

Gynäkologische Anwendungen von Dienogest alleine und in Kombination mit Östrogenen

V. Bartsch

Mit Kommentar von
Prof. Dr. med. Thomas Römer

Evangelische Klinik 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 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 kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie bei Frauen in der Postmenopause bewährt; unter der Behandlung bessern sich rasch die klimakterischen Beschwerden, insbesondere werden Stimmung, Schlaf und geistige Leistungsfähigkeit günstig beeinflusst. Als Einzelsubstanz (Visanne®) wird Dienogest in der Behandlung der Endometriose eingesetzt. Es hat sich dabei dem GnRH-Analogen 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 | 2 |
| 2.3. Pharmakodynamik | 4 |
| 2.3.1 Endokrinologische Wirkungen | 4 |
| 2.3.2 Aktivität am Endometrium | 5 |
| 2.3.3 Sonstige Wirkungen | 6 |
| 3. Estradiolvalerat und Dienogest (Qlaira®) | 6 |
| 3.1 Anwendung als Kontrazeptivum | 6 |
| 3.1.1 Kontrazeptive Wirksamkeit | 6 |
| 3.1.2 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit | 8 |
| 3.1.3 Einfluss auf Gerinnungs- und Stoffwechselformparameter, Körperzusammensetzung und Psyche | 11 |
| 3.1.4 Zyklus- und Blutungskontrolle | 12 |
| 3.1.5 Sexualfunktion | 13 |
| 3.2 Anwendung als Kontrazeptivum bei starken Monatsblutungen | 13 |
| 3.2.1 Wirksamkeit bei Hypermenorrhoe | 13 |
| 3.2.2 Nutzen für Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten | 15 |
| 4. Ethinylestradiol und Dienogest (Valette®/Maxim®) | 16 |
| 4.1 Anwendung als Kontrazeptivum | 16 |
| 4.1.1 Methodik der klinischen Studien | 16 |
| 4.1.2 Kontrazeptive Wirksamkeit | 17 |
| 4.1.3 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit | 18 |
| 4.1.4 Zyklus- und Blutungskontrolle | 19 |
| 4.1.5 Einfluss auf Laborwerte, Gerinnungssystem und Blutdruck | 19 |
| 4.1.6 Rückkehr der Fertilität nach Valette® | 20 |
| 4.2 Anwendung bei Frauen mit Akne | 20 |
| 5. Hormonersatztherapie mit Estradiolvalerat und Dienogest (Lafamme®) | 21 |
| 5.1 Wirksamkeit bei klimakterischen Beschwerden | 22 |
| 5.1.1 Einfluss auf Hitzewallungen | 22 |
| 5.1.2 Einfluss auf Schlafstörungen | 22 |
| 5.1.3 Antidepressive Wirkung | 23 |
| 5.1.4 Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit | 24 |
| 5.2 Blutungsfreiheit | 24 |
| 5.3 Einfluss auf Körpergewicht und Stoffwechselformparameter | 24 |
| 5.4 Anwendungssicherheit | 25 |
| 5.4.1 Endometrialer Schutz | 25 |
| 5.4.2 Verträglichkeit | 25 |
| 6. Therapie der Endometriose mit Dienogest (Visanne®) | 25 |
| 6.1 Klinische Wirksamkeit | 26 |
| 6.1.1 Dosisfindungsstudie | 26 |
| 6.1.2 Schmerzlinderung | 26 |
| 6.1.3 Reduktion endometriotischer Läsionen | 28 |
| 6.2 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit | 28 |
| Expertenkommentar | 31 |

1. Einleitung

Synthetische Analoga des Progesterons, die auch als Gestagene bezeichnet werden, kommen in Kombination mit verschiedenen Östrogenen als hormonale Kontrazeptiva, aber auch als Therapeutika, z.B. bei Akne bzw. Hypermenorrhoe, in der Hormonersatztherapie bei Frauen nach der Menopause sowie als Einzelwirkstoffe zur gynäkologischen Therapie, z.B. zur Behandlung der Endometriose, zum Einsatz. Die antikonzeptionelle Wirkung beruht primär auf der ovulationshemmenden Wirkung sowie Gestageneffekten auf Zervixsekret (Viskositätssteigerung), Endometrium (Atrophie und deziduale Stromaveränderung), Spermienkapazitation 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. 2–3 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.

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 des 19-Nortestosterons 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-17 α eine Ethinyl-

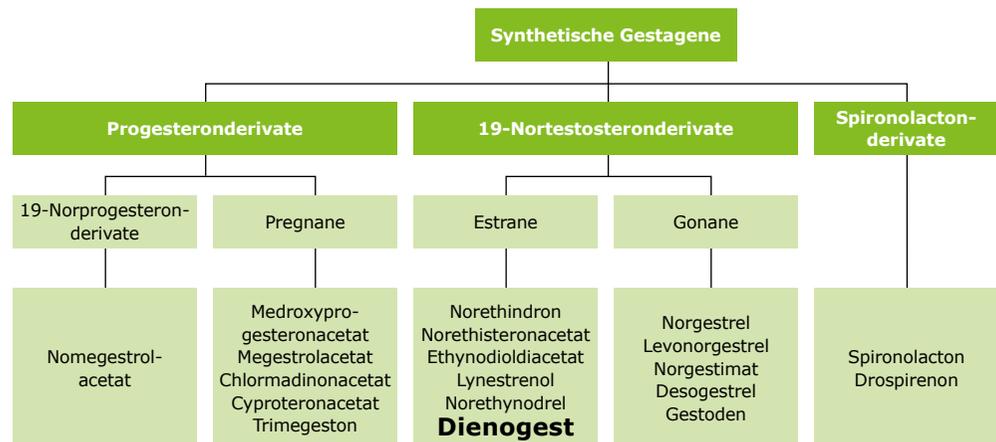


Abbildung 1. Chemische Klassifikation der synthetischen Gestagene (modifiziert nach Ruan et al., 2012)

gruppe, 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-Nortestosteron- als auch eines Progesteronderivats.

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

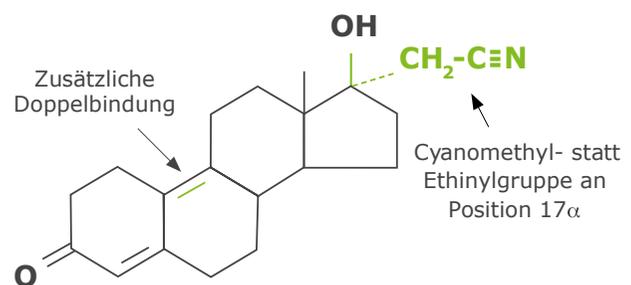


Abbildung 2. Chemische Struktur von Dienogest

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 über- wiegt 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

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-17 α besitzen, das spezifische mitochondriale P450-Enzymsystem in der Leber nicht nennenswert beeinflusst (Böcker & Kleingeist, 1995). Dies hat Dienogest mit Estradiol bzw. Estradiolvalerat gemeinsam (Mueck et al., 2000), so dass 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 starke 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 nicht mit Testosteron um die Proteinbindung konkurriert. 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 (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 unverändertes Dienogest offenbar renal rückresorbiert wird; letzteres stellt daher den überwiegenden Anteil des Wirkstoffs im Plasma.

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.

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

| | Norethisteron | Levonorgestrel | Etonogestrel | 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

In **Tabelle 2** sind Eliminationshalbwertszeit, Verteilungsvolumen und Plasmaproteinbindungsdaten 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, wengleich 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 aktivem Wirkstoff im Blut erklären.

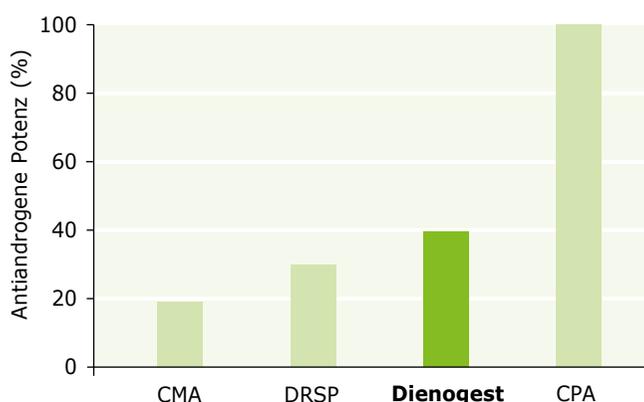
Die Bindung von Dienogest an Östrogen- und Androgenrezeptoren ist vernachlässigbar gering. Entsprechend hat Dienogest beim Menschen in klinisch relevanten Dosen keine direkte östrogene und androgene Aktivität. Die fehlende extragenitale antiöstrogene Partialwirkung hat den Vorteil, dass positive Östrogeneffekte, 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 gestage-

nen 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**).

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 antagonotrope 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 17β-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; Sasa-



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)

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

| Gestagen | Rezeptor | | | | |
|------------------|-------------|----------|----------------|-------------------|----------|
| | Progesteron | Östrogen | Glukokortikoid | Mineralokortikoid | Androgen |
| Progesteron | + | - | + | + | - |
| Gestoden | + | - | + | + | + |
| Etonogestrel* | + | - | + | - | + |
| Levonorgestrel | + | - | + | + | + |
| Drospirenon | + | - | - | ++ | - |
| Dienogest | + | - | - | - | - |

* 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

gawa 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.

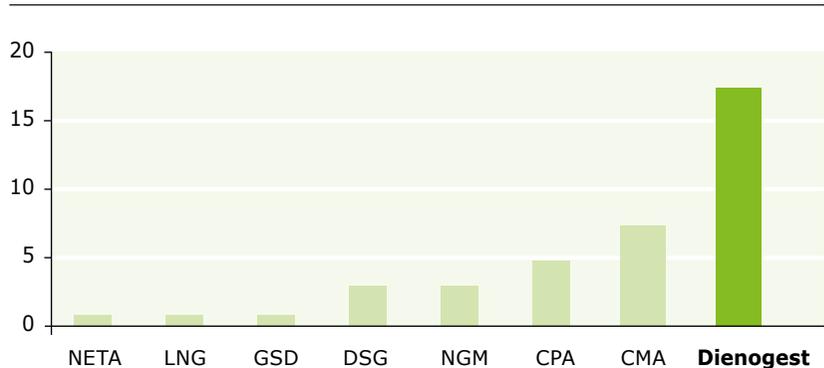
Rezeptorselektivität und endokrine Partialwirkungen von Dienogest und verschiedenen anderen Gestagenen sind den Tabellen 3 und 4 zu entnehmen.

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).

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



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)

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, antiangiogene und antiinflammatorische Eigenschaften.

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).

3. Estradiolvalerat und Dienogest (Qlaira®)

Bei seiner deutschen Markteinführung im Jahre 2009 war Qlaira® das erste kombinierte orale Kontrazeptivum (KOK) auf der Basis von „natürlichem“ Estradiol. Estradiolvalerat ist der Valeriansäureester von Estradiol (**Abbildung 5**), und da die Estergruppe im Zuge der gastrointestinalen Resorption von Estradiolvalerat abgespalten wird, entsteht 17 β -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 28-Tage-Präparat 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 6**). Das hormonfreie Intervall ist mit nur 2 Tagen vergleichsweise kurz. 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.

3.1 Anwendung als Kontrazeptivum

Das in Qlaira® realisierte Einnahmeschema wurde in zwei aufeinander folgenden prospektiven, randomisierten, offenen Phase-II-Dosisfindungsstudien an gesunden jungen Frauen als das mit der besten ovulationshemmenden Wirkung und höchsten Zyklusstabilität ausgewählt (Endrikat et al., 2008). In diesen Studien zeigte sich, dass unter Qlaira® die Serumspiegel von Estradiol, Progesteron, LH und FSH über den gesamten Zyklus supprimiert werden (Endrikat et al., 2013).

3.1.1 Kontrazeptive Wirksamkeit

Klinische Studien. 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

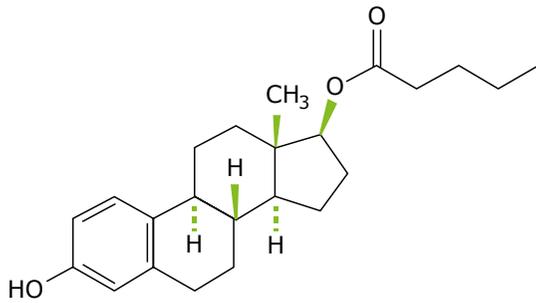


Abbildung 5. Estradiolvalerat

wurde. Die insgesamt 1377 Teilnehmerinnen waren zwischen 18 und 50 Jahre alt (Durchschnittsalter 30,3 Jahre). Im Verlauf dieser Phase-III-Studie kam es in 23368 Zyklen zu 13 ungewollten Schwangerschaften; dies entsprach einem unbereinigten Pearl-Index von 0,73 (obere Grenze des 95 %-KI 1,25). 6 der Schwangerschaften waren nicht auf Anwendungsfehler zurückzuführen, so dass 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® bei 399 Frauen erhoben (Ahrendt et al., 2009).

Nelson et al. (2013) werteten die gepoolten Daten aus diesen beiden europäischen Studien sowie einer offenen, nicht vergleichenden nordamerikanischen Studie mit 490 Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren aus (Nelson et al., 2014). 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 2266 Frauen Qlaira®. Dabei traten 19 Schwangerschaften auf; nach Abzug der 10 Schwangerschaften, die auf offenkundige Anwendungsfehler zurückzuführen waren (z.B. Pillen nicht eingenommen), betrug der gepoolte bereinigte Pearl-Index 0,42 (0,51 bei den 18- bis 35-jährigen Frauen).

Diese Ergebnisse klinischer Studien dokumentieren die hohe kontrazeptive Wirksamkeit von Qlaira®, die der von Ethinylestradiol enthaltenden KOK entspricht.

Praxisstudien. In Griechenland wurde an einem universitären Zentrum für Familienplanung eine 5-jährige Studie an 85 Mädchen im Teenageralter (13–19 Jahre) durchgeführt (Tsikouras et al., 2016). In dieser Altersgruppe, die oft über Empfängnisverhütung nicht gut informiert und für ungewollte Schwangerschaften besonders anfällig ist, sollte im Verlauf von 24 Zyklen die kontrazeptive Wirksamkeit und Akzeptanz von Qlaira® mit der eines Vaginalrings (NuvaRing®) verglichen werden. Von den Probandinnen waren 55 christlich-orthodoxen (Gruppe A) und 30 muslimischen Glaubens (Gruppe B). Auffällig war, dass die Verwendung des Vaginalrings in beiden Gruppen schon im Laufe der ersten 8 Monate der Studie deutlich abnahm, und zwar von 20 auf 10 bei den christlich-orthodoxen und von 10 auf 6 bei den muslimischen Mädchen. Grund für die nachlassende Akzeptanz waren Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Libidoverlust und Vaginitis. Zudem kam es bei 3 der insgesamt 30 Mädchen der beiden Vaginalring-Gruppen zu einer ungewollten Schwangerschaft. Die Einnahme von Qlaira® war hingegen weder mit Nebenwirkungen verbunden noch traten Schwangerschaften ein.

In der **INAS-SCORE**-Studie – einer großen Beobachtungsstudie, die primär der Ermittlung des Thromboserisikos von KOK diente (siehe unten) – wurde in einer planmäßigen sekundären Datenanalyse auch die kontrazeptive Wirksamkeit

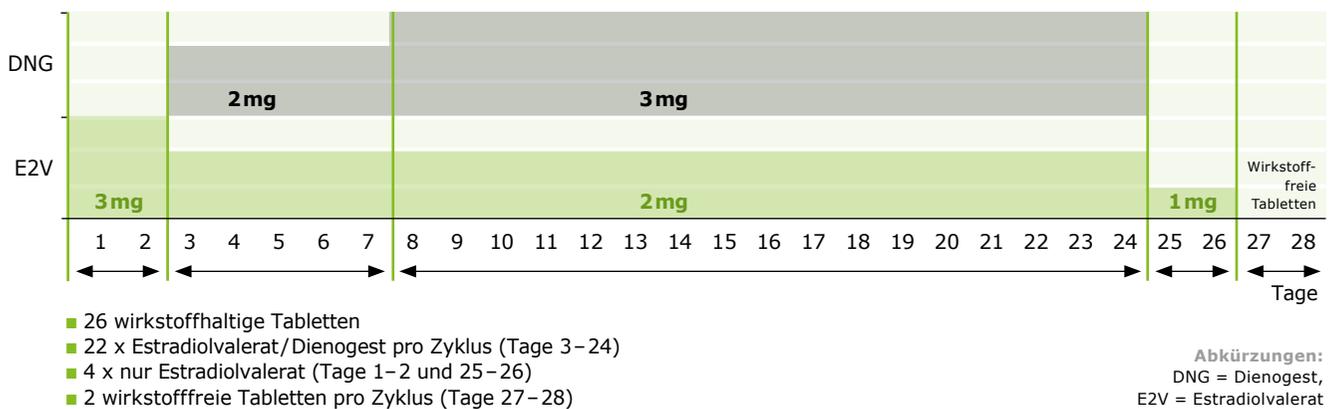


Abbildung 6. Dosierungsregime von Qlaira® (Estradiolvalerat/Dienogest)

sowie die Fertilität der Frauen nach Absetzen des jeweiligen Präparats untersucht (Barnett C et al., 2017 und 2019). Datenbasis waren die 30.098 Frauen (60 % der Gesamtkohorte), die in den europäischen Teilnehmerländern rekrutiert wurden; von ihnen wendeten 32,5 % Qlaira® an. In der europäischen Gesamtpopulation gab es lediglich 0,4 unerwünschte Schwangerschaften pro 100 Frauenjahren, davon die meisten aufgrund von Einnahmefehlern. Mit einer Versagerquote von 0,3 % nach 1 Jahr und 0,9 % nach 4 Jahren gehörte Qlaira® zu den wirksamsten KOK (nach Prognose- und Risikofaktoren bereinigte Hazard Ratio 0,7 [95 %-KI 0,5–1,0] vs. alle anderen KOK bzw. 0,5 [95 %-KI 0,3–0,8] vs. LNG-KOK) (Barnett et al., 2019).

Dieser Unterschied zugunsten von Qlaira® bestand auch in der Subpopulation von Frauen im Alter von 18–35 Jahren (Barnett et al., 2019). Hier betrug der Pearl-Index mit Qlaira® 0,37 (95 %-KI 0,24–0,54) und mit LNG-KOK 0,76 (95 %-KI 0,56–1,01). Die nach Alter, Parität, Rauchgewohnheiten und Body-Mass-Index (BMI) bereinigten Hazard Ratios betragen mit Qlaira® 0,7 [95 %-KI 0,5–0,98; $p=0,04$] vs. andere KOK und 0,5 [95 %-KI 0,3–0,8; $p<0,01$] vs. KOK mit LNG. Eine entsprechende signifikante Überlegenheit von Qlaira® gegenüber anderen bzw. LNG-haltigen KOK bestand auch in der Altersgruppe der bis 25-Jährigen. Mögliche Gründe für die höhere kontrazeptive Sicherheit sind das kurze hormonfreie Intervall von nur 2 Tagen sowie die pausenlose Einnahme im anwenderinnenfreundlichen 28-Tage-Blister. Wie die Untersuchung von Aubeny et al. (2004) gezeigt hat, werden die meisten Einnahmefehler der Pille in der ersten Woche nach der Pause gemacht. Allein 9,9 % aller Einnahmefehler entfallen auf die erste Tablette.

Fertilität nach Anwendungsende. Von den Frauen, die in der INAS-SCORE-Studie die Anwendung von KOK beendeten, um schwanger zu werden, erreichten nach 1 Monat bereits 17,4 % mit Qlaira® dieses Ziel (vs. 13,4 % mit anderen KOK) (Barnett et al., 2017). Die Ergebnisse nach 2 Jahren (83,2 % bzw. 86,2 %) unterschieden sich nicht von der Empfängnisrate bei Frauen, die zuvor kein hormonales Kontrazeptivum angewendet hatten. Dies kann als Beleg dafür gelten, dass die Fertilität nach Beendigung der Anwendung von KOK nicht eingeschränkt ist.

3.1.2 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit

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 %). Häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkungen waren Schmerzen in den Brüsten (3,6 %), Akne (2,6 %), Kopfschmerzen (1,9 %), Zwischenblutungen (1,9 %), Gewichtszunahme (1,5 %) und Missemphindungen 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 Prüfarzte 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.

Einen guten Eindruck von der Verträglichkeit von Qlaira® unter Alltagsbedingungen vermitteln die Ergebnisse der prospektiven nichtinterventionellen Beobachtungsstudie CONTENT (Briggs et al., 2016). Die Studienteilnehmerinnen hatten vor dem Wechsel für mindestens 3 Monate ein KOK mit EE angewendet. 2558 nahmen fortan Qlaira® und 592 eine reine Gestagenpille (>80 % ein Desogestrel-haltiges Präparat) ein. Die Abbruchrate im ersten Jahr der Anwendung betrug mit Qlaira® 19,8 % und mit der Gestagenpille 25,8 % (mediane Zeit bis zum Abbruch 157,0 bzw. 127,5 Tage). Qlaira® war mit kürzeren, leichteren und weniger schmerzhaften Monatsblutungen verbunden, und nach 3–5-monatiger Anwendung waren deutlich mehr Frauen mit Qlaira® zufrieden als mit der Gestagenpille (80,7 % vs. 64,6 %).

Das in diesen Studien dokumentierte Nebenwirkungsspektrum von Qlaira® und die Zufriedenheit der Nutzerinnen unterstreichen die gute Verträglichkeit moderner kombinierter oraler Kontrazeptiva.

Thromboserisiko. Eine wichtige Anforderung an neue KOK ist der wissenschaftliche Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit, insbesondere einer niedrigen Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen. Dieser Nachweis konnte für Qlaira® unter Praxisbedingungen in der groß angelegten nichtinterventionellen Phase-IV-Studie **INAS-SCORE** (INternational Active Surveillance study „Safety of CONtraceptives: Role of Estrogens“) überzeugend geführt werden (Dinger et al., 2016). An dieser Studie nahmen 1307 Zentren in Deutschland, Österreich, Frankreich, Italien, Polen, Schweden, Großbritannien und den USA teil. Sie rekrutierten konsekutiv insgesamt 50 203 Frauen, die entweder Qlaira® (20,3 %) oder ein anderes KOK (79,7 %) neu verordnet bekamen. Wie von der Zulassungsbehörde gefordert, wurde der europäische Studienarm verlängert. Die Ergebnisse der finalen Analyse wurden 2020 publiziert (Dinger et al., 2020). Die Nachbeobachtungsdauer betrug bis zu 7 Jahre entsprechend einer Gesamtexposition von 145 224 Frauenjahren (FJ).

Die Ergebnisse für das europäische Kollektiv sind beruhigend: Es gab lediglich 68 venöse Thromboembolien (VTE). Qlaira® schnitt dabei signifikant besser ab als die anderen KOK. Die VTE-Inzidenz (primärer Studienendpunkt) betrug mit Qlaira® 7,1/10 000 FJ (95%-KI 3,5-12,7) (n = 11), mit den anderen KOK 8,1/10 000 FJ (95%-KI 5,9-10,9) (n = 44) bzw. mit EE/LNG 8,8/10 000 FJ (95%-KI 4,0-16,6) (n = 9). Ohne hormonale Verhütung ereigneten sich 2,7 VTE pro 10 000 FJ (95%-KI 1,3-4,9) (n = 10) (**Abbildung 7**). Die nach Basischarakteristika bereinigten Hazard Ratios betragen für den Vergleich von Qlaira® vs. andere KOK 0,4 (95%-KI 0,2-0,9) und für Qlaira® vs. EE/LNG ebenfalls 0,4 (95%-KI 0,2-1,1), wobei im letztgenannten Vergleich allerdings die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervall über 1 lag, also keine statistische Signifikanz bestand.

Die neuen Daten haben zu einer Aktualisierung der Fachinformation von Qlaira® geführt. Dort findet sich folgender Passus: „Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Begrenzte Daten legen nahe, dass Qlaira® ein Risiko für eine VTE in der gleichen Größenordnung haben könnte. Die Entscheidung, ein anderes Arzneimittel (wie z. B. Qlaira®) anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden. Bei dem Gespräch ist sicherzustellen, dass sie Folgendes versteht:

- das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Qlaira®,
- wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und
- dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.

Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK [kombiniertes hormonales Kontrazeptivum; Anm. der Red.] nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.“

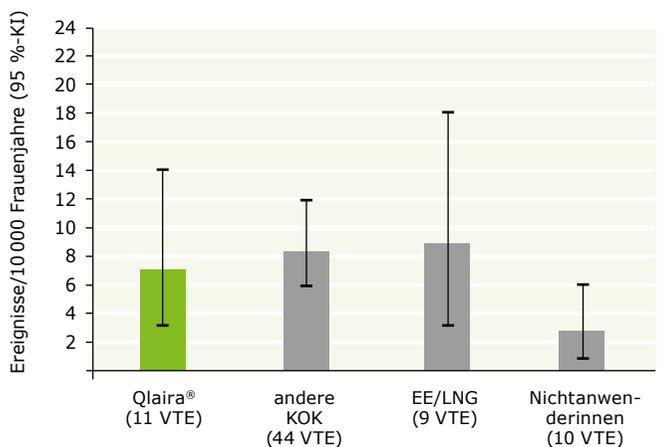
Auf der Grundlage von insgesamt 32 arteriellen thromboembolischen Ereignissen (ATE) betrug die bereinigte HR für ATE sogar 0,1 [95%-KI 0,0-0,5] zugunsten von Qlaira® gegenüber allen anderen KOK und 0,1 [95%-KI 0,0-1,0] gegenüber LNG/EE. Die Autoren der Studie gelangen zu dem Schluss, dass die für Qlaira® ermittelten bereinigten HR-Werte für VTE und ATE so weit von 1 entfernt liegen, dass sich daraus eine Überlegenheit dieses KOK im Vergleich zur Gesamtheit anderer KOK ableiten lässt. Dieses günstige Sicherheitsprofil ist nach Überzeugung der Autoren auf die Wirkstoffkomponente Estradiolvalerat zurückzuführen.

Diese Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Anwendung von Qlaira® im Vergleich mit anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, einschließlich EE/LNG, nicht mit einem erhöhten Risiko von VTE oder schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen verbunden ist.

Hormonentzugssymptome während des Zyklus.

Eine überschießende Entzündungsreaktion, deren Ursache wahrscheinlich in einer genetischen Prädisposition liegt, löst Symptome im Zusammenhang mit der Monatsblutung aus. Stress und/oder Ernährungsfaktoren können als Verstärker fungieren (Heitkemper et al., 2003): 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, ähnlich wie im Ende des natürlichen Zyklus, eine Reihe von Beschwerden (Kopf- und Unterleibsschmerzen, Spannungsgefühl in den Brüsten, Blähungen); diese können die Lebensqualität der betroffenen Frauen deutlich beeinträchtigen und dazu führen, dass die Compliance abnimmt oder das Präparat ganz abgesetzt wird. Bei Qlaira® wurde ganz bewusst die hormonfreie Phase auf 2 Tage verkürzt und über 4 Tage Estradiolvalerat allein verabreicht, um gleichmäßige Estradiolserumspiegel über den gesamten Zyklus zu gewährleisten (Zeun et al., 2009) (**Abbildung 8**).

In der randomisierten Phase-III-Studie **HARMONY II** 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



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; KOK = kombinierte orale Kontrazeptiva; EE/LNG = Ethinylestradiol/Levonorgestrel

Abbildung 7. Inzidenz bestätigter venöser Thromboembolien (VTE) in der europäischen Studienpopulation (n=30 098) der INAS-SCORE-Studie (modifiziert nach Dinger et al., 2020)

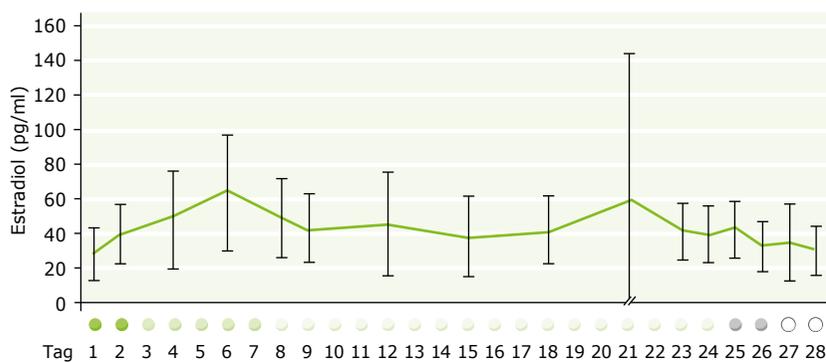


Abbildung 8. Estradiolspiegel über den Zyklusverlauf bei Anwendung von Qlaira®. Angegeben sind die täglichen Minimalwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung). Nach Zeun et al., 2009

mit der Frage, welche Auswirkungen Qlaira® (n = 253) im Vergleich zu EE/LNG (n = 254) auf dysmenorrhoeische Schmerzen hat (Petraglia et al., 2014). Die Symptomatik wurde von den Frauen täglich subjektiv bewertet und in einem Tagebuch dokumentiert. Die Dauer dysmenorrhoeischer 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 10**).

Eine zweite randomisierte Studie wurde in der Türkei an 66 jungen Frauen (Nullipara, Alter 18–35 Jahre) mit schwerer primärer Dysmenorrhoe durchgeführt, die eine Kontrazeption wünschten (Uysal et al., 2018).

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 9**). 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 Monatsblutung zu Kopf- und Unterleibsschmerzen neigen, eine gute Option.

33 erhielten Qlaira®, die anderen 33 Ethinylestradiol/Drospirenon (EE/DRSP). Weitere 33 gesunde Frauen bildeten die unbehandelte Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter lag in allen drei Gruppen bei ca. 19 Jahren. Die Intensität ihrer Schmerzen beurteilten die Frauen anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10. Nach 3 Monaten hatte sich der VAS-Score in beiden Therapiegruppen von einem Ausgangswert von über 8 auf etwa die Hälfte reduziert ($p < 0,0001$).

Eine weitere prospektive Studie befasste sich speziell mit dem Beschwerdebild der menstruell bedingten Migräne (Nappi et al., 2013). 32 Frauen über 35 Jahre (Durchschnittsalter 40,6 \pm 3,5 Jahre) mit dieser Symptomatik nahmen an der Studie teil. 18 von ihnen hatten zuvor noch nie ein KOK eingesetzt. Nach einer Vorlaufphase über 3 Zyklen erhielten die Frauen dann Qlaira®. Anhand eines von den Studienteilnehmerinnen geführ-

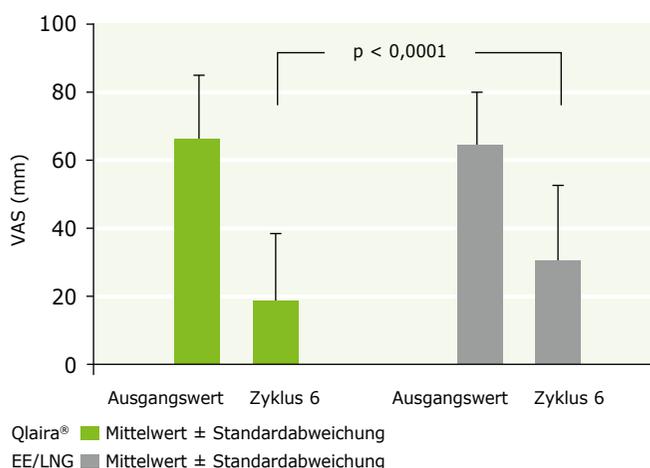


Abbildung 9. Verringerung von Kopf- und Unterbauchschmerzen unter Anwendung von Estradiolvalerat/Dienogest (Qlaira®) oder Ethinylestradiol/Levonorgestrel (EE/LNG) für 6 Zyklen (nach Macias et al., 2013)

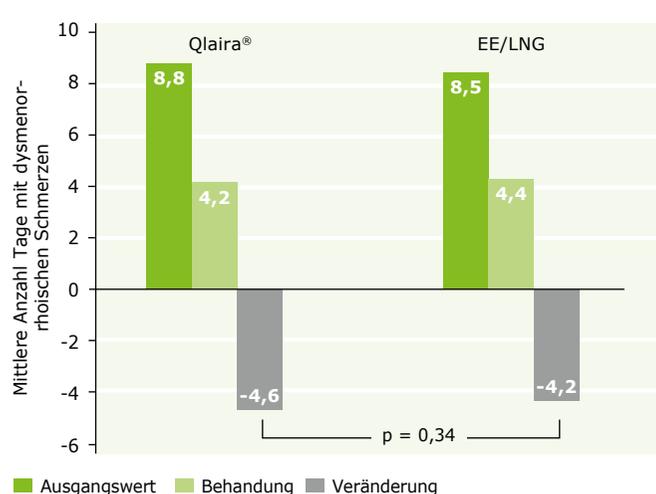


Abbildung 10. Einfluss von Estradiolvalerat/Dienogest (Qlaira®) und Ethinylestradiol/Levonorgestrel (EE/LNG) auf dysmenorrhoeische Schmerzen (Petraglia et al., 2014)

Tabelle 5. Effekt von Qlaira® auf eine menstruell bedingte Migräne (nach Nappi et al., 2013)

| | Vorlaufphase | Qlaira® | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| | | 3. Zyklus | 6. Zyklus |
| Häufigkeit von Migräneanfällen, n | 2,7 ± 0,9 | 2,2 ± 0,7* | 2,0 ± 0,7* |
| Dauer der Kopfschmerzen, h | 44,7 ± 13,5 | 24,7 ± 10,1* | 24,1 ± 9,2* |
| Dauer schwerer Schmerzen, h | 21,9 ± 7,4 | 15,4 ± 4,9* | 15,0 ± 5,0* |
| Anzahl Analgetika, n | 4,7 ± 1,1 | 3,3 ± 0,7* | 2,9 ± 0,6* |
| p < 0,001 | | | |

Alle Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *p < 0,001 vs. Vorlaufphase

ten Beschwerde-Tagebuchs wurden die Ergebnisse während des letzten Zyklus der Vorlaufphase mit denen im 3. und 6. Zyklus unter Qlaira® verglichen (Tabelle 5). In beiden gemessenen Zyklen war die Häufigkeit von Migräneanfällen signifikant geringer als in der Vorlaufphase. Ebenso verringerte sich unter Qlaira® signifikant die Dauer der Kopfschmerzen, die Dauer schwerer Schmerzen und die Zahl eingenommener Analgetika. Der positive Effekt von Qlaira® war bei Frauen, die noch nie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum verwendet hatten, ähnlich dem bei Frauen mit entsprechender Vorerfahrung. Interessanterweise korrelierten bei den Frauen, bei denen unter Qlaira® die Menstruationsbeschwerden (Krämpfe) nicht vollständig verschwanden, Dauer und Schwere der Kopfschmerzen signifikant mit der Anzahl von Tagen mit Dysmenorrhoe im 3. wie auch im 6. Zyklus. Eine persistierende Dysmenorrhoe unter Einnahme eines KOK könnte daher Ausdruck einer refraktären menstruell bedingten Migräne sein.

3.1.3 Einfluss auf Gerinnungs- und Stoffwechselparameter, Körperzusammensetzung und Psyche

Die somatischen Effekte der Kontrazeption mit Qlaira® wurden in zahlreichen, teilweise vergleichenden Studien anhand verschiedener Messparameter ausgewertet. Klipping et al. (2011) verglichen in einer offenen randomisierten Crossover-Studie an 29 gesunden Frauen im Alter von 18–50 Jahren die hämatische Wirkung von Qlaira® mit der eines monophasischen Kontrazeptivums mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel (EE/LNG). 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 6).

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 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 Fib-

Tabelle 6. 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

rinogen (+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.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem Risiko thromboembolischer Komplikationen unter Kontrazeption mit Qlaira® wie auch EE/LNG.

In der randomisierten Studie von Junge et al. (2011) wurden neben einer Reihe von Lipid- und Schilddrüsenparametern sowie Kortisol- und Sexualhormon-Bindungsproteinen (CBG, SHBG) auch Blutzucker- und Insulinspiegel gemessen. 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.

Zu ganz ähnlichen Ergebnisse bezüglich des Zuckerstoffwechsels kamen Haverinen et al. (2019) in einer randomisierten Vergleichsstudie von Qlaira® (n = 20) und EE/DNG (n = 20) an jungen, gesunden, normalgewichtigen Frauen. Im Verlauf der 9-wöchigen Anwendung kam es mit beiden Kontrazeptiva zu keiner signifikanten Veränderung des HbA1c-Wertes, und im oralen Glukosebelastungstest stiegen die AUC-Werte von Glukose und Insulin jeweils nur geringfügig an.

In einer metabolischen Vergleichsstudie von Qlaira® und Ethinylestradiol/Chlormadinonacetat (EE/CMA) ergaben sich deutliche Vorteile zugunsten von Qlaira® (Grandi et al., 2014): Während unter 3-monatiger Anwendung von Qlaira® Lipoproteine, Apoproteine und die Insulinsensitivität unverändert blieben, gab es mit EE/CMA im gleichen Zeitraum signifikante Anstiege von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeriden und den Aproteinen A1 und B, während der LDL-/HDL-Cholesterin-Quotient sich verringerte. Auch eine signifikante Zunahme der Insulinresistenz war unter EE/CMA zu verzeichnen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie an mehreren italienischen Zentren wurden Untersuchungen zur Körperfettmasse an 36 perimenopausalen Frauen vorgenommen (Paoletti et al., 2016). 18 Studienteilnehmerinnen erhielten für 12 Monate Qlaira®, die anderen 18 kein KOK (Kontrollgruppe). Während in der Kontrollgruppe die Körperfettmasse signifikant von $17,0 \pm 11,0$ auf $17,7 \pm 12,7$ kg zunahm ($p < 0,05$), verringerte sie sich in der Qlaira®-Gruppe signifikant von $17,7 \pm 5,4$ auf $16,4 \pm 5,6$ kg ($p < 0,05$).

($p < 0,05$). Unverändert blieben intrazelluläres, extrazelluläres und Gesamtkörperwasser sowie der Blutdruck.

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).

3.1.4 Zyklus- und Blutungskontrolle

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/LNG) verglichen (Ahrendt et al., 2009). Insgesamt wurden 798 Frauen randomisiert (399 pro Gruppe). Zwar blieb unter Qlaira® etwas häufiger die 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 11**).

In einer weiteren prospektiven Studie wurde an 37 Frauen im Laufe von 12 Zyklen der Einfluss von Qlaira® auf Zyklus- und Blutungskontrolle mit der von Ethinylestradiol/Drospirenon (EE/DRSP) verglichen (Fais et al., 2013). Beide Kontrazeptiva besserten die Zykluskontrolle und reduzierten die Monatsblutung. Während der 12-monatigen Untersuchung verringerte sich bei allen Patientinnen die Zahl der Tage mit Monatsblutungen signifikant, der Effekt war allerdings mit Qlaira® deutlicher. Eine Besserung der Dysmenorrhoe war schon nach einmonatiger Einnahme zu verzeichnen, und der positive Effekt nahm während der Studie stetig zu. Spotting und Durchbruchblutungen kamen insgesamt selten vor.

3.1.5 Sexualfunktion

Es wurde lange Zeit spekuliert, KOK mit einer eher antiandrogen wirkenden Gestagenkomponente wie Dienogest könnten im Vergleich zu solchen mit einem partiell androgen wirkenden Gestagen vermehrt zu sexuellen Funktionsstörungen, z.B. einer Abnahme der Libido, führen. Diese Hypothese konnte mittlerweile von Davis et al. (2013) in einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie überzeugend widerlegt werden. 213 gesunde Frauen (Alter 18–50 Jahre), bei denen seit mindestens 3 Monaten Störungen der Sexualfunktion unter Anwendung eines KOK bestanden, wurden für 6 Monate entweder auf Qlaira® (n = 106) oder EE 30 µg/LNG 150 µg (n = 107) umgestellt. Der Effekt auf die Sexualfunktion wurde anhand des Selbstbeurteilungs-Fragebogens FSFI (Female Sexual Function Index) gemessen. Beide KOK führten zu einer praktisch gleichen und hochsignifikanten (p<0,0001) Besserung des FSFI-Gesamtscores (+5,90 ± 5,45 mit Qlaira®, +5,79 ± 6,17 mit EE/LNG), verbunden mit Anstiegen in allen erfassten Subdomänen des Fragebogens und einem Abbau von Stress infolge der gestörten Sexualfunktion.

3.2 Anwendung als Kontrazeptivum bei starken Monatsblutungen

Unter den diversen Blutungsstörungen 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 Hin-

sicht 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, Endometriumbiopsie) 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.

3.2.1 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, die in USA und Kanada (Jensen et al., 2011), bzw. in Australien und Europa (Fraser et al., 2011b) durchgeführt wurden. 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 aus-

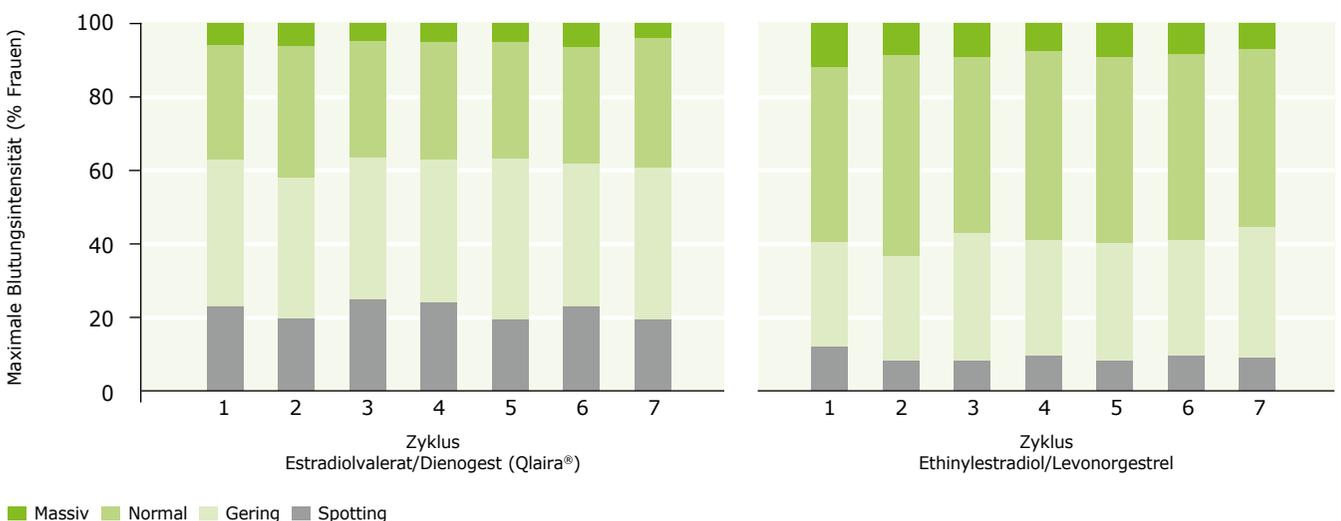


Abbildung 11. Maximale Intensität der Entzugsblutung bei Frauen unter Anwendung von Qlaira® oder Ethinylestradiol/Levonorgestrel im Laufe von 7 Zyklen (nach Ahrendt et al., 2009)

gewertet wurde) und einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen. Die aktive Behandlung bestand aus Qlaira® bzw. Placebo für die Dauer von 196 Tagen (7 Zyklen). In beiden Studien zusammen wurden 421 Frauen randomisiert, bei denen sich während der Vorlaufphase eine idiopathische Blutungsstörung 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). Primäre Kriterien der Wirksamkeit waren die Veränderungen des Blutverlustes in ml, die Zahl der verwendeten Binden/Tamppons 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 12**). Am Ende des 7. Anwendungszyklus war der Blutverlust in der Qlaira®-Gruppe im Median um 88 % geringer als in der Vorlaufphase. In der Placebogruppe 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 Placebogruppe), die die überwiegende Mehrheit der Studienpopulation ausmachten, waren die Ergebnisse ganz ähnlich (Reduktion des Blutverlustes um median 88 % mit Qlaira® vs. 23 % mit Placebo).

Wurde der Behandlungseffekt an der Zahl der verwendeten Binden/Tamppons gemessen, war der Wirkungsunterschied

zwischen Qlaira® und Placebo 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 Placebogruppe nur um 109 ± 300 ml; der Unterschied war mit $p < 0,0001$ hochsignifikant. In der Subgruppe von Frauen mit Hypermenorrhoe betrug die entsprechenden Zahlen 454 ± 375 ml bzw. 118 ± 302 ml ($p < 0,0001$).

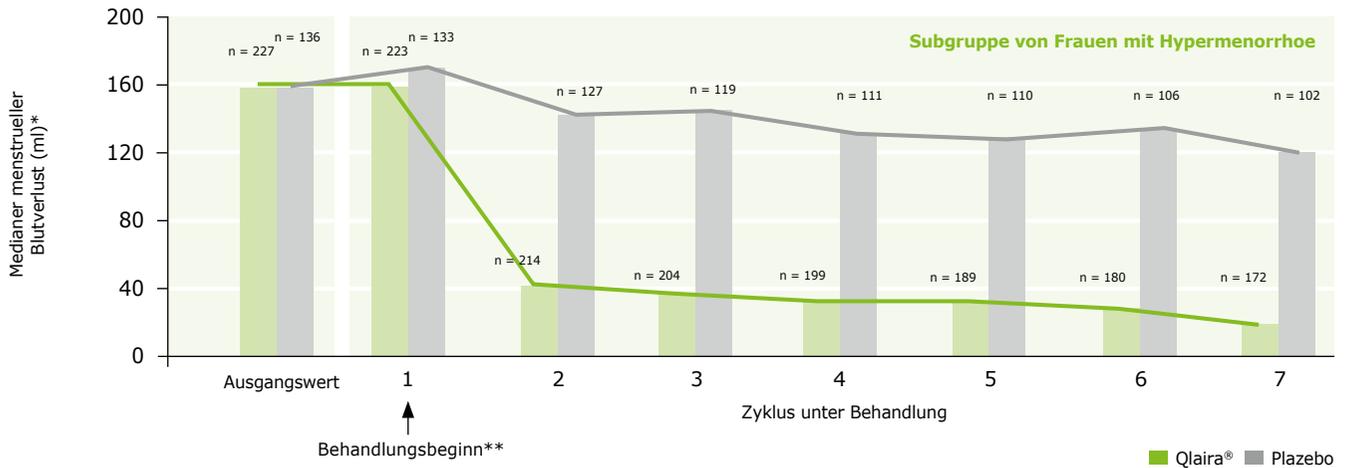
Insgesamt profitierten 92 % der Frauen von der Behandlung mit Qlaira®, indem ihr Blutverlust um 20 % zurückging; 80 % der Frauen verzeichneten eine Reduktion um 50 % und 46 % der Frauen sogar um 80 %; in der Placebogruppe verzeichneten nur 42 %, 14 % und 2 % der Frauen eine entsprechende Besserung.

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 Placebogruppe. Dennoch war die Besserung aller gemessenen Marker des Eisenstoffwechsels (Hämoglobin, Hämatokrit, Ferritin) unter der Behandlung mit Qlaira® signifikant größer als in der Placebogruppe (**Tabelle 7**).

Zusammenfassende Beurteilung des Behandlungserfolgs. Die Studienärzte attestierten signifikant mehr Frauen der Qlaira®-Gruppe als denen der Placebogruppe

Fact Box QLAIRA®

- Erstes orales Kontrazeptivum mit der Wirkung des natürlichen Estradiols.
- Einfach anzuwenden, da im 28-Tage-Blister ohne Einnahmepause.
- Gleichmäßig niedrige Estradiolserumspiegel über den gesamten Zyklus auf Grund eines nur 2-tägigen hormonfreien Intervalls.
- Hochwirksame Empfängnisverhütung: Pearl-Index 0,42 bei regelgerechter Einnahme. Kontrazeptive Versagerrate in einer Praxisstudie in Europa 0,26 % (vs. 0,53 % mit anderen KOK bzw. 0,79% mit LNG-KOK).
- Kurze, schwache Entzugsblutungen und weniger Hormonentzugssymptome (Kopf- und Unterleibsschmerzen) am Zyklusende.
- Positive Beeinflussung der Sexualfunktion.
- Auch Zulassung zur Therapie der Hypermenorrhoe, allerdings immer an Kontrazeption gekoppelt.
- Positive Effekte auf Eisenstoffwechsel, Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten, geringe metabolische Nebenwirkungen.
- Kardiovaskuläres bzw. thromboembolisches Risiko in der Real-Life-Studie nicht höher, sondern sogar besser als mit anderen KOK.
- Qlaira® ist aufgrund seiner vielen Vorteile eine bevorzugte Verhütungsoption für Frauen jeden Alters.



*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 12. Medianwerte des menstruellen Blutverlustes (MBV) unter Behandlung mit Qlaira® und Placebo in der Subgruppe von Frauen mit Hypermenorrhoe (MBV ≥ 80 ml pro Zyklus im Mittel der Vorlaufphase) (Fraser et al., 2011a)

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. Placebogruppe (Besserungsrate 79,2 % vs. 42,4 %; $p < 0,0001$).

3.2.2 Nutzen für Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten

In beiden oben besprochenen Phase-III-Studien mit Qlaira® versus Placebo 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):

Bis zum Ende der Behandlung besserten sich in allen Ländern Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten der Studien-

teilnehmerinnen in der Qlaira®-Gruppe sehr viel deutlicher als in der Placebogruppe:

- Der Zugewinn an Arbeitsproduktivität im Verlauf von 7 Therapiezyklen (Qlaira® vs. Placebo) 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 Placebo: 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 %.

Tabelle 7. Eisenstoffwechselwerte (Mittelwerte ± Standardabweichung) in der placebokontrollierten Studie mit Qlaira® bei Frauen mit starken Regelblutungen (Fraser et al., 2011a)

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

* $p < 0,05$ vs. Differenz unter Placebo; ** $p < 0,0002$ vs. Differenz unter Placebo; *** $p < 0,0001$ vs. Differenz unter Placebo.

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

4.1 Anwendung als Kontrazeptivum

Die Kombination von 30 µg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest kam 1995 als Valette® auf den deutschen Markt und war hierzulande lange Zeit das 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. Dies macht Ethinylestradiol/Dienogest zu einem sehr zuverlässigen oralen Kontrazeptivum, das 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, wodurch es zu kurzen und schwachen Abbruchblutungen kommt.

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

4.1.1 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, 17β-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 8) 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 2290 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 Zyklostagebuch, 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 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 Serumparame-ter 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.
- **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 vorausgegan-

Tabelle 8. 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 = luteinisierte unrupturierte Follikel

nen 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 92 146 Zyklen entsprechend 7 679 Frauenjahren.

■ **Fertilitätsstudie.** Prospektive, nichtinterventionelle, bevölkerungsbasierte (Fragebogen-)Studie in Deutschland zur Fertilität von Frauen, die nach Absetzen von Valette® schwanger werden wollten (Wiegatz et al., 2006). Auswertbar

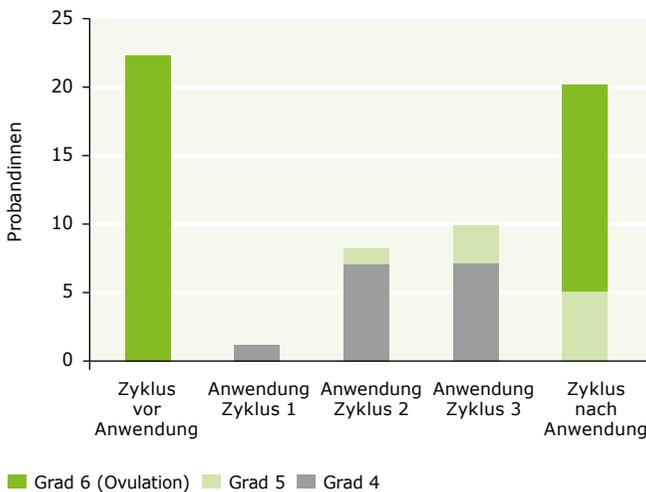


Abbildung 13. Entwicklung der Follikel (Grad 4–6) vor, während und nach Kontrazeption mit Valette® bei 22 gesunden Frauen (Studie I) (nach Moore et al., 1999a)

waren die Fragebögen von 706 Frauen, von denen 652 auch Schwangerschaftsdaten für die Dauer des 1-jährigen Follow-ups lieferten.

4.1.2 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 13**). 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 14**) (Moore et al., 1999a).

In **Studie III** kam es bei 2290 Frauen mit bis zu 22 Zyklen 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

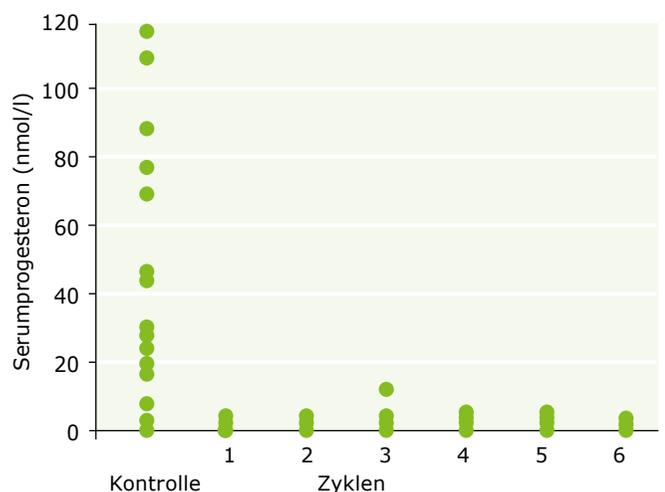


Abbildung 14. Serumspiegel von Progesteron bei 27 gesunden Frauen unter Kontrazeption mit Valette® (Studie II) (nach Moore et al., 1999a)

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

4.1.3 Anwendungssicherheit und Verträglichkeit

Die in den Studien II und III dokumentierten Nebenwirkungen sind in **Tabelle 9** 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 Beschwerdebhäufigkeit 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 16267 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 orale Kontrazeptiva (KOK) das Risiko thromboembolischer Ereignisse, etwa von venösen Thromboembolien (VTE), erhöhen, so ist noch nicht abschließend geklärt, ob und welche Risikounterschiede zwischen den verschiedenen KOK, auch im Hinblick auf deren Gestagenkomponente, bestehen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kam 2014 zu dem Schluss, dass der Nutzen von niedrigdosierten (Ethinylestradiol < 50 µg) KOK bei der Verhinderung ungewollter Schwangerschaften weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt und das bekannte VTE-Risiko im Zusammenhang mit allen KOK 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 KOK die individuellen Risikofaktoren der Frau berücksichtigen sollten. Der CHMP stuft aufgrund der vorliegenden Daten das VTE-Risiko von KOK, die Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten, am niedrigsten

Tabelle 9. Nebenwirkungsspektrum bei Anwendung von Valette® (Ethinylestradiol/Dienogest) in den Studien II und III (Moore et al., 1999a)

| Zyklus | Patienten (n) | | Symptommhäufigkeit (%) | | | | | | | | | |
|--------|---------------|------|------------------------|------|-------------------------|------|----------------------|------|------------|------|-------|------|
| | | | Kopfschmerzen | | Spannung in den Brüsten | | Übelkeit / Erbrechen | | Depression | | Ödeme | |
| | 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

ein (pro Jahr ca. 5–7 von 10000 Frauen) und das von KOK mit Drospirenon, Gestoden oder Desogestrel am höchsten (pro Jahr 9–12 von 10000 Frauen). Das Risiko von KHK mit Dienogest war zum damaligen Zeitpunkt noch nicht beurteilbar. Inzwischen liegen aber die finalen Ergebnisse einer Metaanalyse von vier großen prospektiven Kohortenstudien vor, in denen in der Vergleichsgruppe immer auch EE/DNG-Anwenderinnen eingeschlossen waren (Dinger, 2020). Primäres Ziel der Metaanalyse war die Bestimmung des VTE-Risikos im Zusammenhang mit der Anwendung von KOK mit 2 mg DNG und 30 µg EE im Vergleich zu KOK, die Levonorgestrel (LNG) und 30 µg EE enthalten. Insgesamt wurden die Daten von 228 122 KOK-Anwenderinnen analysiert. Von 102 VTE-Fällen im Beobachtungszeitraum ereigneten sich 56 mit EE/DNG (entsprechend 14,5 Ereignisse/10000 Frauenjahre [FJ]) und 46 mit EE 30 µg/LNG (entsprechend 10,1 Ereignisse/10000 FJ). Dieser Unterschied war signifikant (bereinigte Hazard Ratio 1,57 [95 %-KI 1,07-2,30]). Auf der Basis dieser Ergebnisse beträgt das jährliche Risiko einer VTE bei Anwenderinnen von EE/DNG schätzungsweise 8-11 VTE-Fälle/10000 Frauen.

Da die bereinigte Hazard Ratio mit 1,57 deutlich unter 2 liegt, fällt sie in einen Bereich, in dem die Aussagekraft von Beobachtungsstudien bekanntermaßen limitiert ist, da unerkannte Konfundiervariablen oder ein systematischer Bias signifikante Auswirkungen auf das Gesamtergebnis haben können. Vor diesem Hintergrund lässt sich die Frage, ob für die Anwendung von Valette®/Maxim® (EE/DNG) ein potenziell erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu EE/LNG besteht, nach wie vor nicht mit Sicherheit beantworten. Dennoch sind die Daten angesichts der statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf den primären Endpunkt der Metaanalyse als beste derzeit verfügbare Evidenz zu betrachten.

4.1.4 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 15). 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 16) (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).

4.1.5 Einfluss auf Laborwerte, Gerinnungssystem und Blutdruck

Schilddrüse. Östrogene führen zu einem Anstieg des thyroxinbindenden Globulins (TBG), sehr wahrscheinlich aufgrund eines verminderten metabolischen Abbaus (Ain et al., 1987). Ein solcher TBG-Anstieg ist auch mit Valette® zu beobachten (Sänger et al., 2008; Wiegratz et al., 2003a). Infolge der verminderten Schilddrüsenhormon-Clearance steigen Gesamt-T3 und -T4 in den ersten 3 Monaten der Anwendung gleichfalls

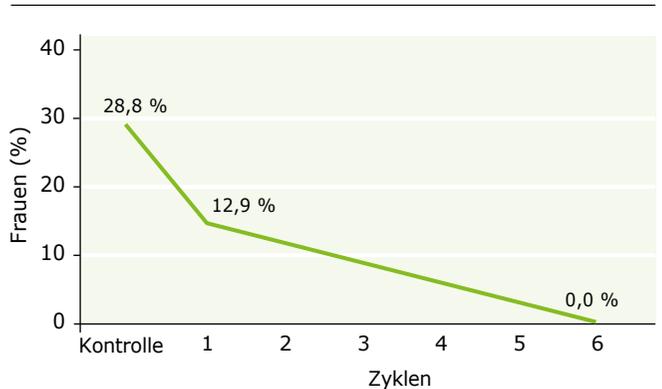


Abbildung 15. Häufigkeit von Dysmenorrhoe im Verlauf einer 6-monatigen Anwendung von Valette® in den Studien II und III (nach Moore et al., 1999a)

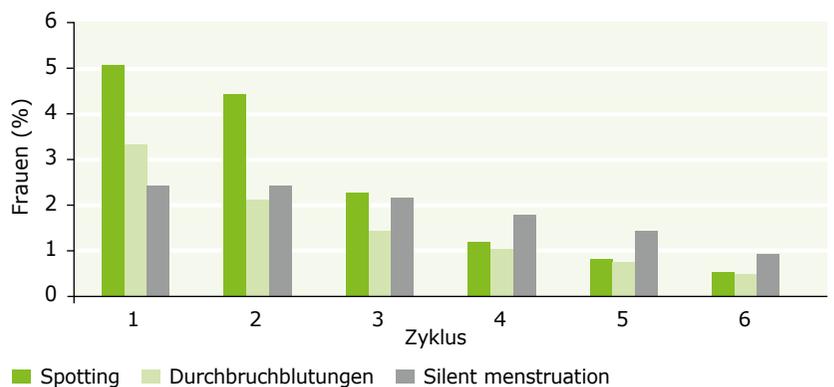


Abbildung 16. Häufigkeit von Blutungsstörungen im Verlauf einer 6-monatigen Anwendung von Valette® bei 16087 Frauen (nach Zimmermann et al., 1999a)

an, bevor ein Steady-State erreicht wird (Sänger et al., 2008). Die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 nehmen nicht nennenswert zu, so dass die Schilddrüsenfunktion unverändert bleibt (Sänger 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 Fettstoffwechselformen 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 geringfügig gesteigert (Spona et al., 1997b). Im Vergleich mit Placebo (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.

4.1.6 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 17**) (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).

4.2 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 Talgdrüsenangangs und des Akroinfundibulums der Follikel eine pathogenetisch wich-

Fact Box VALETTE®/MAXIM®

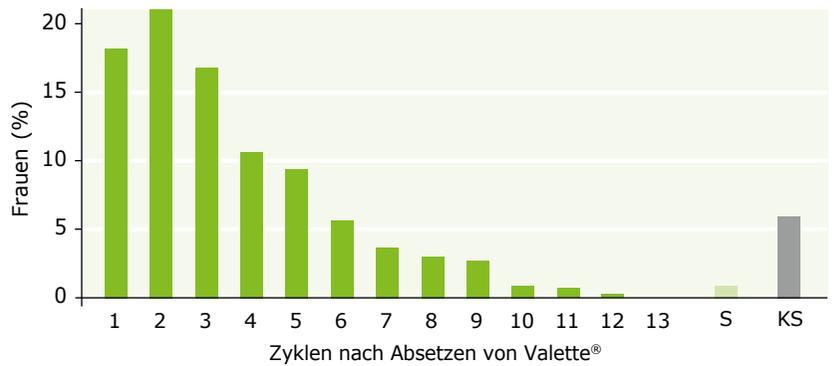
- Hochwirksame Kontrazeption.
- Gute Zykluskontrolle, schon nach wenigen Zyklen weniger Spotting und Durchbruchblutungen als vor der Anwendung.
- Schwächere und verkürzte Monatsblutungen, häufig Besserung einer Dysmenorrhoe.
- Nur geringe Beeinflussung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Blutdruck bleibt in den meisten Fällen unverändert.
- Schnelle Rückkehr der Fertilität nach Ende der Einnahme.
- Das Thromboserisiko ist unter Anwendung von Valette®/Maxim® wie auch bei anderen oralen Kontrazeptiva erhöht. Darauf sollte der verschreibende Arzt die Frauen hinweisen, ebenso auf die Ergebnisse des metaanalytischen Vergleichs.
- Therapeutische Effekte auch bei mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter lokaler Behandlungen (oder einer oralen Antibiotikatherapie).

tige 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 neben der Kontrazeption für folgende Indikation zugelassen: Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

In einer multinationalen, multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie wurden 1338 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 Placebo (n = 264) behandelt (Palombo-Kinne et al., 2009). Mit Valette® besserte sich die Symptomatik signifikant gegenüber der Placebogruppe, bezogen auf die Zahl entzündlicher Läsionen (Papeln, Pusteln und Knötchen) und die Gesamtzahl von Läsionen; in seiner Wirksamkeit war Valette® dem 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 Placebogruppe bei 76,2 % der Frauen.

Von 6004 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 18).

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.



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

Abbildung 17. Eintritt einer Schwangerschaft in den ersten 13 Zyklen nach Absetzen von Valette® bei Frauen mit Kinderwunsch (nach Wiegratz et al., 2006)

5. Hormonersatztherapie mit Estradiol-valerat 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 Östrogenmangels 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 fast 90 Jahren haben neue Erkenntnisse die Entwicklung neuer Thera-

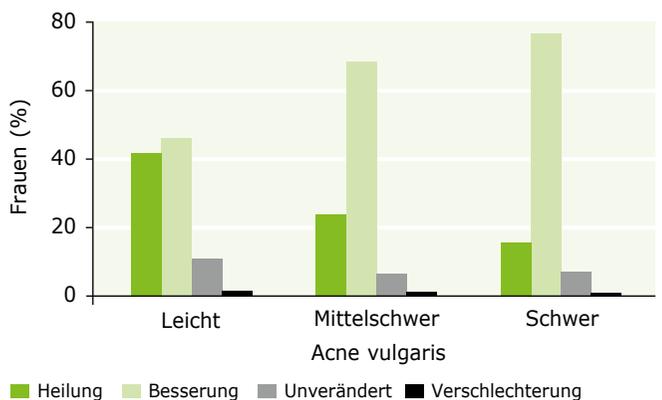


Abbildung 18. Einfluss einer Behandlung mit Valette® über 6 Zyklen auf die Aknesymptomatik von Frauen mit leichter (n = 2173), mittelschwerer (n = 2802) und schwerer (n = 985) Acne vulgaris, beurteilt anhand der IGA-Skala (Investigator Global Assessment) (nach Zimmermann et al., 1999b)

pielösungen 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“ 17 β -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 Endome-

trium 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 kontinuierlich-kombinierte Hormonersatztherapie zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen bzw. nicht hysterektomierten postmenopausalen Frauen, deren Menopause 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 19**). 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, multi-zentrischen 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

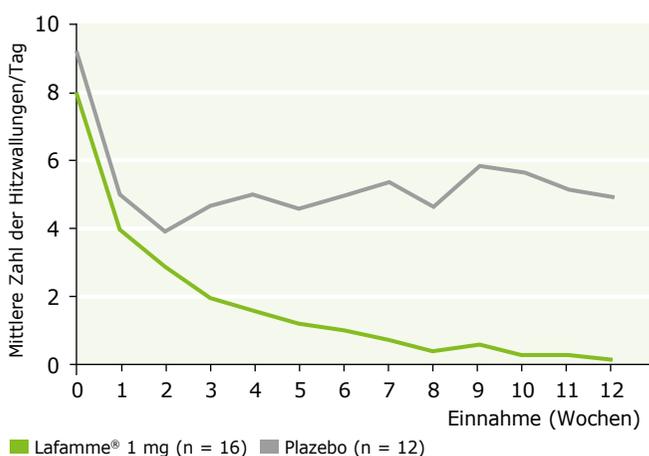
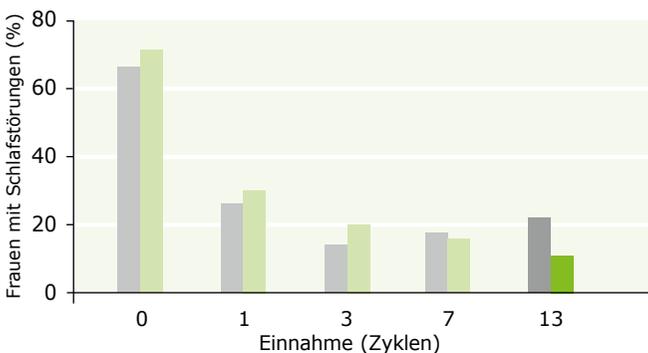


Abbildung 19. Häufigkeit von Hitzewallungen während einer 12-wöchigen Behandlung mit Lafamme® 1 mg oder Plazebo

(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 Östrogenefekte 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 20).

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.



■ Lafamme® 1 mg (n = 116) ■ Estradiol 1 mg + NETA 0,5 mg (n = 111)

Abkürzungen: NETA = Norethisteronacetat

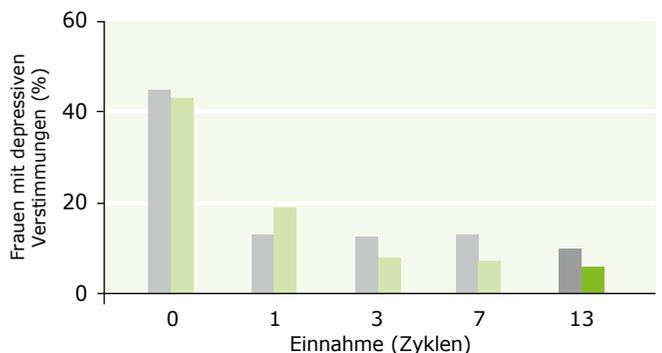
Abbildung 20. Häufigkeit von Schlafstörungen unter der Behandlung mit Lafamme® 1 mg und einem Vergleichspräparat über 13 Zyklen

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 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 21).

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



■ Lafamme® 1 mg (n = 116) ■ Estradiol 1 mg + NETA 0,5 mg (n = 111)

Abkürzungen: NETA = Norethisteronacetat

Abbildung 21. Häufigkeit depressiver Verstimmungen unter der Behandlung mit Lafamme® 1 mg und einem Vergleichspräparat über 13 Zyklen

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 Placebogruppe 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 Placebogruppe (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 placebokontrollierten 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 Leistungsfähigkeit 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 Blutung 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 Stoffwechsellparameter

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 Kohlenhydratstoffwechsel 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 %,

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 Stoffwechsellparameter.

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)

| Parameter | Lafamme® 2/2 mg (n = 65) | | | Plazebo (n = 64) | | |
|--|--------------------------|-------------|--------------|------------------|------------|-------------|
| | 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

was in Verbindung mit der gleichzeitig beobachteten Abnahme der Pyridinolin- bzw. Desoxyipyridinolinausscheidung 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.

6. Therapie der Endometriose mit Dienogest (Visanne®)

Die Endometriose ist eine 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 endometriummähnlichem Gewebe (Okada et al., 2001; Katsuki et al., 1998; Fu et al., 2008; Shimizu et al., 2009).

Visanne® ist ein oral anwendbares 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 der Effektivität von GnRH-Agonisten (Leuprorelinacetat) vergleichbar ist (Strowitzki et al., 2010b). Das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil trägt dazu bei, dass Visanne® auch für die längerfristige Anwendung geeignet ist.

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 während der 24-wöchigen Behandlung 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 2mg/Tag in Visanne® wurde somit als empfohlene Dosierung gewählt

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). Diesbezügliche Studien zeigten übereinstimmend, dass mit Visanne® eine wirksame Schmerzlinderung erreicht wird.

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

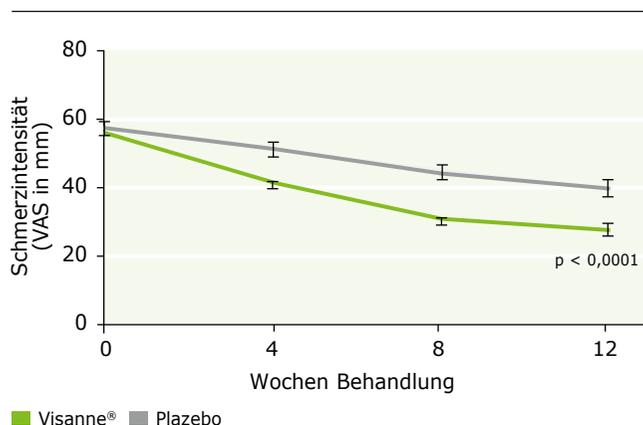


Abbildung 22. Intensität von Unterleibsschmerzen bei Endometriose-Patientinnen unter Behandlung mit Visanne® bzw. Plazebo. Die Wertepunkte sind Mittelwerte auf einer visuellen Analogskala (VAS) \pm Standardabweichung (Strowitzki et al., 2010a)

hatten zu Studienbeginn endometriosebedingte 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 22**).

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.

Erste Langzeitergebnisse mit Visanne® wurden in einer **offenen Verlängerungsstudie** im Rahmen der Zulassung 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 Unter-

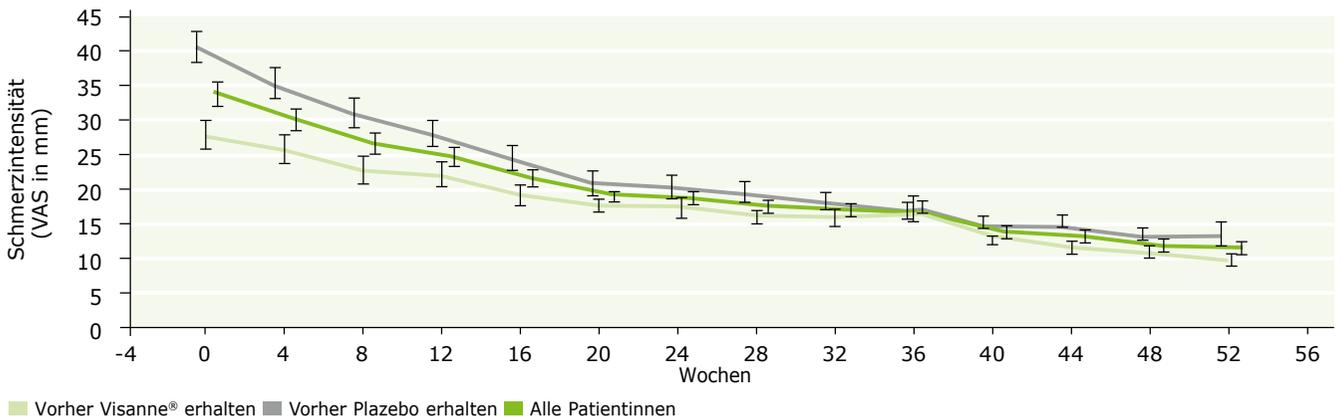


Abbildung 23. Intensität von Unterleibsschmerzen bei Endometriose-Patientinnen unter 52-wöchiger Anschlussbehandlung mit Visanne®. Die Wertepunkte sind Mittelwerte auf einer visuellen Analogskala (VAS) ± Standardabweichung (Petraglia et al., 2012)

leibsschmerzen bei den zuvor mit Visanne® behandelten Frauen 27,9 mm, bei den vormaligen Plazebopatentinnen 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 23). 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.

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 24).

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 Serum-estradiolspiegel 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 Wirk-

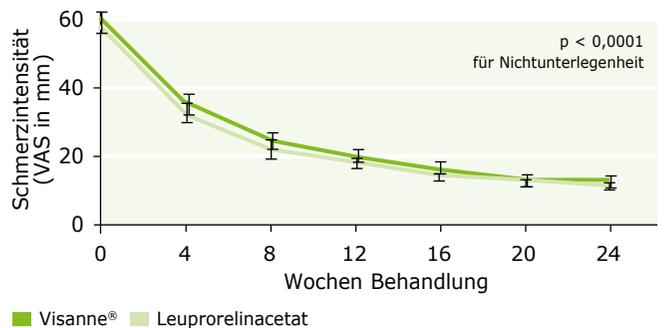


Abbildung 24. Intensität von Unterleibsschmerzen bei Endometriose-Patientinnen in der randomisierten Vergleichsstudie von Visanne® versus Leuprorelinacetat. Die Wertepunkte sind Mittelwerte auf einer visuellen Analogskala (VAS) ± Standardabweichung (Strowitzki et al., 2010b)

stoff (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 im Studienzeitraum zu einer signifikanten Verringerung des rAFS-Scores von durchschnittlich $11,4 \pm 1,71$ auf $3,6 \pm 0,95$ ($p < 0,001$) in der Gruppe mit 2 mg (Visanne®) und von $9,7 \pm 1,34$ auf $3,9 \pm 0,74$ ($p < 0,001$) in der Gruppe mit 4 mg (Abbildung 25). 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 % wiesen lediglich noch Stadium I auf sowie 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 Ereignisse unter Behandlung mit Visanne® in klinischen Zulassungsstudien waren Kopfschmerzen (9,0 %), Brustbeschwerden (5,4 %), depressive Stimmung (5,1 %) und Akne (5,1 %). Ebenso traten Veränderungen des

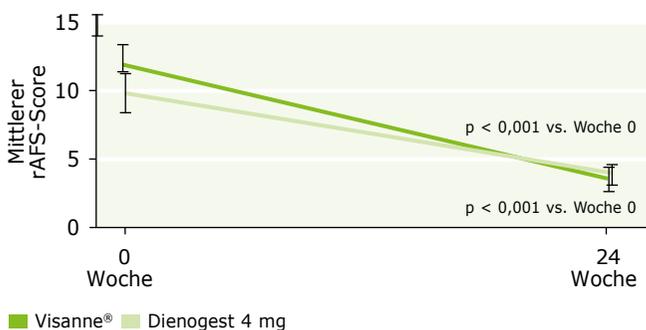


Abbildung 25. Rückbildung endometriotischer Läsionen unter Behandlung mit Dienogest. Die Wertepunkte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung des rAFS-Scores (Köhler et al., 2010)

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 April 2020).

In der 52-wöchigen offenen Verlängerungsstudie mit Visanne® blieben die gemessenen Laborwerte (Hämatologie, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzyme) 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 kam es im Gegensatz zu Leuprorelinacetat im Untersuchungszeitraum 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 $1,6 \pm 2,4$ % nach 24 Wochen; dieser Trend setzte sich anschließend aber nicht fort ($1,7 \pm 2,2$ % 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). Des Weiteren wurde eine Studie mit Jugendlichen durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Visanne® bei adoleszenten Endometriosepatientinnen zu prüfen (Ebert et al., 2017). Bei der VISADO-Studie (Visanne Study to Assess Safety in Adolescents) handelte es sich um eine multizentrische, offene Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen, in die jugendliche Patientinnen mit Endometriose ($n=111$) aus mehreren Ländern eingeschlossen wurden. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 15,4 Jahre (12–17 Jahre) mit einem mittleren Gewicht von 61,8 kg (41–97 kg) und einem durchschnittlichen BMI von 22,5 (16–34,8).

Visanne® führte bei diesen jugendlichen Endometriosepatientinnen zu einer effektiven Beseitigung der endometriosebedingten Schmerzen. Die Beurteilung der Schmerzen erfolgte anhand der Visuellen Analogskala, und der mittlere VAS-Wert reduzierte sich von 64,3 mm (Baseline) auf 9 mm nach 48 Wochen Behandlung, so dass zum Studienende 84,5 % der Anwenderinnen sehr zufrieden oder zufrieden waren. Darüber hinaus wurde auch der Einfluss auf die Knochendichte untersucht. Die Anwendung von Visanne® über einen Zeitraum von 12 Monaten führte zu einer mittleren Änderung des Knochendichtewertes an der Lendenwirbelsäule um $-1,2$ % (mit einer Spanne zwischen -6 % bis $+5$ %). Das heißt, bei einem Teil der Adolescentinnen ($n=60$) kam es zu einer Abnahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule ($-2,3$ %), wäh-

rend bei den anderen Patientinnen keine Veränderung oder eine Zunahme beobachtet wurde. Eine erneute Messung 6 Monate nach Ende der Behandlung in der Untergruppe mit den verminderten Knochendichtewerten zeigte eine Tendenz zur Wiederherstellung (mittlere Änderung zum Basiswert: -2,3 % am Ende der Behandlung und -0,6 % 6 Monate nach Behandlungsende).

Der Verlust an Knochendichte (BMD) ist besonders kritisch während der Adoleszenzperiode und des jungen Erwachsenenalters, da beides kritische Zeitpunkte für den Zuwachs an Knochendichte sind. Es ist nicht bekannt, ob der Rückgang des BMD-Wertes bei dieser Patientengruppe zu einer Verminderung der maximalen Knochenmasse (peak bone mass) und zu einer Erhöhung des Frakturrisikos im späteren Leben führt.

Angesichts moderat abnehmender endogener Estradiolspiegel unter Behandlung mit Visanne® (z. B. Klipping et al., 2012) sollte bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko und adolescenten Patientinnen vor der Anwendung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (Fachinformation Visanne® 2mg, Stand April 2020).

Visanne® ist seit nunmehr 10 Jahren auf dem Markt verfügbar (Launch Mai/2010) und wird seitdem effektiv in vielen Ländern zur Therapie der Endometriose eingesetzt. Insofern gibt es inzwischen zahlreiche Daten und Veröffentlichungen, die über die im Rahmen der Zulassung durchgeführten Studien hinausgehen und einen weiteren Überblick über die Wirksamkeit und das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil – insbesondere bei der Langzeitanwendung – von Visanne® geben.

Inzwischen liegen veröffentlichte Daten zur Anwendungsdauer von Visanne® über einen Zeitraum bis zu 5 Jahren (n=37) von Prof. T. Römer vor (Römer, 2018). Diese zeigen eine anhaltende Wirksamkeit anhand der Erfassung des VAS-Schmerzscore auch nach 5 Jahren Therapiedauer (VAS = visuelle Analogskala, 0 mm = keine Schmerzen, 100 mm = sehr starke Schmerzen).

Die Langzeitstudie umfasste 37 Patientinnen (Alter 39±8 Jahre) mit laparoskopisch gesicherter Endometriose. 22 Frauen begannen mit Visanne® innerhalb von 1–8 Wochen nach der OP. Der mittlere VAS-Score in dieser Gruppe betrug 70 mm vor der OP und lag zwischen 10–20 mm während der 5-jährigen Behandlung. 15 Frauen begannen mit Visanne® ohne OP in den vorangegangenen 12 Monaten. Der mittlere VAS-Score betrug bei diesen Frauen 80 mm vor der Behandlung und lag zwischen 20–30 mm während der 5-jährigen Behandlung. Die Zufriedenheit der Frauen mit der Dienogest-Behandlung war sehr hoch (sehr zufrieden n=16; zufrieden n=21), insbesondere auch im Hinblick auf die Möglichkeit, weitere Operationen zu vermeiden. Der mittlere Estradiol-Wert (ermittelt in der Patientengruppe n=15) lag nach 60 Monaten bei 28 ± 12 pg/ml und damit weitgehend innerhalb des therapeutischen Fensters für die Endometriose-therapie (30–60 pg/ml) (Barbieri, 1992; Barbieri, 1998). Die weiteren erhobenen Laborparameter (Gerinnungsparameter, Lipidstoffwechsel und Leberwerte) lagen alle im Normbereich. Nebenwirkungen wie initiale Blutungsstörungen

traten nur selten auf. Bei 7 Frauen traten Spotting-Episoden während des langjährigen Behandlungsverlaufes auf, die durch eine kurze Unterbrechung der Dienogesteinnahme behandelt werden konnten. 4 Frauen berichteten von depressiven Phasen.

Über ähnliche Erfahrungen zur längerfristigen Anwendung berichteten Takagi et al. (2012). Sie behandelten 21 Patientinnen mit Endometriose bzw. Adenomyosis, die über einen Zeitraum von 18 bis maximal 36 Monaten 2 mg Dienogest angewendet hatten. Bei allen 21 Probandinnen kam es zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik, in 90,5 % der Fälle zu einer Schrumpfung endometrialer Ovarzysten. Während des Behandlungszeitraumes wurden keine relevanten Veränderungen von Laborparametern, z. B. Gerinnungsparameter, oder der Knochendichte festgestellt, und der mittlere Estradiolspiegel lag zwischen 43,1–61,2 pg/ml.

Takaesu et al. (2016) beobachteten in einer randomisierten, prospektiven Studie 190 Patientinnen nach erfolgter laparoskopischer Operation für 24 Monate, wobei 56 Frauen Dienogest und 55 Frauen GnRH-Analoga über 6 Monate zur medikamentösen postoperativen Behandlung bzw. Rezidivprophylaxe erhielten. 79 Frauen blieben unbehandelt. In beiden Gruppen besserte sich die Schmerzsymptomatik während der Behandlung deutlich. Nach 24 Monaten Beobachtungszeitraum kam es bei 21,5 % der unbehandelten und bei 11,4 % der behandelten Frauen (7,4 % bei Dienogest, 15,7 % bei GnRH, aber Unterschied statistisch nicht signifikant) zu einem Rezidiv. Auch der Unterschied zwischen unbehandelten und mit GnRH behandelten Frauen war statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der unbehandelten und mit Dienogest behandelten Frauen unterschieden sich jedoch statistisch signifikant. Die Autoren schlussfolgerten, dass Dienogest im Gegensatz zu GnRH-Analoga für die Anwendung über 6 Monate hinaus geeignet ist, was für den möglichen Einsatz in der langfristigen Anwendung spricht.

Des Weiteren untersuchten Ota et al. (2015) in einer retrospektiven Studie 568 Probandinnen mit operativ entferntem ovariellen Endometriom, von denen 151 mit 2 mg Dienogest nachbehandelt wurden. Nach 5 Jahren lag die Rezidivrate in der Dienogestgruppe bei 4 % vs. 69 % bei den unbehandelten Frauen. Dies zeigte sich auch in einer Studie von Adachi et al. (2016) bei Patientinnen mit operativ entfernten Endometriomen. Bei den mit Dienogest behandelten Frauen (n=40) lag die Rezidivrate von Endometriomen nach der OP innerhalb von 24 Monaten bei 0 % im Vergleich zu 24 % bei abwartendem Management (n=41). Auch in einer weiteren Studie von Yamana et al. (2017) betrug die Rezidivrate von Endometriomen nach OP ohne Medikation 31 % (n=67, mittlere Beobachtungszeit 28 Monate), aber nur 5 % unter Dienogest-Behandlung (n=59, mittlere Beobachtungszeit 35 Monate).

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 in einer großen Pearl-Index-Studie 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 beim Menschen erkennen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroid 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 April 2020).

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 (Leuprorelinacetat) bei besserem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.
- Keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Laborparameter (Hämatologie, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzyme).
- Mögliche Blutungsunregelmäßigkeiten verringern sich mit zunehmender Dauer der Therapie.
- Kann auch langfristig angewendet werden.
- Rasche Rückkehr der Fertilität nach Absetzen von Visanne®.

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-Analagon (Leuprorelinacetat), aber besser verträglich. Deshalb ist Visanne® auch für eine langfristige Anwendung geeignet. Die Unterleibsschmerzen lassen meist rasch und dauerhaft nach, die Endometrioseherde bilden sich zurück.

Expertenkommentar

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

Aktuelle Daten und ihre Umsetzung in der gynäkologischen Praxis bei der Anwendung von Dienogest allein oder in Kombination mit Östrogen

Dienogest hat durch seine pharmakologische Eigenschaft als Hybridgestagen mit den günstigen metabolischen Eigenschaften der Progesterongruppe und den endometriumpotenten Eigenschaften der 19-Nortestosterongruppe in der gynäkologischen Praxis eine besondere Bedeutung und ist jedem Gynäkologen vertraut, sei es in der Anwendung als Kontrazeptivum, zur Behandlung häufiger gynäkologischer Erkrankungen (z. B. Endometriose oder Hypermenorrhoe) oder auch in der Anwendung als postmenopausale Hormontherapie.

Die dienogest- und ethinylestradiolhaltigen Pillen Valette®/Maxim® bieten nicht nur eine sichere Kontrazeption sondern auch ausgezeichnete Blutungsprofile. Ein weiterer günstiger Aspekt ist auch die zugelassene Indikation für die Akne, bedingt durch die antiandrogene Wirkung des Dienogest. Dies spielt auch bei der Auswahl eines kombinierten oralen Kontrazeptivums eine wesentliche Rolle.

Ein besonderes Kontrazeptivum ist Qlaira®, weil dieses neben dem Dienogest Estradiolvalerat enthält. Durch die Besonderheiten dieses tetraphasischen Präparates kommen sowohl die Vorteile des Estradiols als auch die von Dienogest zum Tragen. Während zunächst der günstige Effekt auf Surrogat-Parameter untersucht wurde, konnte jetzt durch die INAS-SCORE-Studie gezeigt werden, dass Qlaira® mit dem gleichen oder sogar niedrigerem thrombembolischen Risiko im Vergleich zu LNG enthaltenden KOK oder anderen KOK verbunden ist. Die Daten aus dieser großen Studie haben dazu geführt, dass die Fachinformation geändert wurde (siehe Auszug S. 11). Durch das nur zweitägige hormonfreie Intervall kommt es auch zu gleichmäßigen Estradiolserumspiegeln über den gesamten Zyklus, was relevante Hormonentzugssymptome verhindern kann. Der starke endometriale Effekt des Dienogest in Qlaira® führt zu günstigen Blutungsprofilen, so dass neben der Kontrazeption auch eine entsprechende Zulassung für die Hypermenorrhoe besteht. Dieser Effekt konnte in großen randomisierten Studien gezeigt werden, so dass bei einer Patientin mit einer bestehenden Hypermenorrhoe Qlaira® die erste Wahl zur Kontrazeption sein sollte. Aufgrund der jetzt vorliegenden aktuellen Daten dürfte Qlaira® eine noch größere Rolle sowohl in der Kontrazeption als auch in der Behandlung der Hypermenorrhoe spielen.

Die Anwendung von Dienogest in der Endometriosetherapie hat in den letzten 10 Jahren zu einem generellen Paradigmenwechsel geführt. Während früher die Operation im Mittelpunkt stand, bietet sich heute mit der Anwendung von Dienogest eine Option nicht nur zur adjuvanten Therapie nach Operationen, sondern es liegen auch Daten zur Anwendung als First-line-Therapie vor. Es gibt jetzt inzwischen in Deutschland 10-Jahres-Erfahrungen mit Visanne®. So liegen auch entsprechende Langzeitdaten vor, die zeigen, dass auch nach 5 Jahren noch eine hohe Effektivität gegeben, das Rezidivrisiko bei Endometriomen geringer und ein anhaltender Effekt auf die Schmerzreduktion gegeben ist bei einer insgesamt geringen Nebenwirkungsrate. Besonders wichtig ist auch, dass hier langfristig keine komplette Estradiol-suppression erfolgt, so dass keine Abnahme der Knochendichte zu erwarten ist. Auch nach 5 Jahren der Anwendung von Visanne® liegen die Estradiolwerte immer noch im gewünschten therapeutischen Fenster. Bei gegebener Indikation kann Dienogest sowohl in der First-line-Therapie als auch in der adjuvanten Therapie eingesetzt werden. Vor allem bei der chronischen Erkrankung Endometriose ist die Langzeittherapie mit Dienogest sinnvoll. Der Einsatz dieses Gestagens hat dazu beigetragen, die Anzahl der Operationen bei Endometriosepatientinnen zu reduzieren.

Die Kombination von Dienogest mit Estradiolvalerat wird in der postmenopausalen Hormontherapie oft eingesetzt, wenn sich für eine orale HRT entschieden wird. Dies ist häufig bei Patientinnen in der Postmenopause der Fall, wo die starke Wirkung von Dienogest auf das Endometrium hinsichtlich Blutungsfreiheit genutzt wird. Auch durch die günstigen antiandrogenen Effekte bzw. in besonderen Situationen, wie z. B. bei einer isolierten Hypercholesterinämie, kann die orale Therapie mit Lafamme® Vorteile bieten gegenüber einer transdermalen Therapie. Die hohe Effektivität für die Behandlung klimakterischer Beschwerden ist belegt.

Präparate mit Dienogest (allein oder in Kombination mit Östrogen) decken heute ein breites Spektrum medikamentöser Möglichkeiten ab, die Gynäkologinnen und Gynäkologen in der Praxis benötigen. Dies reicht von der Kontrazeption, über die Endometriosetherapie, bis hin zur Hormonsubstitution. Somit ist Dienogest ein effektiver medikamentöser Begleiter für viele Frauen in verschiedenen Lebensphasen mit unterschiedlichen Anforderungsprofilen. Es wird daher sowohl von Patientinnen als auch Gynäkologinnen und Gynäkologen in der Praxis geschätzt.

PP-QLA-DE-0081-1

Literatur

- Adachi K, Takahashi K, et al. (2016) Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecol Endocrinol*; 32 (8): 646–649
- 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
- Ain KB, Mori Y, Refetoff S. (1987) Reduced clearance rate of thyroxinebinding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab*;65:689-96
- Aubeny E et al. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9(4): 267-77
- Barbieri RL (1992) Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*; 166 (2): 740–745
- Barbieri RL (1998) Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *J Reprod Med*; 43 (3 Suppl): 287–292
- Barnett C, Hagemann C, Dinger J, Do Minh T, Heinemann K (2017) Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 22(1):17-23
- Barnett C, Dinger J, Minh TD, Heinemann K (2019) Unintended pregnancy rates differ according to combined oral contraceptive – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 24(4):247-250
- Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G (2017) Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 10(3):315-326
- 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
- Blode H et al. (2012) Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception* 86:337-344
- 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
- Briggs P, Serrani M, Vogtländer K, Parke S (2016) Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health* 8:477-487
- 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
- Davis SR et al. (2013) Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 10(12):3069-3079
- Dinger J, Do Minh T, Heinemann K (2016) Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception* 94(4):328-339
- Dinger J, Möhner S, Heinemann K (2020) Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: Results from the extended INAS-SCORE study. *Front Womens Health* 5 (doi: 10.15761/FWH.1000178)
- Dinger J (2020) COCs containing dienogest and 30µg ethinylestradiol may carry a higher VTE risk compared to corresponding preparations with levonorgestrel: A meta-analysis of four large cohort studies. *Front Womens Health* 5 (doi: 10.15761/FWH.1000175)
- 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
- Ebert AD, Dong L, et al. (2017) Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*; 30 (5): 560–567
- 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
- Fais M et al. (2013) A comparison between the COC containing E2V/DNG to the COC containing EE/DRSP: evaluation of body composition, cycle control and psychological symptoms in 12-month treatment. 10th Congress of the European Society of Gynecology, 18/9/2013-21/9/2013; Brussels; Belgium
- 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, randomized, 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
- Grandi G, Piacenti I, Volpe A, Cagnacci A. (2014) Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol Endocrinol* 30(9):676-680
- Graziottin A (2016) The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 21(2):93-105
- 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
- Haverinen A et al. (2019) Ethinyl estradiol vs estradiol valerate in combined oral contraceptives: effect on insulin sensitivity. A clinical randomised trial. *Reproduct Sci* 26(Suppl1):129A-130A, Abstract T-035
- Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME, et al. (2003) Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 98:420-430
- 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
- Klippling 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
- Klippling 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
- Macias 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
- Nappi RE et al. (2013) Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception* 88(3):369-375
- 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
- Nelson A, Parke S, Mellinger U, Zampaglione E, Schmidt A (2014) Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest: results from a clinical study conducted in North America. *J Womens Health* 23(3):204-210
- Oettel M, Kurischko A (1980) STS 557, a new orally active progestin with antiprogesterone and contragestational properties in rabbits. *Contraception* 21:61-69
- Oettel M, Bervoas-Martin S, Elger W, et al. (1995a) A 19-norprogestin without a 17 α -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 17 α -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
- Ota Y, Andou M, et al. (2015) Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endometr*; 7 (2): 63-67
- 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
- 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
- Römer T (2018) Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*; 298 (4): 747-753
- 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 EEGmapping 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
- Sänger 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 ova-

- rian 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
- Schlussner 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
- Sinaï 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 endometriosis-related pain: options and outcomes. *Front Biosci* 14:455-465
- 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) Tierexperimentellendokrinologische 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
- Stowitzki 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
- Stowitzki 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, multicenter, open-label trial. *Hum Reprod* 25(3):633-641
- Stowitzki 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)
- Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, et al. (2016) Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*; 42(9): 1152-1158
- Tsikouras P, Manav B, Vatopoulou A, Liberis A, Galazios G (2016) The use of contraceptive vaginal ring compared to oral contraceptive pill containing two active ingredients, estradiol valerate and dienogest, in two groups of adolescents. Preliminary report. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 21(Suppl 1):80 (Abstract A-076)
- Uysal G, Akkaya H, Cagli F, Tutus S, Tayyar AT (2018) A comparison of two different oral contraceptives in patients with severe primary dysmenorrhoea. *J Obstet Gynaecol* 38(6):828-832
- Wasiak R, Filonenko A, Vanness DJ et al. (2012) Impact of estradiolvalerate/ 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
- Wiegatz 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
- Wiegatz 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
- Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E, et al. (2002) Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism. *Contraception* 65(3):223-229
- Wiegatz 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
- Wiegatz 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
- Yamanaka A, Hada T, et al. (2017) Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 216: 51-55
- 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