteren Zyklen ca. 3 %) (Golbs et al., 2002a, 2002b).

3.1.5 Einfluss auf Laborwerte, Gerinnungssystem und Blutdruck

Schilddrüse. Zu Beginn der Anwendung von Valette® kommt es zu einem Anstieg der Schilddrüsenhormonspiegel; innerhalb von 3 Monaten werden Steady-State-Werte erreicht (Sanger et al., 2008). Trotz des Anstiegs von Gesamt-T3 und -T4 bleibt die Schilddrüsenfunktion allerdings unverändert, da gleichzeitig auch das Transportprotein TBG (thyroxinbindendes Globulin) zunimmt (Sanger et al., 2008; Wiegratz et al., 2003a), sodass die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 nicht ansteigen (Sanger et al., 2008).

Kohlenhydratstoffwechsel. In einer Subgruppe von 29 Frauen der Studie III wurde der Einfluss von Valette® auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Laufe von 3 Zyklen untersucht (Moore et al., 1999a). Wie auch von anderen niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva bekannt, kam es zu einer leichten Zunahme von Insulinspiegeln und Insulinresistenz, die allerdings nicht zu signifikanten Anstiegen von Blutzuckerspiegeln und HbA1c-Werten oder des Insulin/Glukose-Verhältnisses führten.

Lipidstoffwechsel. Der Einfluss von drei Zyklen Valette® auf verschiedene Fettstoffwechselparameter wurde bei 20 Frauen der Studie III untersucht (Moore et al., 1999a). Beobachtet wurde ein signifikanter Anstieg von Triglyzeriden, VLDL- und HDL-Cholesterin sowie Apolipoprotein-A1; Apolipoprotein-B nahm nur leicht zu, unverändert blieben Gesamtcholesterin und Lipoprotein(a), die LDL-Cholesterinspiegel nahmen sogar tendenziell ab. Ähnlich waren die Ergebnisse einer weiteren Untersuchung an 25 Frauen, die über 6 Zyklen Valette® erhielten (Wiegratz et al., 2002). Bei ihnen kam es zu einem leichten Anstieg des HDL-Cholesterins, einem signifikanten Anstieg von Apolipoprotein-A1 und einer signifikanten Abnahme von Lipoprotein(a); diese Veränderungen waren günstiger als die mit der Kombination Ethinylestradiol/Levonorgestrel. Da Dienogest alleine den Lipidstoffwechsel nicht signifikant beeinflusst (Kohler et al., 1989), dürften die beobachteten Effekte unter Valette® wohl auf die Östrogenkomponente zurückzuführen sein.

Gerinnungssystem. Unter Valette® werden, sowohl die prokoagulatorische als auch die fibrinolytische Aktivität

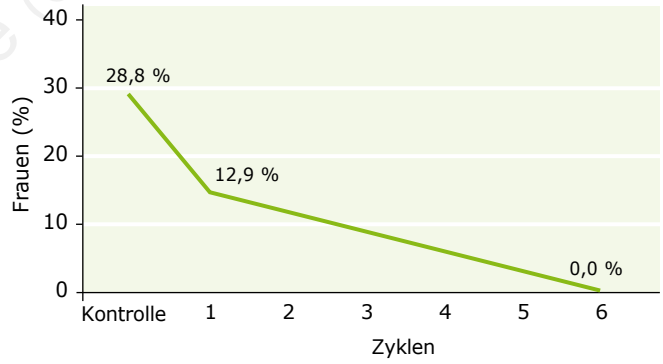


Abbildung 7. Häufigkeit von Dysmenorrhoe im Verlauf einer 6-monatigen Anwendung von Valette® in den Studien II und III (nach Moore et al., 1999a)

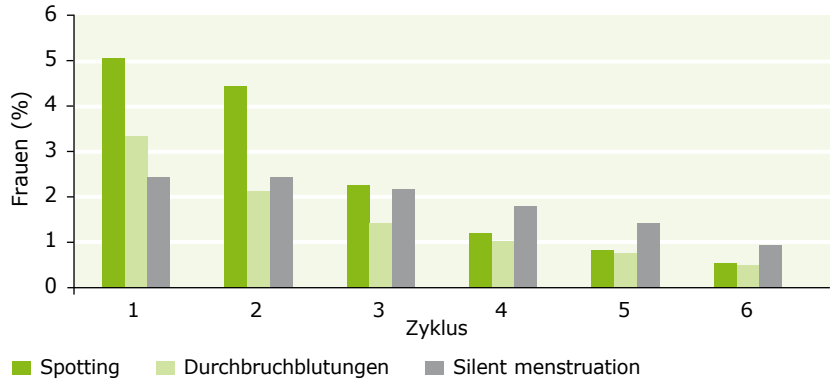
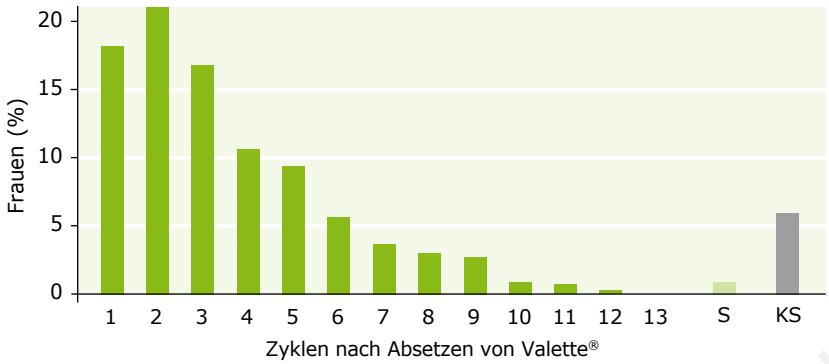


Abbildung 8. Häufigkeit von Blutungsstörungen im Verlauf einer 6-monatigen Anwendung von Valette® bei 16087 Frauen (nach Zimmermann et al., 1999a)

© Copyright Peer Review Publications
Commercial use (CC BY-NC-ND)



Abkürzungen: S = Schwangerschaft innerhalb eines Jahres ohne Angaben zum Zeitpunkt, KS = keine Schwangerschaft

Abbildung 9. Eintritt einer Schwangerschaft in den ersten 13 Zyklen nach Absetzen von Valette® bei Frauen mit Kinderwunsch (nach Wiegratz et al., 2006)

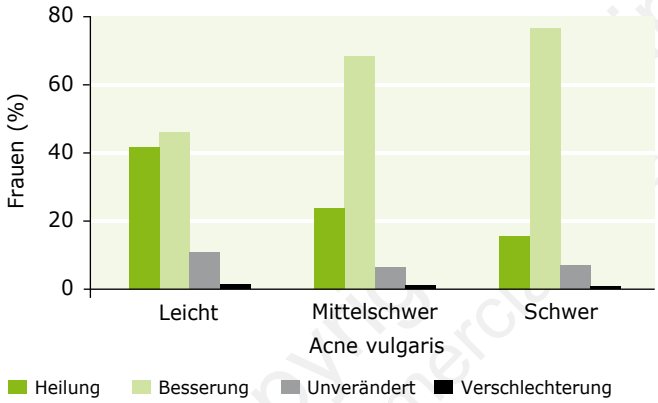


Abbildung 10. Einfluss einer Behandlung mit Valette® über 6 Zyklen auf die Aknesymptomatik von Frauen mit leichter (n = 2173), mittelschwerer (n = 2802) und schwerer (n = 985) Acne vulgaris, beurteilt anhand der IGA-Skala (Investigator Global Assessment) (nach Zimmermann et al., 1999b)

geringfügig gesteigert (Spona et al., 1997b). Im Vergleich mit Plazebo (Spona et al., 1997b), aber auch im Vergleich mit den Werten vor der Anwendung (Moore et al., 1999a; Wiegratz et al., 2008) wurden signifikante Anstiege von Faktor VII und Protein C sowie der fibrinolytischen Aktivität gemessen.

Blutdruck. Valette® führte im Wesentlichen nicht zu signifikanten Veränderungen des Blutdrucks (Moore et al., 1999a), auch wenn sie im Einzelfall nicht auszuschließen sind. Auch die blutdruckrelevanten Blutwerte werden nur geringfügig beeinflusst (Wiegratz et al., 2003b). Nach 6 Zyklen waren die Kortisolserumspiegel gegenüber dem Kontrollzyklus um 74 – 100 % erhöht, doch Angiotensin II blieb während der ersten 3 Zyklen unverändert und fiel danach signifikant ab. Die Serumspiegel von Endothelin-1 blieben konstant.

3.1.6 Rückkehr der Fertilität nach Valette®

In einer prospektiven Anwendungsbeobachtung wurden 56 % der Frauen, die die Anwendung von Valette® wegen Kinderwunsches beendeten, innerhalb der folgenden 3 Menstruationszyklen schwanger **(Abbildung 9)** (Wiegratz et al., 2006). Innerhalb eines Jahres betrug die Schwangerschaftsrate bei den 652 Frauen, von denen vollständige Daten vorlagen, 94 %. Zum Vergleich: in einer Studie an fertilen Frauen mit Schwangerschaftswunsch, von denen mehr als zwei Drittel noch niemals ein orales Kontrazeptivum angewendet hatten, wurden 64 % innerhalb der nächsten 3 Zyklen und 91 % innerhalb von 12 Zyklen schwanger (Dunson et al., 2004; Colombo et al., 2000). Diese Zahlen lassen erkennen, dass die Fertilität von Frauen nach Beendigung der Anwendung von Valette® nicht eingeschränkt ist. Die Anwendungsdauer des Kontrazeptivums hat offenbar keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Konzeption (Wiegratz et al., 2006).

3.2 Anwendung bei Frauen mit Akne

Akne ist eine multifaktorielle, chronisch-entzündliche Erkrankung der Talgdrüsenfollikel. Androgene spielen aufgrund ihrer stimulierenden Wirkung auf die Talgdrüsenaktivität und die Epithelproliferation im Bereich des Talgdrüsengangs und des Akroinfundibulums der Follikel eine pathogenetisch wichtige Rolle. Akne kann für die Betroffenen eine schwere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität darstellen, verbunden mit Angst vor sozialer Ausgrenzung bis hin zur Depression (Zouboulis, 2014). Valette®/Maxim® hat aufgrund der antiandrogenen Wirkung von Dienogest bei Frauen einen nachweislich günstigen Einfluss auf eine bestehende mittelschwere Akne; beide Präparate sind für die Behandlung der mittelschweren Akne, wenn keine Gegenanzeigen für die Therapie mit KOK vorliegen und geeignete lokale Behandlungen versagt haben, zugelassen und können daher bei dieser Indikation zu Lasten der GKV verordnet werden, selbst wenn die betreffende Patientin auch die empfängnisverhütende Wirkung des Präparats nutzt.

In einer multinationalen, multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie wurden 1 338 Frauen mit leichter bis mittelschwerer Acne papulopustulosa des Gesichts (Alter 16 – 45 Jahre) über 6 Zyklen mit Ethinylestradiol/Dienogest (Valette®) (n = 525), Ethinylestradiol/Cyproteronacetat (n = 537) oder Plazebo (n = 264) behandelt (Palombo-Kinne et al., 2009). Mit Valette® besserte sich die Symptomatik signifikant gegenüber der Plazebogruppe, bezogen auf die Zahl entzündlicher Läsionen (Papeln, Pusteln und Knötchen) und die Gesamtzahl von Läsionen; in seiner Wirksamkeit war Valette® dem

Fact Box VALETTE®/ MAXIM®

- Hochwirksame Kontrazeption.
- Gute Zykluskontrolle, schon nach wenigen Zyklen weniger Spotting und Durchbruchblutungen.
- Schwächere und verkürzte Menstruationsblutungen, häufig Besserung einer Dysmenorrhoe.
- Nur geringe Beeinflussung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Blutdruck bleibt in den meisten Fällen unverändert.
- Schnelle Rückkehr der Fertilität nach Ende der Einnahme.
- Thromboserisiko noch nicht abschließend bekannt, aber vermutlich vergleichbar mit dem Levonorgestrel enthaltenden Kontrazeptiva (aber Achtung: Aufklärung der Frauen nicht vergessen!).
- Therapeutische Effekte auch bei mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter lokaler Behandlungen (kann bei dieser Indikation bei Bedarf auch zu Lasten der GKV verordnet werden, selbst wenn die Patientinnen auch die Empfängnisverhütung nutzen).

Vergleichspräparat mit Cyproteronacetat ebenbürtig. Zu einer definitiven Besserung der Gesichtsakne – beurteilt anhand der 6-stufigen IGA-Skala (Investigator Global Assessment) – kam es mit Valette® bei 91,9 % der Frauen, mit Ethinylestradiol/ Cyproteronacetat bei 90,2 % und in der Plazebogruppe bei 76,2 % der Frauen.

Von 6 004 Frauen, die zu Beginn einer prospektiven Anwendungsbeobachtung an Acne vulgaris litten, kam es im Laufe einer Behandlung mit Valette® für die Dauer von 6 Zyklen in 29 % der Fälle zu einer Abheilung der Akne; bei 61 % der Frauen besserte sich die Akne (Zimmermann et al., 1999b). Selbst bei schweren Formen der Akne profitierten mehr als 90 % der Patientinnen von Valette® **(Abbildung 10)**.

In der Anwendungsbeobachtung von Valette® wurde auch der Einfluss dieses Kontrazeptivums auf andere androgene Symptome wie fettiges Haar und fettige („unreine") Haut untersucht (Zimmermann et al., 1999b und 2000b). Zu Beginn berichteten 70 % der Frauen über fettiges Haar und 88 % über fettige, unreine Haut; eine Akne leichter bis schwerer Ausprägung diagnostizierten die Gynäkologen bei 58 % der Frauen. Nach 6 Zyklen Valette® verzeichneten 70 % der betroffenen Frauen eine Besserung ihres fettigen Haars (d.h. eine langsamere Nachfettung), 81 % eine Besserung ihrer unreinen Haut und 90 % eine Besserung (davon bei 29 % eine komplette Abheilung) ihrer Akne.

4. Estradiolvalerat und Dienogest Qlaira®)

Bei seiner deutschen Markteinführung im Jahre 2009 war Qlaira® das erste orale Kontrazeptivum auf der Basis von „natürlichem" Estradiol. Estradiolvalerat ist der Valeriansäureester von Estradiol **(Abbildung 11)**, und da die Estergruppe im Zuge der gastrointestinalen Resorption von Estradiolvalerat abgespalten wird, entsteht 17ß-Estradiol (Düsterberg et al., 1982). Die starke Wirkung von Dienogest am Endometrium war der Grund, weshalb es in Qlaira® als Gestagenkomponente eingesetzt wurde; dadurch lassen sich irreguläre Blutungen, die bei anderen Kombinationspräparaten auf Estradiol- oder Estradiolvaleratbasis häufig auftreten, auf ein Mindestmaß reduzieren (Fruzetti & Bitzer, 2010).

Bei Qlaira® handelt es sich um ein neuartiges 4-Phasen-Präparat mit einem dynamischen Dosierungsansatz, d.h. mit schrittweiser Erniedrigung der Estradiolvaleratdosis von 3 auf 1 mg/Tag und Erhöhung der Dienogestdosis bis auf 3 mg/Tag im Laufe des 28-tägigen Einnahmezyklus **(Abbildung 12)**. Auf diese Weise wird das Risiko einer Durchbruchblutung minimiert. Aufgrund der starken endometrialen Wirkung von Dienogest ist Qlaira® auch für die Behandlung der Hypermenorrhoe ohne organische Ursache zugelassen, sofern die Frauen eine orale Kontrazeption wünschen.

4.1 Anwendung als Kontrazeptivum

Das in Qlaira® realisierte Einnahme- und Dosierungsschema der beiden hormonellen Bestandteile wurde in zwei aufeinander folgenden prospektiven, randomisierten, offenen Phase-II-Dosisfindungsstudien an gesunden jungen Frauen entwickelt; aus vier verschiedenen Variationen dieses 4-Phasen-Regimes wurde schließlich das mit der besten ovulationshemmenden Wirkung und höchsten Zyklusstabilität ausgewählt (Endrikat et al., 2008). In diesen Studien zeigte sich, dass unter Qlaira® die

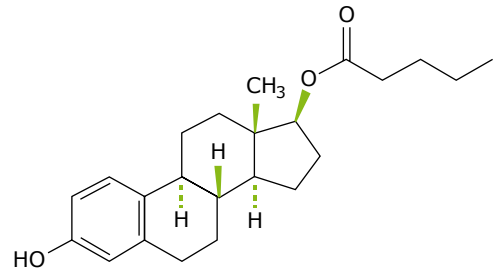


Abbildung 11. Estradiolvalerat

Serumspiegel von Estradiol, Progesteron, LH und FSH über den gesamten Zyklus supprimiert werden (Endrikat et al., 2013). Weitere Befunde legen nahe, dass die kontrazeptive Wirkung von Qlaira® nicht nur auf einer effektiven Ovulationshemmung beruht, sondern durch eine wirksame Suppression des endometrialen Wachstums unterstützt wird; außerdem reduziert Qlaira® die präovulatorische zervikale Schleimbildung, wodurch die Spermienaszension erschwert bzw. verhindert wird (Endrikat et al., 2013).

4.1.1 Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Qlaira® wurden in einer groß angelegten Phase-III-Studie geprüft (Palacios et al., 2010). Bei dieser Studie handelte es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie, die an 50 europäischen Studienzentren durchgeführt wurde. Die insgesamt 1 377 Teilnehmerinnen waren zwischen 18 und 50 Jahre alt (Durchschnittsalter 30,3 Jahre). Im Verlauf dieser Phase-III-Studie kam es unter einer Anwendungsdauer von insgesamt 23 368 Zyklen zu 13 ungewollten Schwangerschaften; dies entsprach einem unbereinigten Pearl-Index von 0,73 (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls [KI] 1,25). 6 der Schwangerschaften waren auf das Versagen der Behandlung zurückzuführen, sodass sich ein bereinigter Pearl-Index von 0,34 mit einer oberen Grenze des 95 %-KI von 0,73 errechnete. 12 der Schwangerschaften traten in der jüngeren Altersgruppe (18 – 35 Jahre) auf, woraus ein unbereinigter und bereinigter Pearl-Index von 0,94 (obere Grenze des 95 %-KI 1,65) bzw. 0,40 (obere Grenze des 95 %-KI 0,92) ermittelt wurde.

Auch in einer groß angelegten randomisierten Doppelblindstudie, deren primäres Ziel in der Auswertung der Blutungsmerkmale bestand (siehe auch unten), wurden Daten zur Wirksamkeit von Qlaira® erhoben (Ahrendt et al., 2009). Bei 399 Frauen der Qlaira®-Gruppe und einer Anwendungsdauer von 7 Zyklen kam es zu keiner einzigen Schwangerschaft; in der gleich großen Vergleichsgruppe mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel trat 1 ungewollte Schwangerschaft ein. Ein Pearl-Index wurde in dieser Studie nicht berechnet.

Nelson et al. (2013) werteten die gepoolten Daten aus drei Studien zu Qlaira® bei gesunden Frauen (Alter 18 – 50 Jahre) mit einem BMI < 30 kg/m² aus. Dabei handelte es sich um die beiden eben besprochenen europäischen Studien von Palacios et al. (2010) und Ahrendt et al. (2009) sowie eine unveröffentlichte nordamerikanische Studie (offen, nicht vergleichend), an der 490 Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren teilnahmen. Die Anwendungsdauer betrug zunächst 13 Zyklen und wurde später auf 28 Zyklen ausgedehnt. Primärer Endpunkt war die Zahl ungewollter Schwangerschaften. Insgesamt erhielten in den drei Studien 2 266 Frauen eine Kontrazeption mit Qlaira®. Im Laufe von 880 950 Anwendungstagen traten 19 Schwangerschaften auf; nach Abzug der 10 Schwangerschaften, die auf offenkundige Anwendungsfehler zurückzuführen waren (z. B. Pillen nicht oder falsch eingenommen), betrug der gepoolte bereinigte Pearl-Index 0,42 (0,51 bei den 18- bis 35-jährigen Frauen).

Diese Ergebnisse dokumentieren die hohe kontrazeptive Wirksamkeit von Qlaira®, die der von Ethinylestradiol enthaltenden kombinierten oralen Kontrazeptiva entspricht.

4.1.2 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit

In den beiden Phase-II-Studien von Endrikat et al. (2008) traten mit dem später in Qlaira® eingesetzten Dosierungsregime bei 96 Frauen während bis zu drei Zyklen 5 Nebenwirkungen auf (depressive Verstimmung, Kopfschmerzen, Verschlimmerung einer Akne, Augenreizung). Wurden alle vier geprüften Estradiolvalerat/Dienogest-Regime zusammen ausgewertet, waren die häufigsten Nebenwirkungen Kopf- und Bauchschmerzen, Akne, Schmerzen in den Brüsten, Dysmenorrhoe, emotionale Labilität und Übelkeit. Die meisten dieser Beschwerden sind typisch für orale Kontrazeptiva.

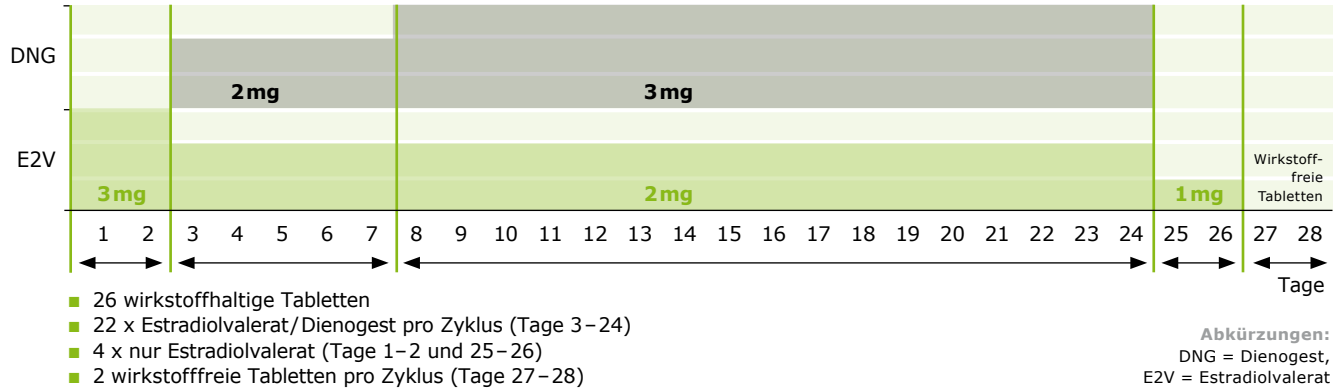


Abbildung 12. Dosierungsregime des 4-Phasen-Kontrazeptivums Qlaira® (Estradiolvalerat/Dienogest)

In der Phase-III-Studie von Palacios et al. (2010) brachen 10,2 % der 1 377 Frauen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Häufigste Abbruchgründe waren Zwischen- bzw. Durchbruchblutungen (1,7 %), Akne (1,0 %) und Gewichtszunahme (0,9 %). 917 Frauen (66,6 %) berichteten unter der Anwendung über mindestens ein unerwünschtes Ereignis, und bei 272 der Betroffenen (19,8 %) wurde für dieses Ereignis von den Prüfärzten ein möglicher, wahrscheinlicher oder eindeutiger Zusammenhang mit der Behandlung konstatiert. Häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkungen waren Schmerzen in den Brüsten (3,6 %), Akne (2,6 %), Kopfschmerzen (1,9 %), Zwischenblutungen (1,9 %), Gewichtszunahme (1,5 %) und Missempfindungen in den Brüsten (1,2 %). Die meisten dieser Nebenwirkungen waren nur leicht, während 59 Ereignisse bei 43 Frauen als schwerwiegend eingestuft wurden; bei 5 dieser Ereignisse sahen die Prüfärzte zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung.

In der Vergleichsstudie von Ahrendt et al. (2009) wurden die Frauen nicht gezielt nach Nebenwirkungen befragt, sondern es wurden lediglich spontan geäußerte Beschwerden dokumentiert. In der Qlaira®-Gruppe (n = 399) wurden von 108 Frauen (27,1 %) 175 Ereignisse gemeldet, in der Ethinylestradiol/Levonorgestrel-Gruppe (n = 399) von 102 Frauen (25,6 %) 162 Ereignisse. Unter Qlaira® wurden Schmerzen in den Brüsten (3,8 %), Kopfschmerzen (2,5 %) und Vaginalinfektionen (2,5 %) am häufigsten angegeben.

Das in diesen Studien dokumentierte Nebenwirkungsspektrum von Qlaira® unterstreicht die gute Verträglichkeit moderner kombinierter oraler Kontrazeptiva.

Dysmenorrhoe. Eine an 44 Zentren weltweit durchgeführte randomisierte Phase-IIIb-Studie befasste sich speziell mit der Frage, welche Auswirkungen Qlaira® (n = 253) im Vergleich zu EE/LNG (n = 254) auf dysmenorrhoische Schmerzen hat (Petraglia et al., 2014). Die Behandlung erstreckte sich jeweils über 3 Zyklen. Die Symptomatik wurde von den Frauen täglich subjektiv bewertet und in einem Tagebuch dokumentiert. Die Dauer dysmenorrhoischer Schmerzen – ermittelt über 2 Kontrollzyklen und 2 Zyklen mit Kontrazeption – ging während der Behandlung mit Qlaira® um durchschnittlich 4,6 Tage und mit EE/LNG um durchschnittlich 4,2 Tage zurück (Unterschied nicht signifikant) **(Abbildung 13)**.

Hormonentzugssymptome während des Zyklus. Das 21/7-Tage-Schema konventioneller oraler Kontrazeptiva soll den durchschnittlichen „natürlichen" 28-tägigen Menstruationszyklus simulieren. Viele Frauen verspüren allerdings während des 7-tägigen hormonfreien Intervalls eine Reihe von Beschwerden, die wie im normalen Menstruationszyklus als Hormonentzugssymptome – insbesondere als Östrogenentzugssymptome – zu deuten sind (Kopf- und Unterleibsschmerzen, Spannungsgefühl in den Brüsten, Blähungen); diese können dazu führen, dass die Compliance abnimmt oder das Präparat ganz abgesetzt wird. Qlaira® ist deshalb als dynamisch dosiertes Kontrazeptivum entwickelt worden, wobei die hormonfreie Phase auf 2 Tage verkürzt ist und über 4 Tage Estradiolvalerat allein verabreicht wird, um gleichmäßige Estradiolserumspiegel über den gesamten Zyklus zu gewährleisten (Zeun et al., 2009) **(Abbildung 14)**.

In einer randomisierten Phase-III-Studie ließ sich im Vergleich mit einem 21/7-Tage-Präparat mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel (EE/LNG) tatsächlich bestätigen, dass Qlaira® mit einer geringeren Häufigkeit und Intensität von Hormonentzugssymptomen, insbesondere von Kopf- und Unterleibsschmerzen, einhergeht (Macias et al., 2013). In dieser Studie wurden 449 Frauen im Alter von 18 – 50 Jahren randomisiert, von denen 441 (223 in der Qlaira®- und 218 in der EE/LNG-Gruppe) die Studienmedikation erhielten. Im Verlauf von 6 Zyklen bewerteten die Studienteilnehmerinnen die Intensität ihrer Beschwerden an den Tagen 22 bis 28 auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 100 mm Länge (0 = keine bis 100 = unerträgliche Schmerzen). Beide Präparate verringerten die Schmerzintensität gegenüber der Ausgangssituation vor Therapiebeginn, Qlaira® allerdings deutlich mehr (-47,7 mm) als EE/LNG (-34,5 mm); dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0{,}0001$) **(Abbildung 15)**. Auch wurden deutlich mehr Frauen in der Qlaira®-Gruppe nach verschiedenen Kriterien der Schmerzreduktion als Therapieresponder eingestuft. Parallel zur Abnahme der Kopf- und Unterleibsschmerzen verringerte sich im Laufe der 6 Zyklen der Analgetikabedarf der Studienteilnehmerinnen (-3,5 Tabletten mit Qlaira® vs. -1,8 Tabletten mit EE/LNG; $p < 0{,}05$).

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge ist Qlaira® gerade auch für Frauen, die während der Menstruation zu Kopf- und Unterleibsschmerzen neigen, eine gute Therapieoption.

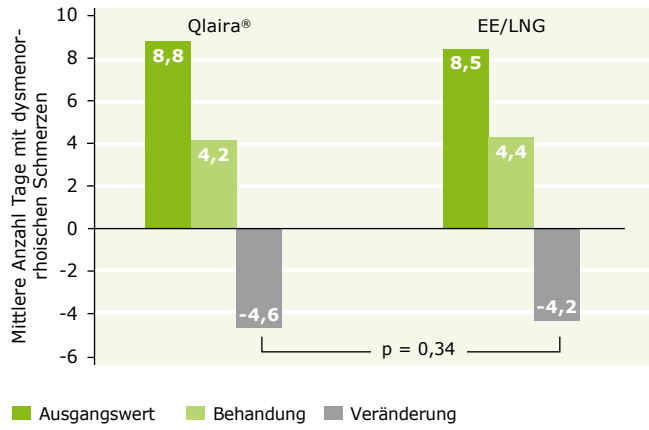


Abbildung 13. Einfluss von Estradiolvalerat/Dienogest (Qlaira®) und Ethinylestradiol/Levonorgestrel (EE/LNG) auf dysmenorrhoische Schmerzen (Petraglia et al., 2014)

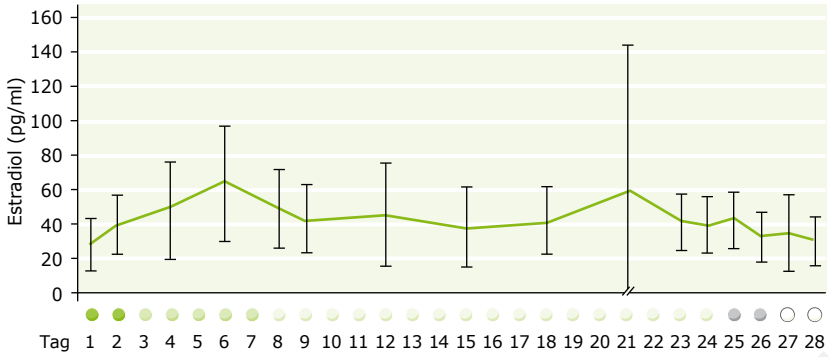


Abbildung 14. Estradiolspiegel über den Zyklusverlauf bei Anwendung von Qlaira®. Angegeben sind die täglichen Minimalwerte (Mittelwert ± Standardabweichung). Nach Zeun et al., 2009

Tabelle 7. Absolute und relative Veränderungen koagulatorischer Parameter nach 3 Zyklen Qlaira® bzw. Ethinylestradiol/Levonorgestrel (nach Klipping et al., 2011)

Parameter	Absolute Veränderung (relative Veränderung, %)	
	Qlaira® (n = 29)	EE/LNG (n = 28)
Koagulatorisch		
Fibrinogen, g/l	0,32 (19,1)	0,76 (29,5)
Faktor-VII-Aktivität (VIIc), %	2,3 (4,0)	6,8 (7,9)
Faktor-VIII-Aktivität (VIIIc), %	-1,3 (-0,9)	2,6 (5,1)
Antikoagulatorisch		
Antithrombin-III-Aktivität, %	-0,3 (0,1)	-3,0 (-2,7)
Protein-C-Aktivität, %	-2,3 (-0,5)	5,7 (6,2)
Protein-S-Aktivität, %	4,5 (6,3)	-0,8 (0,2)
APC-Resistenz (Verhältnis)	-0,04 (-0,9)	-0,08 (-1,9)
APC-Sensitivität (Verhältnis)	0,09 (7,7*)	0,56 (39,3)

* p = 0,0006 vs. EE/LNG
Abkürzungen: APC = aktiviertes Protein C, EE/LNG = Ethinylestradiol/Levonorgestrel

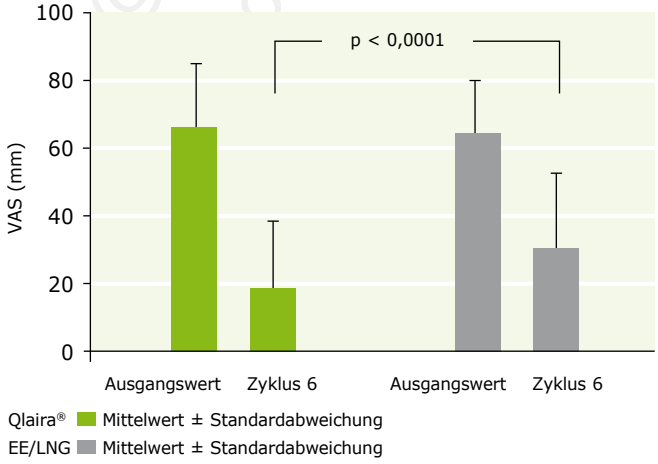


Abbildung 15. Verringerung von Kopf- und Unterbauchschmerzen unter Anwendung von Estradiolvalerat/Dienogest (Qlaira®) oder Ethinylestradiol/Levonorgestrel (EE/LNG) für 6 Zyklen (nach Macias et al., 2013)

Thromboserisiko. Groß angelegte Beobachtungsstudien (Phase IV) zum Thromboserisiko von Qlaira® laufen seit Einführung des Präparats, sind aber noch nicht abgeschlossen.

4.1.3 Einfluss auf Stoffwechsel- und Gerinnungsparameter

Klipping et al. (2011) verglichen in einer offenen randomisierten Crossover-Studie an 29 gesunden Frauen im Alter von 18 – 50 Jahren die hämostatische Wirkung von Qlaira® mit der eines monophasischen Kontrazeptivums mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel (EE/LNG). Jede Behandlung lief über 3 Zyklen, dazwischen lag eine Auswaschphase von zwei Zyklen. Primäre Endpunkte waren die individuellen Veränderungen des Thrombin- und Fibrinumsatzes, gemessen anhand der Aktivierungsmarker Prothrombin-Fragment 1+2 sowie D-Dimer. Darüber hinaus wurden verschiedene andere pro- und antikoagulatorische Parameter bestimmt. Qlaira® führte zu keinen wesentlichen Veränderungen von Prothrombin-Fragment 1+2, während mit EE/LNG ein leichter Anstieg zu verzeichnen war; der Unterschied war allerdings nicht signifikant. D-Dimer nahm dagegen unter Qlaira® in signifikant geringerem Maße zu (von durchschnittlich 203,0 auf 237,4 ng/ml) als unter EE/LNG (von durchschnittlich 201,8 auf 352,6 ng/ml) (p = 0,01), wobei die Durchschnittswerte mit beiden Kontrazeptiva aber noch im Normbereich lagen. Die Anstiege prokoagulatorischer Marker waren mit Qlaira® meist geringer (z. B. Fibrinogen, Faktor VII) als mit EE/LNG, während die meisten antikoagulatorischen Marker (Antithrombin III, Protein C, Protein S, Resistenz gegen aktiviertes Protein C [APC]) mit beiden Präparaten nahezu unverändert blieben. Lediglich die APC-Sensitivitäts-Ratio lag in der EE/LNG-Gruppe etwas über dem Referenzbereich, mit einem signifikanten Unterschied gegenüber Qlaira® (p = 0,0006) (Tabelle 7). Insgesamt gab es im 3. Zyklus unter Behandlung mit Qlaira® bei einem geringeren Prozentsatz von Frauen als mit EE/LNG Veränderungen mehrerer Gerinnungsparameter, die außerhalb des Referenzbereichs lagen.

Auch in der randomisierten offenen Studie von Junge et al. (2011) wurden die Gerinnungsparameter durch Qlaira® nur marginal beeinflusst. 60 gesunde Frauen wurden in dieser Studie randomisiert, 58 waren auswertbar (Alter 18 – 50 Jahre). Sie erhielten entweder Qlaira® oder ein 3-Stufen-Präparat mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel (EE/LNG) für die Dauer von jeweils 7 Zyklen. Prothrombin-Fragment

1+2 und D-Dimer blieben unter Qlaira® im Mittel unverändert, während sie mit EE/LNG um 117 % bzw. 63 % anstiegen (signifikant mit $p < 0{,}01$ für D-Dimer). Auch die prokoagulatorischen Parameter Fibrinogen (+8 %) und Faktor VIIc (+13,5 %) stiegen mit Qlaira® signifikant geringer an als mit dem Vergleichspräparat (+28 % bzw. +24 %); Faktor VIIIc blieb in beiden Gruppen relativ stabil. Die antikoagulatorischen Marker veränderten sich nicht wesentlich, allerdings mit Qlaira® noch deutlich weniger als mit EE/LNG.

Auch eine Reihe von Lipid- und Schilddrüsenparametern, Kortisol- und Sexualhormon-Bindungsproteine (CBG, SHBG) sowie Blutzucker- und Insulinspiegel wurden in dieser randomisierten Studie gemessen (Junge et al., 2011). Qlaira® hatte einen günstigen Einfluss auf HDL- (+8 %) und LDL-Cholesterin (-6,5 %) und ließ ähnlich wie EE/LNG den Triglyzerid- (+31,5 %) und VLDL-Cholesterinspiegel (+27 %) ansteigen. Lp(a) blieb weitgehend unverändert. Auch alle Schilddrüsenwerte blieben mit Qlaira® im Normalbereich, im oralen Glukosebelastungstest wurden weder Insulin- noch Blutzuckerspiegel beeinflusst. CBG und SHBG stiegen in der Qlaira®-Gruppe zwar an (+28 % bzw. +63 %), aber geringer als in der EE/LNG-Gruppe (+146 % bzw. 112 %). Körpergewicht und Blutdruck blieben durchweg stabil.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Untersuchungen zu einer breiten Palette von Laborwerten keine Hinweise für relevante negative Veränderungen unter Behandlung mit Qlaira®. Insbesondere hat Qlaira® offenbar einen etwas geringeren Einfluss auf die einzelnen Gerinnungsparameter als die untersuchten Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol (EE/LNG). Dies erlaubt jedoch noch keine Aussagen zum Thromboserisiko. Diese können erst nach Abschluss der Phase-IV-Studien getroffen werden.

4.1.4 Zyklus- und Blutungskontrolle

Ein Problem oraler Kontrazeptiva mit Estradiol bzw. Estradiolvalerat besteht oft in Unregelmäßigkeiten oder Störungen des Menstruationszyklus mit verlängerten oder verstärkten Entzugsblutungen und/oder häufigem Spotting oder häufigen Durchbruchblutungen im Verlauf des Zyklus. Das dynamische Dosierungsschema von Qlaira® ist darauf ausgerichtet, genau diese Probleme zu minimieren. In einer an 34 Zentren in Deutschland, Tschechien und Frankreich durchgeführten randomisierten Doppelblindstudie wurden Zyklusstabilität und Blutungsmuster unter Anwendung von Qlaira® über 7 Zyklen mit denen eines monophasischen Kontrazeptivums mit 20 μg Ethinylestradiol und 100 μg Levonorgestrel (EE/LG) verglichen (Ahrendt et al., 2009). Insgesamt wurden 798 Frauen randomisiert (399 pro Gruppe). Zwar blieb unter Qlaira® etwas häufiger die reguläre Entzugsblutung am Zyklusende aus (pro Zyklus bei 16,8 – 22,3 % der Frauen vs. 6,2 – 10,5 % in der EE/LNG-Gruppe; $p < 0{,}0001$), doch unplanmäßige Zwischenblutungen waren mit beiden Kontrazeptiva etwa gleich häufig (pro Zyklus bei 10,5 – 18,6 % der Frauen mit Qlaira® vs. 9,9 – 17,1 % der Frauen mit EE/LNG). Die Häufigkeit von Dysmenorrhoe ging von einem Ausgangswert von 9,5 % (Qlaira®) bzw. 6,8 % (EE/LNG) der Frauen auf jeweils 0,5 % im 7. Zyklus zurück. Außerdem traten mit Qlaira® an weniger Tagen des Zyklus Blutungen bzw. Spotting auf als mit dem Vergleichspräparat: median 16 vs. 21 Tage im ersten Behandlungsabschnitt (Tag 1 – 90) und median 12 vs. 15 Tage im zweiten Behandlungsabschnitt (Tag 91 – 180) (jeweils $p < 0{,}0001$). Die Entzugsblutung war bei Anwendung von Qlaira® ebenfalls kürzer und schwächer. Die Dauer der Entzugsblutung pro Zyklus betrug in der Qlaira®-Gruppe median 4 Tage, in der EE/LNG-Gruppe median 5 Tage ($p < 0{,}05$), der Score der Blutungsintensität auf einer Skala von 1 (keine) bis 5 (massiv) lag für Qlaira® bei median 3 (gering) und für EE/LNG bei median 4 (normal stark). Entsprechend hatten mehr Frauen in der Qlaira®-Gruppe eine schwächere Blutung als in der EE/LNG-Gruppe **(Abbildung 16)**.

Ähnlich günstig waren die Ergebnisse zu den Blutungsmerkmalen in der Arbeit von Nelson et al. (2013), die auf den gepoolten Daten aus drei Wirksamkeitsstudien zu Qlaira® von insgesamt 2 266 Frauen basierten. Bei 19 % bis 24 % der Frauen blieb in mindestens einem der Zyklen die Entzugsblutung aus. Die Dauer der Entzugsblutung variierte zwischen durchschnittlich 4,0 und 4,6 Tagen, wobei 59 % bis 66 % der Frauen die Blutung als gering oder als Spotting beschrieben. Zwischenblutungen traten in den Zyklen 2 – 13 bei 13 % bis 23 % der Frauen auf, wobei im Allge-

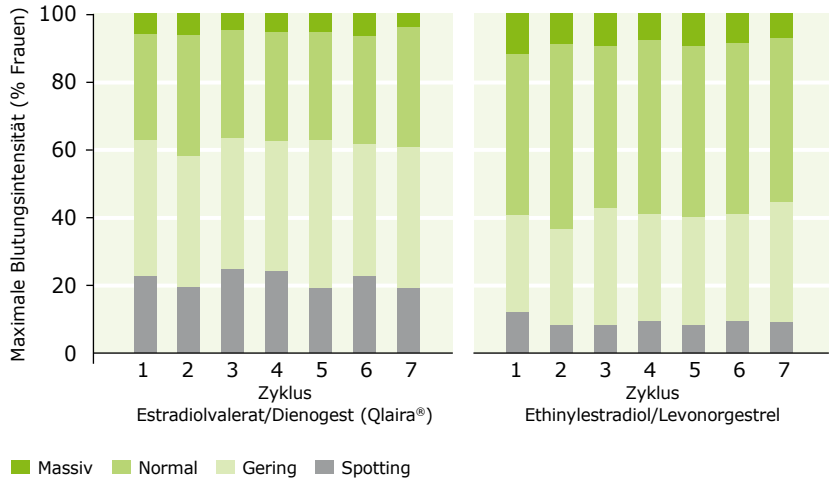
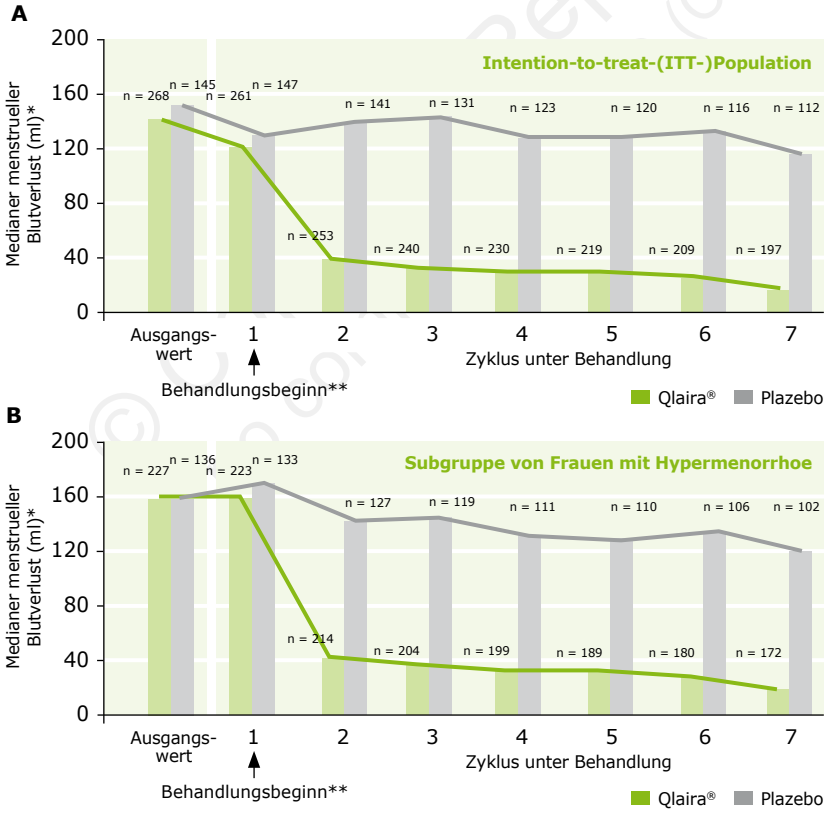


Abbildung 16. Maximale Intensität der regulären Entzugsblutung bei Frauen unter Anwendung von Qlaira® oder Ethinylestradiol/Levonorgestrel im Laufe von 7 Zyklen (nach Ahrendt et al., 2009)

Tabelle 8. Klinische und demographische Ausgangsmerkmale der Frauen mit starken Regelblutungen in der gepoolten Analyse der beiden plazebokontrollierten Studien (Fraser et al., 2011a)

	Qlaira® (n = 269)	Plazebo (n = 152)
Alter ± SD, Jahre	38,3 ± 7,1	37,8 ± 7,2
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
„Kaukasier"	215 (79,9)	126 (82,9)
Schwarze	39 (14,5)	14 (9,2)
„Hispanics"	8 (3,0)	6 (3,9)
Asiaten	3 (1,1)	3 (2,0)
Sonstige	4 (1,5)	3 (2,0)
Körpergewicht ± SD, kg	71,0 ± 11,5	71,0 ± 11,2
Body Mass Index ± SD, kg/m²	25,5 ± 3,7	25,9 ± 3,4
Art der Menstruationsstörung, n (%)		
Hypermenorrhoe	227 (84,4)	136 (89,5)
Menorrhagie	46 (17,1)	22 (14,5)
Polymenorrhoe	4 (1,5)	2 (1,3)

Abkürzungen: SD = Standardabweichung



*Gesamter Blutverlust während eines 28-Tage-Zyklus

**Der Blutverlust im 1. Zyklus entspricht der physiologischen Regelblutung, bei deren Einsetzen die Behandlung begonnen wurde, plus etwaige Zwischenblutungen.

Abbildung 17. Medianwerte des menstruellen Blutverlustes (MBV) unter Behandlung mit Qlaira® und Plazebo in **A** der Intention-to-treat-(ITT-)Analyse und **B** der Subgruppe von Frauen mit Hypermenorrhoe (MBV ≥ 80 ml pro Zyklus im Mittel der Vorlaufphase) (Fraser et al., 2011a)

meinen die Häufigkeit am Anfang am höchsten war und in den anschließenden Zyklen abnahm. Auch die Dauer der Zwischenblutungen war bei längerer Anwendung von Qlaira® rückläufig (durchschnittlich 1,4 Tage im 2. Zyklus, 0,7 Tage im 13. Zyklus). 77 % bis 85 % der Frauen beurteilten die Intensität der Zwischenblutungen als Spotting oder als gering.

4.2 Anwendung als Kontrazeptivum bei starken Menstruationsblutungen

Unter den diversen Menstruationsstörungen sind starke Regelblutungen eine der häufigsten Beschwerden, die Frauen zum Gynäkologen führen. Nach objektiven Kriterien ist Hypermenorrhoe definiert als Blutverlust von ≥ 80 ml pro Zyklus (Hallberg et al., 1966). In der klinischen Praxis wird dann von einer verstärkten Regelblutung gesprochen, wenn der Blutverlust so massiv ist, dass er die betroffenen Frauen in körperlicher, psychischer, sozialer oder materieller Hinsicht in ihrer Lebensqualität einschränkt. Die meisten starken Regelblutungen sind idiopathisch, d.h. es lassen sich keine organischen Ursachen wie Myome, Polypen, Aborte, Gefäßanomalien oder Gerinnungsstörungen finden. Für die Behandlung dieser idiopathischen Formen steht eine Reihe medikamentöser Therapien zur Verfügung; chirurgische Verfahren (Hysterektomie, Endometriumablation) kommen meist erst nach Versagen medikamentöser Therapieversuche und bei abgeschlossener Familienplanung in Betracht. Häufig wurden den Frauen mit starker Regelblutung in den letzten Jahrzehnten kombinierte orale Kontrazeptiva „off label" verschrieben, ohne dass deren Eignung in klinischen Studien zuvor belegt wurde (Iyer et al., 2000). Mit Qlaira® kann nun ein Präparat eingesetzt werden, das zuverlässige Empfängnisverhütung mit nachweislicher Wirksamkeit bei Hypermenorrhoe verbindet.

4.2.1 Wirksamkeit bei Hypermenorrhoe

Die Zulassung von Qlaira® für die Indikation Hypermenorrhoe ohne organische Ursache (nur in Verbindung mit Kontrazeption) basiert auf zwei randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien mit

identischem Design und Auswertungsplan, von denen die eine in USA und Kanada (Jensen et al., 2011), die andere in Australien und Europa (Fraser et al., 2011b) durchgeführt wurde. Beide Studien wurden auch in einer gepoolten Analyse gemeinsam ausgewertet, um die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen (Fraser et al., 2011a).

Patienten und Methodik. Beide Studien bestanden aus 4 Abschnitten: einer 28-tägigen Screeningphase, gefolgt von einer 90-tägigen Vorlaufphase, der 196-tägigen Behandlungsphase (an deren Ende über 90 Tage die Wirksamkeit ausgewertet wurde) und einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen. Die aktive Behandlung bestand aus Qlaira® bzw. Plazebo für die Dauer von 196 Tagen (7 Zyklen). In beiden Studien zusammen wurden 421 Frauen randomisiert, bei denen sich während der Vorlaufphase eine idiopathische Menstruationsstörung ohne nachweisbare organische Ursache bestätigen ließ, entweder in Form einer Hypermenorrhoe (≥ 2 Episoden mit einem Blutverlust von ≥ 80 ml), Menorrhagie (≥ 2 Episoden von ≥ 8 Tagen Dauer) und/oder Polymenorrhoe (≥ 5 Episoden mit ≥ 20 Blutungstagen) **(Tabelle 8)**. Primäre Kriterien der Wirksamkeit waren die Veränderungen des Blutverlustes in ml, die Zahl der verwendeten Binden/Tampons und Parameter des Eisenstoffwechsels.

Relative Reduktion des Blutverlustes. Ein verminderter Blutverlust war bereits am Ende des ersten Zyklus mit Qlaira® erkennbar. Der Effekt nahm im Laufe der nächsten Zyklen noch zu und hielt bis zum Ende der Studientherapie an **(Abbildung 17)**. Am Ende des 7. Anwendungszyklus war der Blutverlust in der Qlaira®-Gruppe im Median um 88 % geringer als in der Vorlaufphase. In der Plazebogruppe war die Reduktion mit median 24 % gering. In der Subgruppe von Frauen mit Hypermenorrhoe (Blutverlust ≥ 80 ml pro Zyklus; n = 227 in der Qlaira®-Gruppe und n = 136 in der Plazebogruppe), die die überwiegende Mehrheit der Studienpopulation ausmachten, waren die Ergebnisse ganz ähnlich (Reduktion des Blutverlustes um median 88 % mit Qlaira® vs. 23 % mit Plazebo).

Wurde der Behandlungseffekt an der Zahl der verwendeten Binden/Tampons gemessen, war der Wirkungsunterschied zwischen Qlaira® und Plazebo ebenfalls hochsignifikant ($p < 0{,}0001$).

Absolute Reduktion des Blutverlustes. Über die gesamte 90-tägige Auswertungsphase war der menstruelle Blutverlust in der Qlaira®-Gruppe im Mittel um 414 ± 373 ml geringer als in der Vorlaufphase, in der Plazebogruppe nur um 109 ± 300 ml; der Unterschied war mit $p < 0{,}0001$ hochsignifikant. In der Subgruppe von Frauen mit Hypermenorrhoe betrugen die entsprechenden Zahlen 454 ± 375 ml bzw. 118 ± 302 ml ($p < 0{,}0001$).

Insgesamt profitierten 92 % der Frauen von der Behandlung mit Qlaira®, indem ihr Blutverlust um 20 % zurückging; 80 % der Frauen verzeichneten eine Reduktion um 50 % und 46 % der Frauen sogar um 80 %; in der Plazebogruppe verzeichneten nur 42 %, 14 % und 2 % der Frauen eine entsprechende Besserung. Zu einer weiteren Zunahme des menstruellen Blutverlustes kam es während der Auswertungsphase lediglich bei 5 % der Frauen unter Qlaira®, aber 20 % der Frauen unter Plazebo.

Therapieeffekt in Abhängigkeit vom Ausgangszustand. Der relative blutungsreduzierende Effekt von Qlaira® erwies sich als unabhängig davon, wie hoch der menstruelle Blutverlust vor der Behandlung war. Absolut gesehen (in ml) war der Nutzen von Qlaira® um so größer, je stärker die Regelblutung zuvor war.

Veränderungen des Eisenstoffwechsels. Während der Studie war es den Teilnehmerinnen erlaubt, Eisenpräparate einzunehmen. Dies taten 16,7 % der Frauen in der Qlaira®-Gruppe und 25,7 % der Frauen in der Plazebogruppe. Dennoch war die Besserung aller gemessenen Marker des Eisenstoffwechsels (Hämoglobin, Hämatokrit, Ferritin) unter der Behandlung mit Qlaira® signifikant größer als in der Plazebogruppe **(Tabelle 9)**.

Tabelle 9. Eisenstoffwechselwerte (Mittelwerte ± Standardabweichung) in der plazebokontrollierten Studie mit Qlaira® bei Frauen mit starken Regelblutungen (Fraser et al., 2011a)

Parameter	Qlaira®			Plazebo		
	Ausgangswert	Tag 196	Differenz	Ausgangswert	Tag 196	Differenz
Hämoglobin, g/dl	n = 269	n = 245	n = 245	n = 152	n = 135	n = 135
	12,2 ± 1,3	12,8 ± 1,1	+0,64 ± 1,1***	12,0 ± 1,4	12,2 ± 1,3	+0,12 ± 1,0
Hämatokrit, %	n = 269	n = 244	n = 244	n = 152	n = 135	n = 135
	38,7 ± 3,8	40,1 ± 3,7	+1,48 ± 3,7**	38,5 ± 4,3	38,7 ± 4,0	+0,08 ± 3,1
Ferritin, ng/ml	n = 269	n = 249	n = 249	n = 150	n = 137	n = 136
	17,9 ± 25,9	25,5 ± 24,4	+7,1 ± 28,8*	17,2 ± 16,9	18,7 ± 17,3	+1,2 ± 12,2

*$p < 0{,}05$ vs. Differenz unter Plazebo; **$p < 0{,}0002$ vs. Differenz unter Plazebo; ***$p<0{,}0001$ vs. Differenz unter Plazebo.

© Copyright Permit Publishing
For personal use (www.jmdrev.de)

Zusammenfassende Beurteilung des Behandlungserfolgs. Die Studienärzte attestierten signifikant mehr Frauen der Qlaira®-Gruppe als denen der Plazebogruppe eine erfolgreiche Behandlung, d. h. eine gute oder sehr gute Besserung ihrer Blutungssymptomatik (83,0 % vs. 40,6 %; $p < 0{,}0001$). Ähnlich bewerteten auch die Patientinnen selbst ihren Behandlungserfolg in der Qlaira®- bzw. Plazebogruppe (Besserungsrate 79,2 % vs. 42,4 %; $p < 0{,}0001$).

4.2.2 Nutzen für Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten

In beiden oben besprochenen Phase-III-Studien mit Qlaira® versus Plazebo an Frauen mit starken Monatsblutungen wurden neben Wirksamkeit und Sicherheit auch die Auswirkungen der Behandlung auf Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten der Betroffenen prospektiv untersucht und separat publiziert (Wasiak et al., 2012 und 2013). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer modifizierten Version des Fragebogens WPAI (Work Productivity Impairment Questionnaire), der nach Abschluss der Vorlaufphase (= Ausgangswert) sowie am Tag 84 (nach 3 Zyklen) und Tag 196 (nach 7 Zyklen, d. h. am Ende der Behandlung) von den Patienten ausgefüllt wurde. Der WPAI basiert auf Likert-Skalen, d. h. ordinal- bzw. rangskalierte Anordnungen von 10 Abstufungen eines Items, wobei höhere Werte einen stärkeren Grad der Einschränkung anzeigen. Beurteilungszeitraum waren in dieser Studie die zurückliegenden 12 Wochen (beim Original-WPAI sind es lediglich 7 Tage). Die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität bezog sich bei der Befragung ausschließlich auf den sogenannten Präsentismus, d. h. die eingeschränkte Produktivität, wenn Mitarbeiter trotz Krankheit zur Arbeit gehen; der Absentismus – Fehlzeiten wegen Krankheit – wurde ausgeklammert.

Bis zum Ende der Behandlung besserten sich in allen Ländern Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten der Studienteilnehmerinnen in der Qlaira®-Gruppe sehr viel deutlicher als in der Plazebogruppe:

- Der Zugewinn an Arbeitsproduktivität im Verlauf von 7 Therapiezyklen (Qlaira® vs. Plazebo) betrug in den Vereinigten Staaten 46,2 % vs. 13,1 %, in Kanada 47,3 % vs. 16,1 %, in Deutschland 55,5 % vs. 27,2 % und im Durchschnitt aller Länder der australisch-europäischen Studie 46,0 % vs. 15,1 %.
- Auch die Alltagsaktivitäten besserten sich unter Qlaira® mehr als unter Plazebo: in den Vereinigten Staaten 53,0 % vs. 24,8 %, in Kanada 56,2 % vs. 28,0 %, in Deutschland 60,7 % vs. 37,7 % und im Durchschnitt aller Länder der australisch-europäischen Studie 55,6 % vs. 30,8 %.
- Diese günstigen Effekte von Qlaira® rechneten sich in erhebliche volkswirtschaftliche Kosteneinsparungen um, die für Deutschland (Stand 2008) auf monatlich 47,2 US$ (Arbeitsproduktivität) bzw. 45,6 US$ (Alltagsaktivitäten) pro berufstätiger Frau mit starken Monatsblutungen geschätzt wurden.

Copyright Permint Publications
Commercial use (CC BY NC-ND 3.0 DE)

Fact Box QLAIRA®

- Erstes orales Kontrazeptivum mit der Wirkung des Estradiols.
- Wurde möglich durch die Besonderheiten von Dienogest und die dynamische Dosierung beider Komponenten (östrogenbetont am Anfang, gestagenbetont am Zyklusende, nur 2 Tage hormonfrei).
- Einfach anzuwenden, da im 28-Tage-Blister ohne Einnahmepause.
- Gleichmäßig niedrige Estradiolserumspiegel über den gesamten Zyklus.
- Kurze, schwache Entzugsblutungen und weniger Hormonentzugssymptome (Kopf- und Unterleibsschmerzen) am Zyklusende.
- Auch Zulassung zur Therapie der Hypermenorrhoe, allerdings immer an Kontrazeption gekoppelt.
- Positive Effekte auf Eisenstoffwechsel, Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten.
- Qlaira® ist aufgrund seiner vielen Vorteile die bevorzugte Option für Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen, aber auch für jene, die unter starken Monatsblutungen leiden und/oder mit Ethinylestradiol-haltigen Pillen nicht zurechtkommen.
- Erste Daten zeigen einen etwas geringeren Einfluss auf relevante Stoffwechsel- und Gerinnungsparameter, aber Aussagen zum Thromboserisiko sind gegenwärtig – mangels ausreichender Daten aus groß angelegten Postmarketing-Studien – noch nicht möglich, so dass gleiche Gegenanzeigen und Risiken wie bei Ethinylestradiol-haltigen oralen Kontrazeptiva bestehen.

5. Hormonersatztherapie mit Estradiolvalerat und Dienogest (Lafamme®)

Aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung verbringen Frauen heute nach der Menopause mehr als ein Drittel ihres Lebens in einer Phase, die durch einen Hormonmangel gekennzeichnet ist. Die Auswirkungen des Estrogenmangels in diesem Lebensabschnitt können sehr vielfältig sein. Mögliche Folgen sind klimakterische Beschwerden wie etwa Hitzewallungen, Blutungsstörungen, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche sowie atrophische Veränderungen im Urogenitalbereich. Aber auch langfristige negative Auswirkungen wie eine erhöhte Morbidität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Osteoporose können daraus resultieren.

Seit der Einführung der Hormonersatztherapie vor etwa 50 Jahren haben neue Erkenntnisse die Entwicklung neuer Therapielösungen erforderlich gemacht. Um den aktuellen Forderungen von Seiten der Wissenschaft gerecht zu werden, aber auch den Wünschen der betroffenen Frauen in der Postmenopause entgegenzukommen, ist es notwendig, für die Behandlung Präparate mit einer möglichst niedrigen Dosierung zur Verfügung zu stellen, die dennoch effektiv und umfassend möglichst alle Beschwerden des klimakterischen Syndroms beseitigen.

Pharmakologie. Lafamme® ist ein kombiniertes Östrogen/Gestagen-Präparat mit den Wirkstoffen Estradiolvalerat und Dienogest. Das Estradiolvalerat wird schon bei der gastrointestinalen Resorption oder im Verlauf der ersten Leberpassage in das biologisch aktive „natürliche“ 17ß-Estradiol umgewandelt. Es stehen zwei Wirkstärken von Lafamme® mit unterschiedlichen Östrogendosen zur Verfügung. Lafamme® 1 mg enthält mit 1 mg Estradiolvalerat entsprechend 0,76 mg Estradiol pro Tablette eine sehr niedrige Östrogendosis, Lafamme® 2 mg mit 2 mg Estradiolvalerat entsprechend 1,53 mg Estradiol pro Tablette eine mittlere Östrogendosis. Die Tabletten beider Wirkstärken enthalten jeweils 2 mg Dienogest.

Nach einmaliger Verabreichung von Lafamme® 1 mg werden maximale Estradiol-Serumspiegel von 21 pg/ml etwa innerhalb von 6 Stunden erreicht. Bei täglicher Einnahme wird nach 4 bis 7 Tagen ein Steady State erzielt. Die minimalen und maximalen Estradiol-Serumkonzentrationen im Steady State liegen bei 21 bzw. 43 pg/ml. Die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration beträgt 33 pg/ml. Die Halbwertszeit von Estradiol liegt bei 20 Stunden.

Eine Gestagenkomponente ist bei der Hormonersatztherapie nicht hysterektomierter Frauen zum Schutz des Endometriums erforderlich, um einer Hyperplasie durch die Östrogenzufuhr entgegenzuwirken. Dienogest hat hier den Vorteil, dass es zwar eine äußerst starke gestagene Wirkung am Endometrium besitzt, aber im Gegensatz zu anderen Gestagenen extragenital keine antiöstrogene Partialwirkung. Damit werden die erwünschten positiven Östrogeneffekte, z. B. im ZNS, nicht geschmälert. Dies wiederum bringt den Vorteil mit sich, dass in der Hormonersatztherapie oft schon Lafamme® 1 mg/2 mg mit der niedrigen Estradioldosis von 0,76 mg täglich ausreicht, um den Östrogenmangel auszugleichen und damit klimakterische Beschwerden wirksam zu reduzieren. Außerdem besitzt Lafamme® dank Dienogest einen günstigen Einfluss auf die Psyche, den Schlaf und die geistige Leistungsfähigkeit bei zusätzlicher antiandrogener Wirkung.

Anwendung. Lafamme® wird angewendet für die kontinuierliche Hormonersatztherapie zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen bzw. nicht hysterektomierten postmenopausalen Frauen, deren Menopause

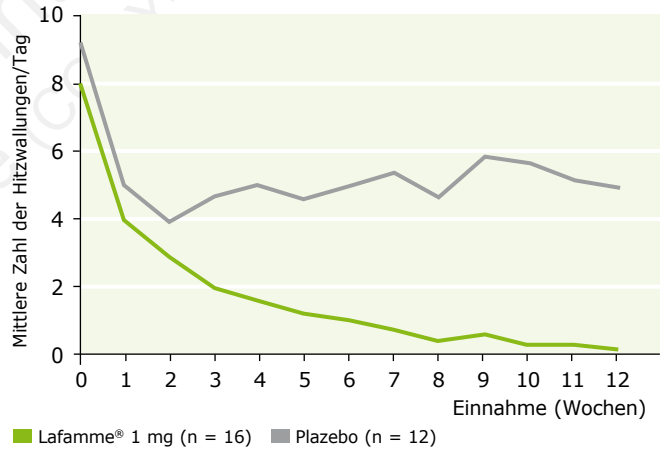
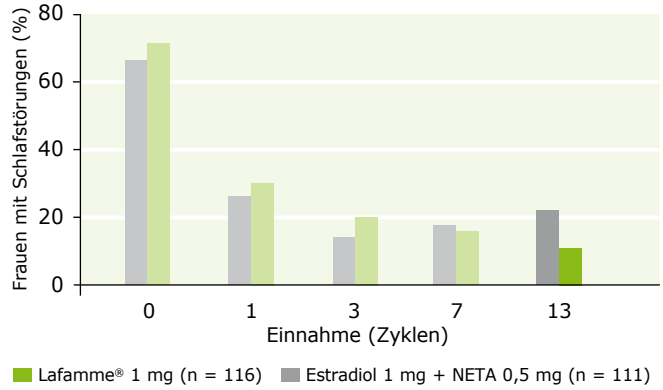


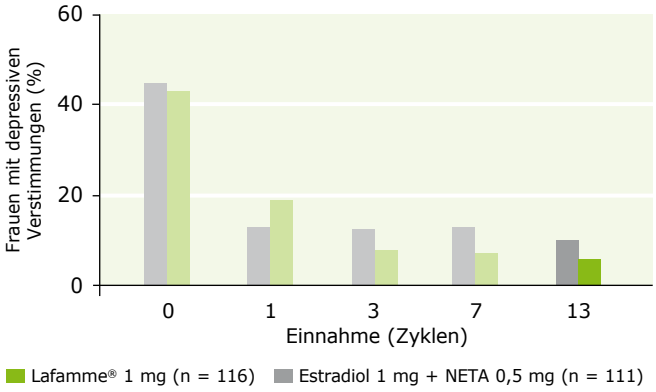
Abbildung 18. Häufigkeit von **Hitzewallungen** während einer 12-wöchigen Behandlung mit Lafamme® 1 mg oder Plazebo



Abkürzungen: NETA = Norethisteronacetat

Abbildung 19. Häufigkeit von **Schlafstörungen** unter der Behandlung mit Lafamme® 1 mg und einem Vergleichspräparat über 13 Zyklen

© Copyright Preprint Publications (Non-commercial use only - NC-ND 3.0 DE)



Abkürzungen: NETA = Norethisteronacetat

Abbildung 20. Häufigkeit **depressiver Verstimmungen** unter der Behandlung mit Lafamme® 1 mg und einem Vergleichspräparat über 13 Zyklen

mindestens 1 Jahr zurückliegt. Von der Behandlung von Frauen über 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

5.1 Wirksamkeit bei klimakterischen Beschwerden

5.1.1 Einfluss auf Hitzewallungen

In einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Lafamme® 1 mg bei 28 Frauen mit klimakterischen Beschwerden geprüft (Jenapharm-Forschungsbericht A01000). Eines der Beurteilungskriterien war die Beseitigung von Hitzewallungen **(Abbildung 18)**. Vor der Therapie betrug die mittlere Zahl von Hitzewallungen in der Lafamme®-Gruppe 8 pro Tag und in der Plazebogruppe 9 pro Tag. Schon nach 1-wöchiger Hormonsubstitution war eine deutliche Besserung der Beschwerden zu verzeichnen, die Zahl der Hitzewallungen war bereits um die Hälfte reduziert. Nach 4-wöchiger Behandlung war die Zahl der Hitzewallungen mit Lafamme® bereits um 79 % zurückgegangen, in der Plazebogruppe nur um 45 %. Am Ende der 12-wöchigen Behandlung waren die Frauen in der Lafamme®-Gruppe praktisch frei von Hitzewallungen, während bei den Studienteilnehmerinnen in der Plazebogruppe im Mittel immer noch 5 Hitzewallungen pro Tag auftraten.

5.1.2 Einfluss auf Schlafstörungen

Die im Klimakterium gehäuft auftretenden Schlafstörungen werden von den Frauen ebenfalls als sehr belastend empfunden und können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und der allgemeinen Leistungsfähigkeit sowie der Gedächtnisleistung, Feinmotorik und Reaktionszeit führen (Löffler et al., 1998; Saletu et al., 1998). In einer randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie wurde deshalb der Einfluss von Lafamme® 1 mg im Vergleich mit einem anderen hormonellen Kombinationspräparat mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) auf Schlafstörungen untersucht (Jenapharm-Forschungsbericht A04274). An der Studie nahmen 227 postmenopausale Frauen teil. Vor Therapiebeginn litten 72 % der Frauen in der Lafamme®-Gruppe unter Schlafstörungen, in der Vergleichsgruppe waren 67 % betroffen.

Schon nach 4-wöchiger Hormonsubstitution war bei allen Frauen eine deutliche Linderung der Beschwerden zu verzeichnen, in beiden Gruppen kam es zu einer Abnahme der Schlafstörungen um mehr als die Hälfte. Im weiteren Verlauf der Behandlung zeichnete sich ab, dass Lafamme® 1 mg trotz der niedrigeren Östrogendosis von 0,76 mg Estradiol ebenso zu einer effizienten Reduktion der Schlafstörungen führte. Dieser zusätzliche Nutzen ist durch den Wirkstoff Dienogest zu erklären, denn bereits in vorangegangenen Untersuchungen im Schlaflabor konnte nachgewiesen werden, dass Dienogest die positiven Östrogeneffekte auf den Schlaf unterstützt (Saletu-Zyhlarz et al., 2003). Deshalb waren nach 13 Einnahmezyklen in der Lafamme®-Gruppe lediglich noch 11 % der Frauen von Schlafstörungen betroffen, unter dem Vergleichspräparat noch 22 % **(Abbildung 19)**.

Auch die Auswirkungen der Behandlung auf den Schweregrad der Schlafstörungen wurden in dieser Studie untersucht (Jenapharm-Forschungsbericht A04274). Vor Behandlungsbeginn waren bei den Frauen, die unter Schlafstörungen litten, die Beschwerden in der Lafamme®-Gruppe zu 37 % leicht und zu 63 % mittelschwer bis schwer, in der Vergleichsgruppe zu 44 % leicht und zu 56 % mittelschwer bis schwer. Auch im Hinblick auf den Schweregrad erwies sich Lafamme® 1 mg trotz der niedrigeren Östrogendosis als effektive Hormonersatztherapie. Nach 13 Einnahmezyklen hatten in der Lafamme®-Gruppe nur noch 4 % der Frauen schwere Schlafstörungen, bei den übrigen waren sie nur noch leicht bis mittelschwer. In der Vergleichsgruppe waren nach 13 Einnahmezyklen noch 12 % der Frauen von schweren Schlafstörungen betroffen.

5.1.3 Antidepressive Wirkung

Ein weiteres Beurteilungskriterium der Wirksamkeit von Lafamme® 1 mg in der randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie im Vergleich mit Estradiol 1 mg/NETA 0,5 mg an 227 postmenopausalen Frauen war der Schweregrad einer vorliegenden depressiven Verstimmung (Jenapharm-Forschungsbericht A04274), was nicht ausschließt, dass in einzelnen Fällen Depressionen auch als unerwünschte Nebenwirkung auftreten können. Eine solche psychische Symptomatik ist im Klimakterium durchaus häufig, und Östrogene können über die Steigerung der Serotoninaktivität einen positiven Einfluss auf die Stimmung ausüben. Zu Studienbeginn lag in der Lafamme®-Gruppe bei 43 % und in der Vergleichsgruppe bei 45 % der Frauen eine depressive Verstimmung vor. Bereits nach

© Copyright Reprint Publications
Non-commercial use (CC BY NC 3.0)

dem ersten Einnahmezyklus war eine deutliche Häufigkeitsabnahme von Depressivität zu verzeichnen, und im weiteren Verlauf der Hormonsubstitution nahm dieser Effekt noch zu. Nach 13 Einnahmezyklen von Lafamme® 1 mg waren nur noch 7 % der Frauen von depressiven Verstimmungen betroffen, in der Vergleichsgruppe waren es 10 % (Abbildung 20).

Eine weitere randomisierte Doppelblindstudie, in diesem Fall plazebokontrolliert, bestätigte die gute Wirksamkeit von Lafamme® 2 mg zur Behandlung der postmenopausalen Depression (Rudolph et al., 2004). An dieser Studie nahmen 129 Frauen im Alter zwischen 48 und 65 Jahren teil, bei denen im Rahmen eines klimakterischen Syndroms eine leichte bis mittelschwere depressive Episode diagnostiziert wurde (Score ≥ 16 auf der Hamilton-Depressionsskala HAMD). Die Behandlung erfolgte über 24 Wochen, entweder mit Lafamme® in der höheren Wirkstärke (2/2 mg) (n = 65) oder Plazebo (n = 64).

Lafamme® 2 mg führte bei den Studienteilnehmerinnen zu einer deutlichen Besserung der Depression, die trotz eines ausgeprägten Plazeboeffekts sowohl nach 12 Wochen (p = 0,0003) als auch nach 24 Wochen (p = 0,0005) gegenüber Plazebo statistisch hochsignifikant war. Bei 43,1 % der Frauen in der Lafamme®-Gruppe besserte sich der HAMD-Score um ≥ 50 % auf Absolutwerte unter 8; weitere 26,1 % erfuhren zumindest eine graduelle Besserung, während in der Plazebogruppe die meisten Frauen (64,1 %) keine Veränderung ihrer depressiven Symptomatik zeigten (Tabelle 10).

Der antidepressive Effekt der Hormonersatztherapie mit Lafamme® 2 mg in dieser Studie ließ sich nur zum Teil durch eine parallele Besserung von vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) und Schlafstörungen erklären, denn auch bei statistischer Berücksichtigung dieser Begleiteffekte blieb die antidepressive Wirkung von Lafamme® 2 mg signifikant. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang des therapeutischen Effekts mit einem prämenstruellen Syndrom oder einer postnatalen Depression in der Vorgeschichte. Die meisten Frauen in der Lafamme®-Gruppe (80 %) und der Plazebogruppe (81 %) blieben während der Behandlung ohne Nebenwirkungen.

5.1.4 Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit

Der in der Postmenopause bestehende Östrogenmangel kann den Neurotransmitterstoffwechsel im Gehirn, insbesondere von Acetylcholin, stören und die Sauerstoffversorgung des Gehirns reduzieren. Die Folgen sind Störungen der allgemeinen Hirnleistung sowie Vergesslichkeit, nachlassende Konzentration, schlechtere Merkfähigkeit und schlechteres Erinnerungsvermögen. In einer plazebokontrollierten Studie mit 2 mg Estradiolvalerat alleine oder in Kombination mit 2 oder 3 mg Dienogest an Frauen mit Schlafstörungen im Rahmen eines klimakterischen Syndroms konnte gezeigt werden, dass sich durch die kombinierte Hormontherapie nicht nur die Schlafqualität subjektiv und objektiv bessern ließ, sondern auch die Sauerstoffversorgung des Gehirns während des Schlafs, gemessen anhand einer Steigerung von Apnoe- und Apnoe/Hypopnoe-Index. Tagsüber besserten sich Vigilanz und allgemeine zerebrale Leistungsfähig-

Tabelle 10. Besserung der depressiven Symptomatik bei postmenopausalen Frauen unter Behandlung mit Lafamme® 2/2 mg oder Plazebo über 24 Wochen (nach Rudolph et al., 2004)

	Lafamme® 2/2 mg (n = 65)			Plazebo (n = 64)		
Parameter	**Baseline**	**Woche 12**	**Woche 24**	**Baseline**	**Woche 12**	**Woche 24**
Schwere der Depression, mittl. HAMD-Score ± SD	18,9 ± 3,1	12,1 ± 6,4*	10,8 ± 7,2**	18,8 ± 3,9	15,8 ± 6,9	15,0 ± 7,7
HAMD-Response						
Kein Ansprechen (HAMD ≥ 16), n (%)	-	-	20 (30,8)	-	-	41 (64,1)
Partielle Remission (HAMD 9–15), n (%)	-	-	17 (26,1)	-	-	6 (9,4)
Komplette Remission (HAMD ≤ 8), n (%)	-	-	28 (43,1)	-	-	17 (26,6)
CGI-Response			n=60			n=57
Nicht ausgewertet	-	-	1 (1,7)	-	-	4 (7,0)
Unverändert/ Verschlechterung	-	-	12 (20,0)	-	-	29 (50,9)
Minimale Besserung	-	-	7 (11,7)	-	-	5 (8,8)
Mäßige Besserung	-	-	19 (31,7)	-	-	12 (21,1)
Deutliche Besserung	-	-	21 (35,0)	-	-	7 (12,3)

*p = 0,0003 vs. Plazebo; **p = 0,0005 vs. Plazebo

Abkürzungen: HAMD = Hamilton Depressions-Score, CGI = Clinical Global Impression

Copyright Reprint Publications
Commercial use (CPD/MEDICAL) 30 DAYS

keit der Frauen erheblich. Auch einzelne kognitive Funktionen wie Merkfähigkeit, Konzentration und Erinnerungsvermögen ließen sich deutlich steigern. Zwar hatte auch die Östrogen-Monotherapie günstige neurophysiologische Wirkungen, doch diese wurden durch die Kombination mit Dienogest in einzelnen Bereichen signifikant verstärkt (Saletu et al., 2002; Saletu, 2003; Saletu et al., 2005).

5.2 Blutungsfreiheit

Viele Frauen erwarten von einer Hormonersatztherapie im Klimakterium neben der Beseitigung klimakterischer Beschwerden auch ein schnelles Erreichen von Blutungsfreiheit. Hierfür eignet sich Dienogest als Gestagenkomponente von Lafamme® in besonderem Maße, da es eine starke transformatorische Wirkung auf das Endometrium besitzt. Entsprechend rasch wurde in der randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie bei den postmenopausalen Frauen unter Behandlung mit Lafamme® 1 mg bei den meisten Frauen Blutungsfreiheit erzielt; bereits am Ende des ersten Einnahmezyklus blieb bei 80 % der Frauen die Regelblutung aus, nach 13 Zyklen betrug die Erfolgsrate 95 % (Jenapharm-Forschungsbericht A04274). Dies ist eine gute Voraussetzung für eine hohe Compliance unter Behandlung mit Lafamme®.

5.3 Einfluss auf Körpergewicht und Stoffwechselparameter

In einer klinischen Studie an 159 Frauen blieb das Körpergewicht während der Anwendung von Lafamme® 1 mg über 13 Einnahmezyklen praktisch konstant, d.h. es änderte sich im Mittel nur geringfügig (Jenapharm-Forschungsbericht A04274). Auch wurden keine relevanten Veränderungen von Parametern des Kohlenhydratstofwechsel beobachtet. Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterinspiegel nahmen im Laufe eines Jahres um 7,5 %, 6,5 % und 4,5 % ab. Die Triglyzeride fielen vorübergehend ab (um 5 % nach 7 Zyklen), erreichten nach 13 Zyklen aber wieder ungefähr ihren Ausgangswert. Das Gerinnungssystem wurde nicht relevant beeinflusst. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase verringerte sich um etwa 19 %, was in Verbindung mit der gleichzeitig beobachteten Abnahme der Pyridinolin- bzw. Desoxypyridinolinausscheidung auf eine Hemmung der Knochenresorption hindeutet (Jenapharm-Forschungsbericht A04274).

5.4 Anwendungssicherheit

5.4.1 Endometrialer Schutz

In den klinischen Studien mit Lafamme® wurde auch die endometriale Unbedenklichkeit der Anwendung geprüft. Dazu wurden die Daten von 498 postmenopausalen Frauen ausgewertet. Die Messung der Endometriumdicke mittels transvaginaler Sonographie ergab einen Durchschnittswert von ≤ 5 mm; bei etwa 90 % der Anwenderinnen lag ein atrophisches Endometrium vor. Während der gesamten Behandlung trat bei keiner Anwenderin eine Endometriumhyperplasie auf (Jenapharm-Forschungsbericht A01000, A02343, A04274 und A11355).

5.4.2 Verträglichkeit

In den klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hat sich Lafamme® 1 mg als ein gut verträgliches Präparat für die kontinuierliche kombinierte Hormonsubstitution erwiesen. Die in den multizentrischen Studien ermittelten unerwünschten Wirkungen waren vergleichbar denen, die während der Behandlung mit anderen Hormonsubstitutionspräparaten auftraten. Dabei waren Beschwerden wie Blutungsstörungen (8,9 %), Kopfschmerzen (9,5 %) und Spannungsgefühl in den Brüsten (11,9 %) sowie Hitzewallungen und Übelkeit die am häufigsten genannten unerwünschten Wirkungen. Unerwünschte Wirkungen, die möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher mit der Einnahme des Präparates in Verbindung gebracht werden konnten, führten im Verlauf eines Jahres bei lediglich 17,7 % der Anwenderinnen zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung. Diese Beschwerden traten überwiegend in den ersten Behandlungswochen auf.

Fact Box LAFAMME®

- Lafamme® ist ein kontinuierliches kombiniertes Östrogen-Gestagen-Präparat (1 oder 2 mg Estradiolvalerat + 2 mg Dienogest pro Tablette) für die Hormonersatztherapie im Klimakterium.
- Durch die Kombination mit dem Gestagen Dienogest lindert Lafamme® bei der Mehrzahl der Frauen schon in der niedrigen Estradioldosis rasch und effektiv die klimakterischen Beschwerden.
- Lafamme® kann im Rahmen eines klimakterischen Syndroms auch nachhaltig Stimmung und Schlaf verbessern und sich positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken.
- Mit Lafamme® wird bei der Mehrzahl der Anwenderinnen rasch Blutungsfreiheit erreicht.
- Lafamme® hat auch bei längerer Anwendung in der Regel keine ungünstigen Auswirkungen auf Körpergewicht und Stoffwechselparameter.

© Copyright Recombinant Publications
For commercial use (CC BY NC ND)

6. Therapie der Endometriose mit Dienogest (Visanne®)

Die Endometriose ist eine häufige chronische östrogenabhängige Erkrankung, bei der endometriumähnliches Gewebe außerhalb der Gebärmutter (Cavum uteri) angesiedelt wird. Von der Erkrankung sind etwa 5 – 10 % aller Frauen im reproduktiven Alter betroffen. Die Symptomatik umfasst typischerweise wiederholte Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Unterleibsschmerzen, aber auch Dysurie und Dyschezie können Hinweise auf die Erkrankung sein. Häufig sind verminderte Fertilität oder Infertilität die Folge. Die oft dauerhaft bestehenden Beschwerden können die Lebensqualität der betroffenen Frauen nachhaltig beeinträchtigen. Therapeutisch kommen chirurgische und medikamentöse Maßnahmen in Betracht. Durch eine möglichst langfristige medikamentöse Behandlung kann das Rezidivrisiko gesenkt werden. Im Rahmen der medikamentösen Therapie stehen Arzneimittel wie GnRH-Agonisten und bestimmte Gestagene (Dienogest) zur Verfügung, wobei die Anwendungsdauer von GnRH-Agonisten aufgrund der starken Absenkung der Estradiolproduktion zeitlich begrenzt ist.

Visanne® enthält das am Endometrium äußerst effektive Gestagen Dienogest (2 mg/Tablette). Dienogest hemmt moderat die endogene Synthese von Estradiol und verringert somit die trophischen Wirkungen von Estradiol auf das eutope und ektope Endometrium (Foster & Wilde, 1998; Sasagawa et al., 2008a). Bei einer kontinuierlichen Behandlung schafft Dienogest ein hypoöstrogenes, hypergestagenes endokrines Umfeld, das zu einer Dezidualisierung des endometrialen Stromas und nachfolgender Atrophie der endometriotischen Läsionen führt. Unabhängig von seiner gestagenen Wirkung über den Progesteronrezeptor hemmt Dienogest außerdem unmittelbar die Proliferation von endometriumähnlichem Gewebe (Okada et al., 2001; Katsuki et al., 1998; Fu et al., 2008; Shimizu et al., 2009).

Visanne® ist das einzige oral anwendbare Gestagenpräparat, das im Rahmen eines umfassenden Studienprogramms systematisch für die Anwendung bei Endometriose geprüft und zugelassen wurde. Die klinischen Ergebnisse aus diesem Programm zeigen, dass Visanne® eine wirksame Schmerzlinderung bei Endometriose gewährleistet, die mit derjenigen der bisherigen Standardmedikation (GnRH-Agonisten) vergleichbar ist. Das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil trägt dazu bei, dass Visanne® auch für die längerfristige Anwendung geeignet erscheint. Es liegen zur Zeit nur begrenzte veröffentlichte Daten bei der Anwendung von Visanne® über mehr als 15 Monate bzw. bis zu 36 Monaten vor (Takagi et al., 2012).

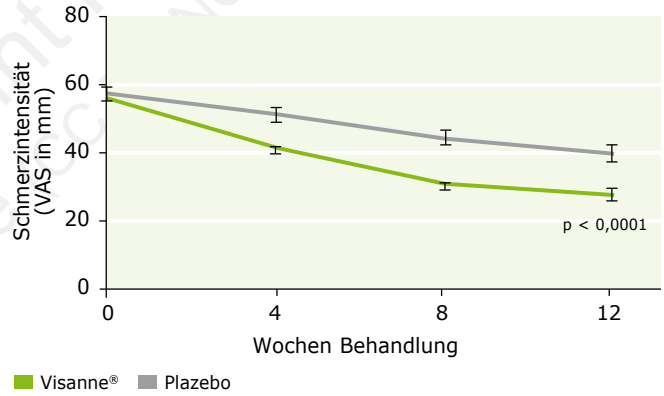


Abbildung 21. Intensität von Unterleibsschmerzen bei Endometriose-Patientinnen unter Behandlung mit Visanne® bzw. Plazebo. Die Wertepunkte sind Mittelwerte auf einer visuellen Analogskala (VAS) ± Standardabweichung (Strowitzki et al., 2010a)

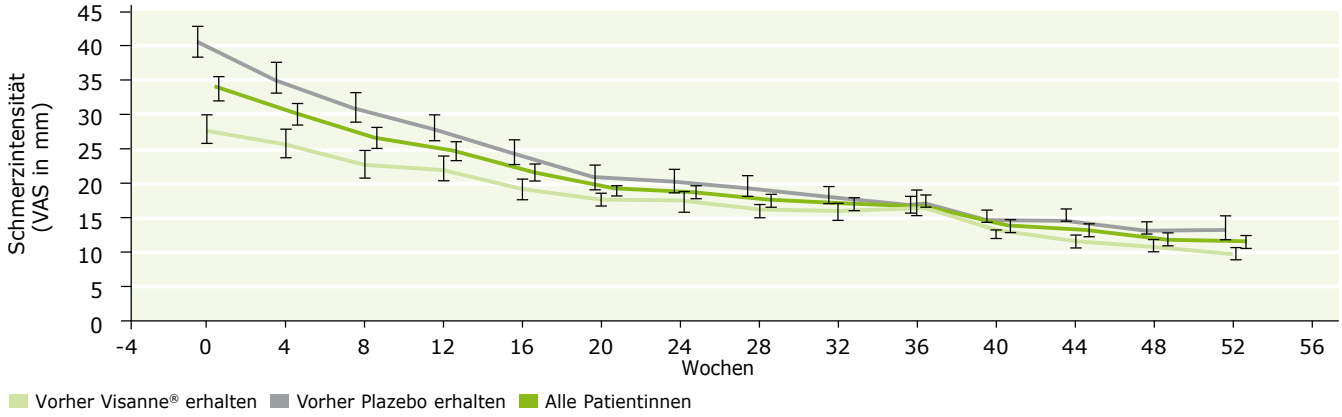


Abbildung 22. Intensität von Unterleibsschmerzen bei Endometriose-Patientinnen unter 52-wöchiger Anschlussbehandlung mit Visanne®. Die Wertepunkte sind Mittelwerte auf einer visuellen Analogskala (VAS) ± Standardabweichung (Petraglia et al., 2012)

© Copyright Reprint Publications
no commercial use CC BY-NC-ND 3.0 DE

6.1 Klinische Wirksamkeit

6.1.1 Dosisfindungsstudie

In einer 24-wöchigen, randomisierten, offenen Dosisfindungsstudie an 68 Frauen mit geringer bis mittelschwerer Endometriose (Stadium I-III) wurde festgestellt, dass die niedrigste effektive Wirkdosis von Dienogest zur Behandlung der Endometriose bei 2 mg/Tag liegt (Köhler et al., 2010). In dieser Dosierung kam es bis Studienende bei einem erheblichen Teil der Patientinnen zu einer Besserung der Symptome wie Dyspareunie, Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhoe, prämenstruellen Schmerzen und Schmerzen bei der gynäkologischen Untersuchung. Eine Verdoppelung der Dosis auf 4 mg/Tag war mit keiner weiteren Wirkungssteigerung verbunden (Köhler et al., 2010). Die Dienogestdosis von 2 mg in Visanne® ist bei täglicher Einnahme des Präparats daher völlig ausreichend.

6.1.2 Schmerzlinderung

Für symptomatische Patientinnen, die sich für eine Endometriosebehandlung entscheiden, ist die Schmerzlinderung von oberster Priorität für den Erfolg der Behandlung (Sinaii et al., 2007; Somigliana et al., 2009). Aktuelle Studien zeigen übereinstimmend, dass mit Visanne® eine wirksame Schmerzlinderung erreicht wird.

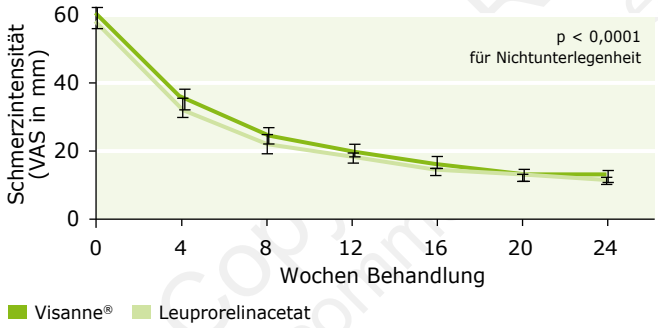


Abbildung 23. Intensität von Unterleibsschmerzen bei Endometriose-Patientinnen in der randomisierten Vergleichsstudie von Visanne® versus Leuprorelinacetat. Die Wertepunkte sind Mittelwerte auf einer visuellen Analogskala (VAS) ± Standardabweichung (Strowitzki et al., 2010b)

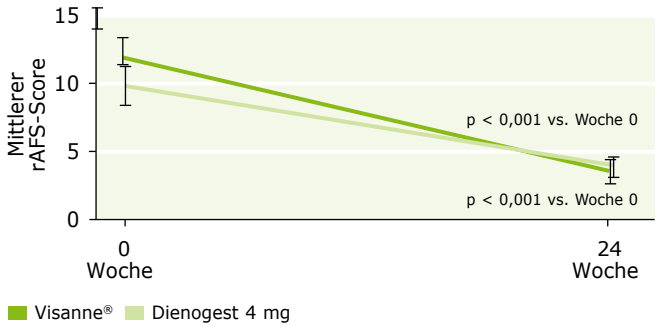


Abbildung 24. Rückbildung endometriotischer Läsionen unter Behandlung mit Dienogest. Die Wertepunkte sind Mittelwerte ± Standardabweichung des rAFS-Scores (Köhler et al., 2010)

In einer 12-wöchigen multizentrischen, randomisierten, **plazebokontrollierten Doppelblindstudie** wurde an 188 Frauen mit nicht länger als 1 Jahr zurückliegender laparoskopischer Diagnose einer Endometriose des Stadiums I bis IV die Wirksamkeit von Visanne® zur Schmerzlinderung untersucht (Strowitzki et al., 2010a). Alle Patientinnen hatten zu Studienbeginn Unterleibsschmerzen mit einer Intensität von mindestens 30 mm auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 100 mm. Der mittlere VAS-Wert verringerte sich im Verlauf der Studie in der Visanne®-Gruppe um 27,4 mm und in der Plazebogruppe um 15,1 mm. Diese Differenz von 12,3 mm (95 %-Konfidenzintervall 6,4 – 18,1) zugunsten von Visanne® war mit $p < 0{,}0001$ signifikant **(Abbildung 21)**.

Sekundäres Wirksamkeitskriterium war in dieser Studie die Symptomskala nach Biberoglu und Behrman (B&B-Skala), anhand derer sich unter Visanne® ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Symptomatik gegenüber Plazebo nachweisen ließ. Auf der CGI-Skala (Clinical Global Impression) besserte sich bei 52,9 % der Patientinnen unter Visanne® das Allgemeinbefinden deutlich bis sehr deutlich; unter Plazebo war dies nur bei 22,9 % der Patientinnen der Fall. Auch eine Bewertung der Lebensqualität mit Hilfe des Fragebogens SF-36 ergab in der Kategorie „körperliche Schmerzen“ mit Visanne® eine signifikante Verbesserung gegenüber Plazebo.

Langzeitergebnisse mit Visanne® wurden in einer **offenen Verlängerungsstudie** gewonnen, die den Teilnehmerinnen nach Abschluss der 12-wöchigen plazebokontrollierten Doppelblindstudie (Strowitzki et al., 2010a) angeboten wurde (Petraglia et al., 2012). Die Weiterbehandlung mit Visanne® war auf 53 Wochen angelegt, wobei 152 von 168 Patientinnen diese Anschlusstherapie planmäßig abschlossen (aktive Gesamtbehandlungsdauer 65 Wochen für die Frauen, die bereits in der 12-wöchigen Studie Visanne® erhalten hatten). Eine Subgruppe von 34 Patientinnen wurde anschließend nochmals ohne Behandlung für 24 Wochen nachbeobachtet (Gesamtstudiendauer 90 Wochen). Zu Beginn der Verlängerungsstudie betrug die mittlere Intensität von Unterleibsschmerzen bei den zuvor mit Visanne® behandelten Frauen 27,9 mm, bei den vormaligen Plazebopatientinnen 40,7 mm und in der gesamten Studienpopulation 34,1 ± 21,6 mm auf der VAS. Der mittlere Schmerzscore verringerte sich in der Gesamtpopulation im Laufe der Anschlussbehandlung mit Visanne® stetig und signifikant auf einen VAS-Endwert von 11,5 ± 11,3 mm ($p < 0{,}001$) **(Abbildung 22)**. Auch die Häufigkeit bzw. Dauer von Blutungen bzw. Spotting gingen unter Behandlung mit Visanne® stetig zurück, um während der therapiefreien Nachbeobachtung innerhalb von 4 – 6 Wochen wieder auf ihr ursprüngliches Niveau zurückzukehren.

Reprint Publications © COPYRIGHT

In einer 24-wöchigen offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Visanne® mit denen des GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat (LA) verglichen (Strowitzki et al., 2010b und 2012). Primäres Studienziel war es, die „Nichtunterlegenheit" (non-inferiority) von Visanne® gegenüber einer Standardtherapie bezüglich des Wirksamkeitskriteriums „Unterleibsschmerzen" – gemessen mit Hilfe einer VAS von 100 mm – zu prüfen. An der Studie nahmen 252 Frauen mit nicht länger als 1 Jahr zurückliegender laparoskopischer Diagnose einer Endometriose (Stadium I–IV) teil. LA wurde in einer Dosis von 3,75 mg/Monat als intramuskuläre Depotspritze verabreicht. Es zeigte sich, dass die Unterleibsschmerzen der Studienteilnehmerinnen (Ausgangswerte 60,2 mm in der Visanne®-Gruppe und 57,9 mm in der LA-Gruppe) in beiden Behandlungsgruppen stetig und in ihrem Ausmaß vergleichbar um 47,5 mm (Visanne®) bzw. 46,0 mm (LA) zurückgingen **(Abbildung 23)**.

Dieses Ergebnis war die Bestätigung, dass Visanne® dem GnRH-Agonisten in seiner Wirksamkeit ebenbürtig ist (gesicherte Nichtunterlegenheit mit $p < 0{,}0001$). Ganz ähnliche Ergebnisse zur Wirksamkeit beider Therapien lieferte der B&B-Score – ein Maß für die Gesamtheit subjektiver Beschwerden und gynäkologischer Untersuchungsbefunde – sowie der Lebensqualitäts-Fragebogen SF-36, wobei letzterer mit Visanne® sogar tendenziell bessere Ergebnisse zeigte. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit gab es in dieser Studie deutliche Vorteile zugunsten von Visanne®. Da Dienogest die Serumestradiolspiegel nur moderat im Vergleich zu GnRH-Analoga senkt, war die Häufigkeit von Östrogenmangelsymptomen wie Kopfschmerzen (12,5 % vs. 19,5 %), Hitzewallungen (0 % vs. 7 %), trockene Vaginalschleimhaut (1,7 % vs. 7 %), Libidoverlust (4,2 % vs. 6,3 %) und Schlafstörungen (1,7 % vs. 7,8 %) in der Visanne®-Gruppe deutlich geringer als in der LA-Gruppe (Strowitzki et al., 2010b). Außerdem deuteten verschiedene Marker des Knochenstoffwechsels auf eine erhöhte Knochenresorption unter Behandlung mit LA hin, nicht aber unter Visanne® (Strowitzki et al., 2010b).

Von einer Reihe weiterer Studien mit Laufzeiten zwischen 16 und 52 Wochen wurden Ergebnisse zur Wirksamkeit von Dienogest bei endometriosebedingten Schmerzen publiziert, die allesamt die guten Behandlungserfolge mit diesem Wirkstoff (Köhler et al., 1989; Schindler et al., 2006; Momoeda & Taketani, 2007; Momoeda et al., 2009) und dessen therapeutische Gleichwertigkeit mit GnRH-Agonisten (Cosson et al., 2002; Harada et al., 2009) bestätigten.

6.1.3 Reduktion endometriotischer Läsionen

Der laparoskopische Nachweis einer Verringerung von Endometrioseherden liefert wertvolle, objektive Zusatzinformationen zur Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie. In der 24-wöchigen Dosisfindungsstudie mit 1, 2 und 4 mg Dienogest pro Tag wurden Veränderungen der Endometriosebefunde nach den revidierten Kriterien der American Fertility Society (rAFS) untersucht (Köhler et al., 2010). Dienogest führte zwischen Studienbeginn und -ende zu einer signifikanten Verringerung des rAFS-Scores von durchschnittlich 11,4 ± 1,71 auf 3,6 ± 0,95 ($p < 0{,}001$) in der Gruppe mit 2 mg (Visanne®) und von 9,7 ± 1,34 auf 3,9 ± 0,74 ($p < 0{,}001$) in der Gruppe mit 4 mg **(Abbildung 24)**. Entsprechend besserte sich das Krankheitsstadium gemäß rAFS-Klassifikation sowohl mit 2 mg als auch mit 4 mg Dienogest. In der 2-mg-Gruppe betrug die Stadienverteilung bei Studienbeginn 34,5 % Stadium I, 37,9 % Stadium II und 27,6 % Stadium III. Nach 24-wöchiger Behandlung hatten 23,8 % der Patientinnen keine Endometriose mehr und 52,4 % hatten Stadium I, 9,5 % Stadium II und 4,8 % Stadium III.

Auch in anderen Studien kam es zu einer teilweise deutlichen und bei vielen Patientinnen vollständigen Rückbildung der laparoskopischen Endometriosebefunde unter Behandlung mit Visanne® (Köhler et al., 1987 und 1989; Cosson et al., 2002; Schindler et al., 2006; Momoeda & Taketani, 2007).

6.2 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelreaktionen unter Behandlung mit Visanne® in klinischen Studien waren Kopfschmerzen (9,0 %), Brustbeschwerden (5,4 %), depressive Stimmung (5,1 %) und Akne (5,1 %). Ebenso traten Veränderungen des Blutungsmusters mit Schmierblutungen, unregelmäßigen Blutungen oder Amenorrhoe auf. Unter längerfristiger Behandlung verringerten sich Frequenz und Intensität der Blutungen (Auszug, vollständige Auflistung der Nebenwirkungen siehe Fachinformation Visanne® 2 mg, Stand Juni 2013).

In der 52-wöchigen offenen Verlängerungsstudie mit Visanne® blieben die gemessenen Laborwerte (Hämatologie, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzyme, Estradiol) ebenso wie die Vitalparameter und das Körpergewicht der Patientinnen nahezu unverändert (Petraglia et al., 2012).

In einer Subgruppe von mit Visanne® behandelten Patientinnen in der Vergleichsstudie mit Leuprorelinacetat kam es über einen Zeitraum von 24 Wochen zu keiner Veränderung der mittleren Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule (LWS) mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA); auch andere Marker der Knochenresorption veränderten sich nicht (Strowitzki et al., 2010b). In einer japanischen Studie, in der 135 Endometriosepatientinnen über 52 Wochen mit Visanne® behandelt wurden, ergaben die DEXA-Messungen eine minimale, wenngleich signifikante Abnahme der Knochenmineraldichte an der LWS um 1,6 ± 2,4 % nach 24 Wochen; dieser Trend setzte sich anschließend aber nicht fort (1,7 ± 2,2 % am Ende der Studie). Die Autoren konstatieren, dass sich die unter Visanne® beobachtete leichte Abnahme der lumbalen Knochendichte nicht wesentlich vom Spontanverlauf in dieser Bevölkerungsgruppe unterscheidet (Momoeda et al., 2009). Angesicht moderat abnehmender endogener Estradiolspiegel unter Behandlung mit Visanne®

(z.B. Klipping et al., 2012) sollte allerdings bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisko vor der Anwendung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Frauen mit Endometriose befinden sich mehrheitlich noch im reproduktiven Alter und wünschen mitunter eine Kontrazeption. Nach den vorliegenden Daten bewirkt Dienogest in einer täglichen Dosis von 2 mg eine vollständige Ovulationshemmung (Oettel et al., 1999a; Moore et al., 1999c; Klipping et al., 2012). Da die Wirksamkeit von Visanne® als Kontrazeptivum aber nicht gezielt untersucht wurde, wird Frauen, die das Arzneimittel einnehmen, geraten, zur Vorbeugung einer ungewollten Schwangerschaft auf ein nicht hormonelles Verhütungsmittel (z.B. Barrieremethoden) zurückzugreifen. Nach Absetzen von Visanne® normalisieren sich der Menstruationszyklus und die ovarielle Aktivität der Frauen innerhalb weniger Wochen wieder (Klipping et al., 2012; Petraglia et al., 2012).

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können. Studien zur akuten Toxizität von Dienogest weisen auf keinerlei Risiko für akute Nebenwirkungen im Falle einer versehentlichen Einnahme des Mehrfachen der therapeutischen Tagesdosis hin (Fachinformation Visanne® 2 mg, Stand Juni 2013).

Fact Box VISANNE®

- Dank der pharmakologischen Besonderheiten von Dienogest ist Visanne® eine wirksame Therapie der Endometriose.
- Dauerhafte Linderung der Schmerzsymptomatik und signifikante Rückbildung der Endometrioseherde.
- Wirksamkeit hinsichtlich Schmerzreduktion vergleichbar mit GnRH-Agonisten bei besserem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.
- Keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf Lipidparameter und Knochendichte.
- Mögliche Blutungsunregelmäßigkeiten verringern sich mit zunehmender Dauer der Therapie.
- Kann auch langfristig angewendet werden.*
- Rasche Rückkehr der Fertilität nach Absetzen von Visanne®.

* Es liegen zur Zeit nur begrenzte veröffentlichte Daten bei der Anwendung von Visanne® über mehr als 15 Monate bzw. bis zu 36 Monaten vor (Takagi et al., 2012)

Fazit für die Praxis

- Aufgrund seiner einzigartigen Pharmakologie mit einer hohen gestagenen Wirkung am Endometrium und einer deutlichen antiandrogenen Aktivität eignet sich Dienogest in besonderem Maße als Gestagenkomponente oraler Kontrazeptiva und für die Therapie der Endometriose.
- Die Kombination Dienogest/Ethinylestradiol (Valette®, Maxim®) ist ein hochwirksames und gut verträgliches Kontrazeptivum, das auch für die Behandlung der mittelschweren Akne nach Versagen lokaler Behandlungen bei Frauen eingesetzt werden kann.
- Qlaira® ist das erste Kontrazeptivum auf Basis des „natürlichen" Estradiols. Es handelt sich um ein 4-Phasen-Präparat mit dynamischer Dosierung von Dienogest und Estradiolvalerat, das im 28-Tage-Blister einfach einzunehmen ist. Aufgrund des kurzen hormonfreien Intervalls (2 Tage) treten am Zyklusende meist keine Hormonentzugssymptome auf.
- Qlaira® ist auch zur Verhütung bei Frauen mit starken Regelblutungen ohne organische Ursache gut geeignet, da es die Blutungsintensität deutlich reduziert und die mit einer Hypermenorrhoe verbundenen Einschränkungen im Alltag weitgehend aufhebt.
- Die Kombination von Dienogest (2 mg) und Estradiolvalerat (1 oder 2 mg) (Lafamme®) wurde für die kontinuierliche Hormonsubstitution im Klimakterium entwickelt. Schon mit der niedrigen Estradioldosis kommt es in der Regel zu einer raschen Besserung klimakterischer Beschwerden, verbunden mit einem besseren Schlaf und höherer kognitiver Leistungsfähigkeit.
- Als Einzelwirkstoff (Visanne®) ist Dienogest ein sehr effektives Therapeutikum zur Behandlung der Endometriose. Es ist bei dieser Indikation genauso wirksam wie ein GnRH-Analogon, aber besser verträglich. Die Unterleibsschmerzen lassen meist rasch und dauerhaft nach, die Endometrioseherde bilden sich zurück.

Expertenkommentar

von Prof. Dr. med. Thomas Römer, Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal

Praxisrelevante Aspekte bei der gynäkologischen Anwendung von Dienogest allein oder in Kombination mit Östrogenen

Dienogest und dienogesthaltige Präparate stellen für den Gynäkologen einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar, da die Spannbreite der Anwendung von der Kontrazeption über die Behandlung wichtiger gynäkologischer Erkrankungen, wie z. B. Endometriose oder Hypermenorrhoe, bis zur Hormonsubstitution im Klimakterium reicht. Dienogest- und ethinylestradiolhaltige Pillen haben eine weite Verbreitung, da neben der verlässlichen Kontrazeption auch die antiandrogene Wirkung des Gestagens Dienogest bei den nicht seltenen Androgenisierungserscheinungen therapeutisch mit genutzt werden kann. Auch bei vielen gynäkologischen oder auch zyklusabhängigen Erkrankungen, bei denen eine Anwendung im Langzyklus oder als Langzeiteinnahme von Vorteil sein kann, hat sich aufgrund der hohen Blutungsstabilität die Ethinylestradiol-Dienogest-Kombination in der Praxis bewährt. Qlaira® als Kontrazeptivum mit Estradiolvalerat findet zunehmend Beachtung, u. a. auch deshalb, weil der geprüfte und gut nachweisbare Effekt eines signifikant abnehmenden monatlichen Blutverlustes in der Therapie der Hypermenorrhoe mit dieser Wirkstoffkombination in allen Altersgruppen unter Berücksichtigung des mit dem Alter ansteigenden thromboembolischen Risikos genutzt werden kann. Qlaira® stellt damit eine effektive orale Alternative auch zur intrauterinen Anwendung von Mirena® bzw. zu chirurgischen Interventionen wie der Endometriumablation dar, zumal das Thema der Hypermenorrhoe und die damit verbundene eingeschränkte Lebensqualität sowie deren therapeutischen Möglichkeiten in der Praxis oft unterschätzt werden.

Dienogest als Monopräparat findet als geprüftes und effektivstes Gestagen bei der Endometriosetherapie zunehmend Anwendung, wobei einerseits die Effektivität die der GnRH-Analoga entspricht und andererseits eine ebenso effektive, aber nebenwirkungsärmere Therapie nach unseren Erfahrungen auch längerfristig möglich ist. In vielen Situationen stellt Visanne® sogar eine medikamentöse Alternative zu risikoreichen Endometrioseoperationen, wie z. B. bei interdisziplinär zu planenden Darm- und Blasenresektionen, dar.

Zur Hormonsubstitution in den Wechseljahren, die derzeit ein Comeback erfährt, haben sich auch die Kombinationen aus Dienogest und Estradiolvalerat bewährt. Für die Praxis besonders wertvoll ist, dass hier zwei Dosierungen des Estradiolvalerats verfügbar sind, so dass eine individuelle Therapie möglich ist. Zu Beginn des Klimakteriums, wo die Blutungsstörungen im Vordergrund stehen, wird oft die Kombination mit 1 mg Estradiolvalerat bevorzugt. Wenn andere klimakterische Symptome wie starke vegetative und/oder psychische Beschwerden, z. B. Hitzewallungen und Schlafstörungen im Vordergrund stehen, wird in praxi eher die 2 mg-Dosierung bevorzugt.

Dienogest kann somit bei entsprechend guter Verträglichkeit für viele Frauen von der Kontrazeption über die Behandlung gynäkologischer Erkrankungen bis hin zur Therapie klimakterischer Beschwerden ein effektiver medikamentöser Begleiter sein. Diese mögliche Kontinuität eines Gestagens in der gynäkologischen Praxis und Therapie wird sowohl von Patientinnen als auch von den behandelnden Gynäkologinnen und Gynäkologen überaus geschätzt.

Literatur

Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, Mellinger U, Mansour D (2009) Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 80(5):436-444

Bitzer J, Parke S, Roemer T, Serrani M (2011) Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health* 3:127-132

Böcker R, Kleingeist B (1995) Der Einfluß von Dienogest auf das humane Cytochrom P-450-Enzymsystem in vitro. In: Teichmann AT (Hrsg.). *Dienogest: Präklinik und Klinik eines Gestagens.* 2. Auflage Berlin: Walter de Gruyter, 1995:141-147

Böhm W, Hempel E, Carlsohn G (1985) Zur Problematik der Transformationsdosenbestimmung von Gestagenen. In: Stech D, Carol W (Hrsg.). *Proceedings des III. Jenaer Symposiums zur hormonalen Kontrazeption*, 10.-11. April 1984, Jena. Jena: Friedrich-Schiller-Universität, 1985:109-113

Colombo B, Masarotto G (2000) Daily fecundability: first results from a new data base. *Demogr Res* 3:Article 5

Commission of the European Community (1989) *Clinical Investigation of Oral Contraceptives.* January 1989

Corson SL (1993) Contraceptive efficacy of a monophasic oral contraceptive containing desogestrel. *Am J Obstet Gynecol* 168:1017-1020

Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. (2002) Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 77:684-692

Dunson DB, Baird DD, Colombo B (2004) Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 103(1):51-56

Düsterberg B, Nishino Y (1982) Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 4(4):315-324

Endrikat J, Parke S, Trummer D, et al. (2008) Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 78:218-225

Endrikat J, Parke S, Trummer D, et al. (2013) Pituitary, ovarian and additional contraceptive effects of an estradiol-based combined oral contraceptive: results of a randomized, open-label study. *Contraception* 87(2):227-234

European Medicines Agency (2014) Nutzen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (CHC) überwiegt weiterhin gegenüber den Risiken. Mitteilung vom 16. Januar 2014

Foster RH, Wilde MI (1998) Dienogest. *Drugs* 56:825-833

Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. (2011a) Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 16(4):258-269

Fraser IS, Römer T, Parke S, et al. (2011b) Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod* 26(10):2698-2708

Fruzzetti F, Bitzer J (2010) Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 81(1):8-15

Fu L, Osuga Y, Morimoto C, et al. (2008) Dienogest inhibits BrdU uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertility Sterility* 89:1344-1347

Golbs S, Domhardt R, Presl J, et al. (2002a) Clinical findings with the oral contraceptive combination ethinylestradiol/dienogest in the Czech Republic. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24(10):689-696

Golbs S, Domhardt R, Radowicky S, et al. (2002b) Clinical findings with the oral contraceptive combination ethinylestradiol/dienogest in Poland. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24(9):585-592

Gräser T, Koytchev R, Müller A, Oettel M (2000a) Comparison of the efficacy and endometrial safety of two estradiol valerate/dienogest combinations and Kliogest for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Climacteric* 3(2):109-118

Gräser T, Müller A, Mellinger U, et al. (2000b) Continuous-combined treatment of the menopause with combinations of oestradiol valerate and dienogest - a dose-ranging study. *Maturitas* 35(3):253-261

Guengerich FP (1990) Mechanism based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 IIIA4 by gestodene. *Chem Res Toxicol* 3:363-371

Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G (1966) Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 45(3):320-351

Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. (2009) Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 91:675-681

Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB (2001) Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 104(23):2826-2831

Iyer V, Farquhar C, Jepson R (2000) Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000154

Jenapharm-Forschungsbericht A01000. Unveröffentlichte Daten

Jenapharm-Forschungsbericht A02343. Unveröffentlichte Daten

Jenapharm-Forschungsbericht A04274. Unveröffentlichte Daten

Jenapharm-Forschungsbericht A11355. Unveröffentlichte Daten

Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS (2011) Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*;117:777-787

Juchem M, Schaffrath M, Pollow K, et al. Dienogest: Bindungsstudien an verschiedenen Rezeptor- und Serumproteinen. In: Teichmann AT (Hrsg.). *Dienogest: Präklinik und Klinik eines Gestagens.* 2. Auflage Berlin: Walter de Gruyter, 1995: 119-133

Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M (2011) Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig* 31(8):573-584

Katsuki Y, Shibutani Y, Aoki D, Nozawa S (1997) Dienogest, a novel synthetic steroid, overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than progestins. *Cancer* 79(1):169-176

Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. (1998) Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 138:216-226

Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO (2010) A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 108(1):21-25

Köhler G, Goretzlehner G, Amon I (1987) Therapy of endometriosis with dienogest [Artikel auf Deutsch]. *Zentralbl Gynäkol* 109:795-801

Köhler G, Goretzlehner G, Brachmann K (1989) Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68(7):633-635

Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. (2011) Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D* 11(2):159-170

Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. (2012) Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol* 52(11):1704-1713

Lippert TH, Mück AO (1995) Der klinische Stellenwert von Dienogest. In: Teichmann AT (Hrsg.). Dienogest: Präklinik und Klinik eines Gestagens. 2. Auflage Berlin: Walter de Gruyter, 1995:261-274

Löffler H, Anderer P, Brandstätter N, et al. (1998) Lebensqualität bei Schlafstörungen im Rahmen eines postmenopausalen Syndroms. *Journal für Menopause* 5(4):20-28

Macìas G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M (2013) Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 33(6):591-596

Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. (2009) Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 35(6):1069-1076

Momoeda M, Taketani Y (2007) Randomized, double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *J Pharmacol Ther* 35:769-783

Moore C, Feichtinger W, Klinger G, et al. (1999a) Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs Today* 35(Suppl C):53-68

Moore C, Luderschmidt C, Moltz L, et al. (1999b) Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs Today* 35(Suppl C):69-78

Moore C, Carol W, Graser T, Mellinger U, Walter F (1999c) Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Invest* 18:271-278

Moore C, Walter F, Klinger G, et al. (1995) Der Einfluss von Dienogest auf die Ovulation junger Frauen und auf weitere ausgewählte endokrinologische Parameter. In: Teichmann AT (Hrsg.). *Dienogest: Präklinik und Klinik eines Gestagens.* 2. Auflage Berlin: Walter de Gruyter, 1995:161-169

Mueck AO, Römer T (2000) Praktische Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Sexualhormonen und anderen Medikamenten. *Zentralbl Gynaekol* 122:141-149

Mueck AO, Seeger H, Lippert TH (1995) Effect of dienogest on the calcium-influx in human cell cultures. In: Teichmann AT (Hrsg.). Dienogest: *Präklinik und Klinik eines Gestagens.* 2. Auflage Berlin: Walter de Gruyter, 1995:135-139

Mueck AO, Seeger H, Lüdtke R, et al. (2001) Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal hormone replacement therapy: estradiol versus estradiol/dienogest. *Maturitas* 38:305-313

Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T (1999) Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 386(1):33-40

Nelson A, Parke S, Makalova D, et al. (2013) Efficacy and bleeding profile of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest: a pooled analysis of three studies conducted in North America and Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 18(4):264-273

Oettel M, Kurischko A (1980) STS 557, a new orally active progestin with antiprogestational and contragestational properties in rabbits. *Contraception* 21:61-69

Oettel M, Bervoas-Martin S, Elger W, et al. (1995a) A 19-norprogestin without a 17α-ethinyl group I: dienogest from a pharmacokinetic point of view. *Drugs Today* 31:499-516

Oettel M, Carol W, Elger W, et al. (1995b) A 19-norprogestin without 17α-ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 31:517-536

Oettel M, Carol W, Gräser T, et al. (1997) Der Einfluss einer Ethinylestradiol-Dienogest-Kombination auf die Serum-Androgen-Konzentrationen. *Zentralbl Gynäkol* 119:597-606

Oettel M, Breitbarth H, Elger W, et al. (1999a) The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 4(Suppl1):2-13

Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, et al. (1999b) The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs Today* 35(Suppl C):3-12

Oettel M, Gräser T, Hoffmann H (2001) Why dienogest as a progestogenic component of postmenopausal nonandrogenic hormone replacement therapy. *Drugs Today* 37(Suppl G):3-15

Oettel M, Kaufmann G, Kurischko A (1993) Das endokrinologische Profil von Metaboliten des Gestagens Dienogest. *Pharmazie* 48:541-545

Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, Yasuda K und Kanzaki H (2001) The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Molecular Human Reproduction* 7:341-347

Palacios S, Wildt L, Parke S, et al. (2010) Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149(1):57-62

Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T (2009) Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 79(4):282-289

Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. (2012) Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 285(1):167-173

Petraglia F, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Römer T (2014) Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 125(3):270-274

Praxisstudie mit Lafamme® 2 mg, 2004

Rivera R, Yacobson I, Grimes D (1999) The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 181(5 Pt 1):1263-1269

Römer T (2009) Endometrial effects of estradiol-dienogest combinations. *Gynaecol Forum* 14:13-16

Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012;71:337-344

Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B, et al. (2004) Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric* 7(3):301-311

Saletu B (2003) Sleep, vigilance and cognition in postmenopausal women: placebocontrolled studies with 2 mg estradiol valerate, with and without 3 mg Dienogest. *Climacteric* 6(Suppl 2):37-45

Saletu B, Anderer P, Brandstätter N, et al. (1998) Schlaflaboruntersuchungen zur Insomnie bei postmenopausalem Syndrom. *Journal für Menopause* 5(4):29-37

Saletu B, Anderer P, Gruber D, et al. (2002) Hormone replacement therapy and vigilance. Double-blind, placebo-controlled EEG-mapping studies with an estrogen-progestin combination (Climodien®, Lafamme®) versus estrogen alone in menopausal syndrome patients. *Maturitas* 43:165-181

Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, et al. (2005) Identifying target regions for vigilance improvement under hormone replacement therapy in postmenopausal syndrome patients by means of electroencephalographic tomography (LORETA). *Psychopharmacology* 178(4): 389–399

Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Gruber G, et al. (2003) Insomnia related to postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy: sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone. *J Sleep Res* 12(3):239-254

Sanger N, Stahlberg S, Manthey T, et al. (2008) Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters: conventional vs. extended-cycle use. *Contraception* 77(6):420-425

Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. (2008a) Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 73(2):222-231

Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, et al. (2008b) Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest* 31(7):636-641

Schindler AE, Christensen B, Henekel A, Oettel M, Moore C (2006) High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 22:9-17

Schleussner E, Michels W, Bethge S, et al. (1995) Die Wirkung von Dienogest auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse: Ergebnisse einer Pilotstudie. In: Teichmann AT (Hrsg.). *Dienogest: Präklinik und Klinik eines Gestagens.* 2. Auflage Berlin: Walter de Gruyter, 1995:171-179

Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, et al. (2011) Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids* 76(1-2):60-67

Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, et al. (2009) Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod* 15:693-701

Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P (2007) Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril* 87:1277-1286

Somigliana E, Vigano P, Barbara G, Vercellini P (2009) Treatment of endometriosisrelated pain: options and outcomes. *Front Biosci* 1:455-465

Spona J, Feichtinger W, Kindermann C, et al. (1997a) Modulation of ovarian function by an oral contraceptive containing 30 micrograms ethinyl estradiol in combination with 2.00 mg dienogest. *Contraception* 56(3):185-191

Spona J, Feichtinger W, Kindermann C, et al. (1997b) Double-blind, randomized, placebo controlled study on the effects of the monophasic oral contraceptive containing 30 micrograms ethinyl estradiol and 2.00 mg dienogest on the hemostatic system. *Contraception* 56(2):67-75

Stölzner W, Kurischko A, Freund H, et al. (1983) Progestagenic and antigonadotrophic activities of STS 557. *Exp Clin Endocrinol* 81:115-121

Stölzner W, Kurischko A, Freund R, et al. (1985) Tierexperimentell-endokrinologische Charakterisierung des Gestagens Dienogest (STS 557). II. Antigonadotrope, gestagene, androgene und antiandrogene Wirkungen. In: Stech D, Carol W (Hrsg.). *Proceedings des III. Jenaer Symposiums zur hormonalen Kontrazeption,* 10.-11. April 1984, Jena. Friedrich-Schiller-Universität Jena, 1985:165-182

Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010a) Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151(2):193-198

Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C (2010b) Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 25(3):633-641

Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C (2012) Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 117(3):228-233

Takagi H, Neytahi N, Fujita S, Oka Y, Sasagawa T, Makinoda S (2012) Efficacy and safety of long-term Dienogest therapy for endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 119: Suppl 3, S496–S497 (Abstract)

Wasiak R, Filonenko A, Vanness DJ et al. (2012) Impact of estradiol-valerate/dienogest on work productivity and activities of daily living in European and Australian women with heavy menstrual bleeding. *Int J Womens Health* 4:271-278

Wasiak R, Filonenko A, Vanness DJ, et al. (2013) Impact of estradiol valerate/dienogest on work productivity and activities of daily living in women with heavy menstrual bleeding. *J Womens Health* 22(4):378-384

Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, et al. (2003a) Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serumbinding globulins. *Contraception* 67(1):25-32

Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, et al. (2003b) Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters. *Contraception* 67(5):361-366

Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, et al. (2002) Effect of dienogestcontaining oral contraceptives on lipid metabolism. *Contraception* 65(3):223-229

Wiegratz I, Mittmann K, Dietrich H, Zimmermann T, Kuhl H (2006) Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril* 85(6):1812-1819

Wiegratz I, Stahlberg S, Manthey T, et al. (2008) Effects of conventional or extended-cycle regimen of an oral contraceptive containing 30mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on various hemostasis parameters. *Contraception* 78(5):384-391

Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, et al. (2012) Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril* 97(2):477-482

Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. (2009) Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 14(3):221-232

Zimmermann T, Dietrich H, Wisser KH, Hoffmann H (1999a) The efficacy and tolerability of Valette: a postmarketing surveillance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 4(3):155-164

Zimmermann T, Wisser KH, Dietrich H (1999b) The effects of the dienogest-containing oral contraceptive Valette® on skin and hair. Results of a post-marketing surveillance study. *Drugs Today* 35(Suppl C):97-104

Zimmermann H, Thebault JJ, Duvauchelle T, et al. (2000a) Pharmacokinetics of estradiol valerate 2 mg + dienogest 2 mg after single and repeated oral administration in healthy postmenopausal women. *Clin Drug Invest* 20:123-134

Zimmermann T, Wisser KH, Dietrich H (2000b) The effects of Valette on skin and hair: a post-marketing surveillance study. *Int J Clin Pract* 54(2):85-91

Zouboulis CC (2014) Acne vulgaris. *Hautarzt* 65(8):733-747

© Copyright Reprint for personal or commercial use (CME, ...)