

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MÜLLER A, GRÄSER T, LIPPERT TH, MELLINGER U, MUECK AO, OETTEL M
*Der Einfluß einer kontinuierlich-kombinierten
Hormonersatz-Therapie mit Estradiolvalerat und Dienogest auf das
Blutungsverhalten und das Endometrium postmenopausaler Frauen*

Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Schweiz), 25-30

Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Deutschland)

15-20

Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Österreich)

17-22

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

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

Mehr als nur eine Dekoration:

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

Dann sind Sie hier richtig



DER EINFLUSS EINER KONTINUIERLICH-KOMBINIERTEN HORMONERSATZ-THERAPIE MIT ESTRADIOLVALERAT UND DIENOGEST AUF DAS BLUTUNGSVERHALTEN UND DAS ENDOMETRIUM POSTMENOPAUSALER FRAUEN

EINFLUSS EINER KONTINUIERLICH-KOMBINIERTEN HRT AUF BLUTUNGEN UND ENDOMETRIUM

Summary

Objective: A novel type of 19-nor-progestins is represented by dienogest (DNG, 17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-one). DNG has unique profile due to its anti-androgenic properties resembling those of C21-progesterone derivatives. Therefore the special suitability of this progestin for the development of new Hormone Replacement Therapy (HRT) regimens was considered obvious.

Methods: In an open, randomized clinical trial the continuous/combined dosage of DNG (0.5, 1, 2, 3 and 4 mg/day) with estradiol valerate (2 mg/day) was tested in 120 postmenopausal women for no-bleed HRT. The bleeding patterns over six treatment cycles and the histological evaluation of endometrial biopsies after this period were the essential criteria used for DNG dose finding. Additional recording of menopausal complaints, e.g. vasomotor, neurological and genitourinary signs and symptoms, served to assess the efficacy. Group comparability was secured in all baseline characteristics, e.g. age, weight, blood pressure and time since menopause.

Results: During the six months of dosing bleeding occurred in 24.0,

34.6, 37.5, 27.3, and 56.5 % of patients in the 0.5, 1, 2, 3 and 4 mg dose group, respectively. During this period, there was a continuous decrease in bleeding frequency in all dose groups. At the end of the 6th dosing cycle, the 3-mg dose group, at 93.3 %, showed the highest percentage of amenorrhoea. On the above doses endometrial atrophy was found in 8.0, 38.5, 37.5, 63.6 and 78.3 % of the patients, respectively. Endometrial proliferation was found in 20.0, 19.2, 8.3, 9.1 and 8.5 %. Consequently, the endometrial changes were definitely dose-dependent. None of the patients showed endometrial hyperplasia. The index of menopausal complaints showed a clear reduction as early as after 2 months of dosing. This was less marked than in the higher dose groups (DNG 3 and 4 mg), suggesting a possible interaction of DNG with estrogen-related improvement.

Conclusions: Thus it follows that as judged by the bleeding patterns, endometrial changes and reduction in menopausal complaints, results achieved with DNG 2 and 3 mg/day were best. To provide further evidence of this, future investigations should evaluate endometrial safety and metabolic pattern.

Methoden: In einer offenen, randomisierten klinischen Studie wurde die Kombination aus 2,0 mg Estradiolvalerat mit je einer der 5 Dosierungen von DNG (0,5, 1, 2, 3 und 4 mg/Tag) an 120 postmenopausalen Frauen für ein blutungsfreies HRT-Regime getestet. Das Blutungsmuster über 6 Behandlungszyklen und die Endometriumhistologie am Ende der Untersuchungsperiode waren die Hauptzielkriterien der Dosisfindungsstudie. Zusätzlich wurden die klimakteri-

schen Beschwerden, wie vasomotorische, neurologische und urogenitale Symptome zur Beurteilung der Wirksamkeit erfaßt. Die Vergleichbarkeit der Basisdaten, wie Alter, Gewicht, Blutdruck und Zeit nach Eintreten der Menopause, war zwischen den Dosisgruppen sichergestellt.

Ergebnisse: In den Gruppen mit 0,5, 1, 2, 3 und 4 mg DNG wurden bei 24,0, 34,6, 37,5, 27,3 und 56,5 % der Patientinnen Blutungen während der 6-monatigen Behandlung festgestellt. Die Blutungshäufigkeit verringerte sich im Beobachtungszeitraum kontinuierlich in allen Dosisgruppen. Am Ende der Behandlung waren in der 3-mg-Gruppe 93,3 % der Frauen amenorrhoeisch. Unter den angegebenen Gestagendosierungen wurden bei 8,0, 38,5, 37,5, 63,6 bzw. 78,3 % der Patientinnen atrophische Endometrien gefunden. Ein proliferatives Endometrium wurde bei 20,0, 19,2, 8,3, 9,1 bzw. 8,5 % der Frauen festgestellt. Die Veränderungen am Endometrium waren dosisabhängig. Eine Hyperplasie des Endometriums trat nicht auf. Der Index der klimakterischen Beschwerden wurde bereits nach 2-monatiger Behandlungsdauer deutlich reduziert. Dieser Effekt war bei den beiden höchsten Gestagendosierungen nicht so deutlich ausgeprägt, was eine Interaktion von DNG mit dem östrogenbedingten Benefit vermuten läßt.

Schlußfolgerungen: Wie anhand des Blutungsmusters, der Endometriumhistologien und der Reduktion der klimakterischen Beschwerden gezeigt werden konnte, eignen sich die Dosierungen von 2 und 3 mg DNG am

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Dienogest (DNG, 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-on) repräsentiert einen neuen Typ der 19-Norgestagene. Es zeigt bezüglich der antiandrogenen Partialwirkung Ähnlichkeiten zu den C21-Progesteronderivaten. Deshalb sollte die Brauchbarkeit dieses Gestagens für die Entwicklung eines neuen Hormone Replacement Therapy (HRT) Regimes untersucht werden.

besten für ein kontinuierlich-kombiniertes HRT-Regime. Weitere Belege für die Brauchbarkeit dieser Substitutionsform müssen in einer Studie zur endometrialen Sicherheit und einer Studie zum Einfluß der Kombination auf verschiedene Stoffwechselfelder erbracht werden.

EINLEITUNG

Die häufigste Therapieform peri- und postmenopausaler Beschwerden besteht in der Gabe von Östrogenen mit sequentieller Zugabe von Gestagenen, wodurch das proliferative Endometrium transformiert und möglichst auch während der Gestagenentzugsblutung abgestoßen wird [1].

Durch die sequentielle Gestagenzugabe kann das Risiko einer Endometriumhyperplasie vermieden werden [2], allerdings werden die mit diesem Therapie-regime verbundenen Blutungen häufig von den Patientinnen nicht akzeptiert [3, 4, 5, 6]. Als alternatives Therapier regime bietet sich die kontinuierlich-kombinierte Behandlung mit Östrogen und Gestagen ohne Hormonpause an, mit der nach 6–12-monatiger Behandlung eine Atrophie des Endometriums erreicht werden kann [4, 5, 7, 8]. Probleme dieser Therapieform liegen in spontan auftretenden Blutungen besonders bei perimenopausalen Frauen zu Beginn der Therapie und möglichen Langzeiteffekten auf den Stoffwechsel [9].

Mit Dienogest (DNG, 17- α -Cyanomethyl-17- β -hydroxy-4,9-estradien-3-on) steht ein neu-

artiges Gestagen zur Verfügung, welches Eigenschaften sowohl der progesteron-ähnlichen Gestagene als auch der 19-Nortestosteronderivate in sich vereint. Darüberhinaus verfügt DNG über eine ausgeprägte antiandrogene Potenz und wird auch für die Therapie der Akne, Seborrhoe und des Hirsutismus als geeignet angesehen [10, 11].

Es lag daher nahe, das kontinuierlich-kombinierte Hormone-Replacement-Therapie (HRT)-Regime mit diesem Gestagen zu prüfen und eine optimale Gestagendosis zu finden.

MATERIAL UND METHODEN

Die Studie wurde als offene, randomisierte, kontrollierte, 5-armige Studie der Phase II/III multizentrisch in Deutschland durchgeführt. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über 6 Monate und schloß ca. 25 Patientinnen pro Dosisgruppe ein. Die Patientinnen wurden mündlich und schriftlich über das Anliegen der Studie aufgeklärt und haben eine Einverständniserklärung unterschrieben. Die Studie wurde nach GCP-Richtlinien ausgeführt.

Frauen, bei denen die Menopause mindestens 2 Jahre zurücklag, und die Hitzewallungen und andere klimakterische Beschwerden hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Hysterektomie, frühere Behandlung von klimakterischen Beschwerden mit kontinuierlich-kombinierten HRT-Präparaten innerhalb der letzten 2 Jahre, bekannte Tumore, vaginale Blutungen unbekannter Ätiologie, kardiovaskuläre Erkran-

kungen, Thrombophlebitiden und thromboembolische Prozesse galten als wesentliche Ausschlußkriterien.

Bei gleichbleibender, täglicher Estradiolvalerat-Dosierung von 2,0 mg wurden 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 und 4,0 mg/d DNG geprüft. Die Medikation sollte jeweils abends mit wenig Flüssigkeit über einen Zeitraum von 6 Monaten ohne Hormonpause eingenommen werden.

Hauptzielparameter waren das Blutungsmuster über 6 Behandlungszyklen und die Endometriumhistologie, die am Ende des Untersuchungszeitraumes an einer biotisch gewonnenen Gewebsprobe (Strichkürettage mit Standardkürette der Größe 0) bewertet wurde. Die Bewertung erfolgte nach vorgegebenen Kriterien (atrophisch, sekretorisch, nicht-sekretorisch, proliferativ, hyperplastisch, nicht bewertbar, ungenügendes Material) [12]. Klimakterische Beschwerden und die subjektive Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden als Nebenzieldaten erfaßt. Für die Beurteilung klimakterischer Beschwerden wurde ein spezieller Index nach folgendem Schema errechnet:

Index der klimakterischen Beschwerden = (Hitzewallungen x 3) + (Schwitzen x 3) + (Schlafstörungen x 2) + (Nervöse Reizbarkeit x 1) + (Depressive Verstimmung x 1) + (Libidoverlust x 1).

Diese Daten wurden zu jeder der 4 Visiten dokumentiert (I. Visite: –2.–0. Woche; II. Visite: 5.–8. Woche; III. Visite: 13.–16. Woche; IV. Visite: 21.–24. Woche). Die Blutungsdaten sowie die

klimakterischen Beschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Parästhesien, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gereiztheit, Schwindel, Müdigkeit, Depression, Herzklopfen, psychische Labilität, Muskel-/Gelenks-/Knochenschmerzen und Libidoverlust) wurden von den Patientinnen in einem Patiententagebuch erfasst. Bei jedem Arztbesuch wurden die Patientinnen vom Prüfarzt über das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen befragt.

Für quantitative Daten wurden deskriptive Statistiken (Anzahl der Werte, Mittelwert, Standardabweichung) bestimmt, bzw. wurden für qualitative Variablen Häufigkeitstabellen erstellt. Der Chi²-Test wurde verwendet, um zu testen, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Dosisgruppen hinsichtlich Wirksamkeit auf das Endometrium nach 6-monatiger Behandlung vorliegen. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgesetzt. Für den Vergleich zwischen Ausgangsbefunden und jenen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten wurde der Vorzeichenrang-Test benutzt.

ERGEBNISSE

In die Studie wurden insgesamt 120 Patientinnen aufgenommen. Durch vorzeitigen Studienabbruch konnte in 26 Fällen das Hauptzielkriterium Endometriumhistologie nicht ausgewertet werden. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Zwischen den Behandlungsgruppen gab es bei keinem der dargestellten Parameter stati-

Tabelle 1: Demographische Daten der in die Studie aufgenommenen Patientinnen. Mittelwerte (Standardabweichung)

DNG-Dosierung	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.0 mg
Patienten	25	26	24	22	23
Alter [Jahre]	55,6 (4,8)	55,6 (4,1)	54,7 (4,8)	54,0 (5,6)	56,0 (5,1)
Gewicht [kg]	68,4 (8,9)	71,2 (12,6)	67,1 (11,3)	67,5 (8,1)	64,6 (7,4)
Menopausenalter [Jahre]	5,6 (4,3)	5,1 (3,2)	5,3 (4,3)	5,5 (3,7)	7,7 (5,9)

stisch signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse der Endometriumhistologie nach 6-monatiger Behandlung sind in Abbildung 1 dargestellt. Der besseren Übersichtlichkeit wegen wurden nur die Hauptbefunde (atrophisch, proliferativ) in die Abbildung aufgenommen. Bei 14,3 % der Patientinnen konnte nicht genügend Gewebsmaterial für eine histologische Beurteilung gewonnen werden. Der Prozentsatz der Frauen, die nach der Behandlung ein atrophisches Endometrium zeigten, steigt mit höher werdender Gestagensdosis an. Entspre-

chend verringert sich die Anzahl der Frauen mit proliferativem Endometrium. Die Behandlungsgruppen mit 3,0 und 4,0 mg DNG weisen das günstigste Verhältnis zwischen proliferativen und atrophischen Endometrien auf. In keiner Behandlungsgruppe trat eine Hyperplasie des Endometriums auf.

Das Blutungsmuster in den fünf Behandlungsgruppen nach 1-, 3- und 6-monatiger Behandlung ist in Abbildung 2 dargestellt. Innerhalb der Gruppen treten Zwischenblutungen mit längerwäh-

Abbildung 1: Ergebnisse der Endometriumhistologie nach 6-monatiger Behandlung. Weitere Befunde gemäß der vorgegebenen Einteilung wurden nicht berücksichtigt.

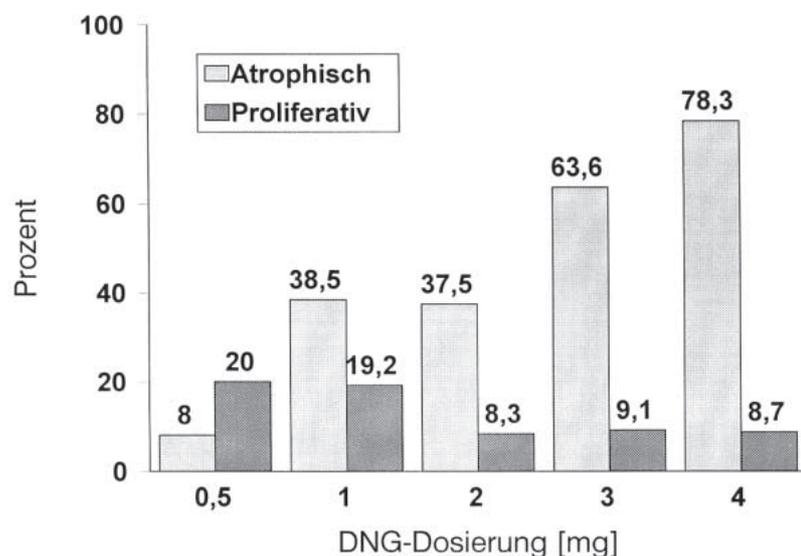


Abbildung 2: Blutungshäufigkeiten nach 1-, 3- und 6-monatiger Behandlung. Es wird der prozentuale Anteil der Patientinnen mit Blutungen im jeweiligen Behandlungszyklus angegeben.

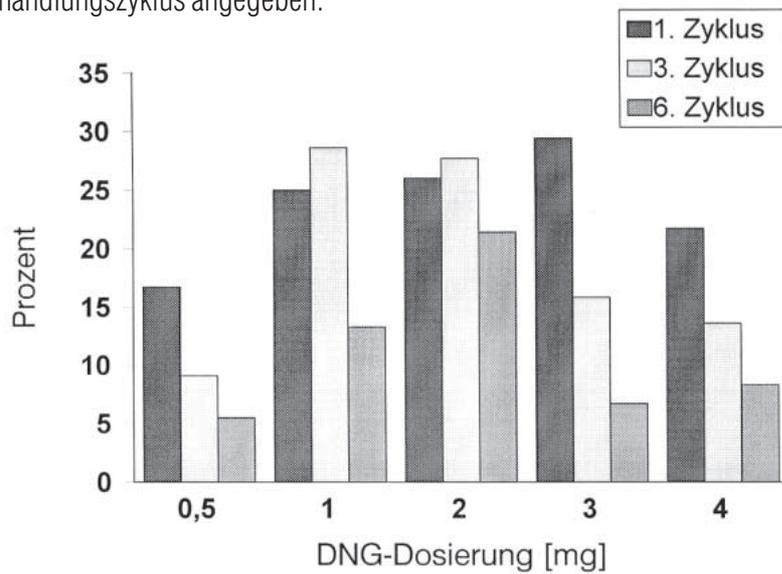


Tabelle 2: Anzahl von Blutungsepisoden pro Behandlungszyklus (2 Episoden sind durch mind. 2 blutungsfreie Tage getrennt)

Zyklus/DNG	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
1	6	8	5	7	7
2	6	9	8	2	8
3	4	5	5	4	12
4	2	10	6	0	8
5	3	2	5	2	3
6	1	2	4	1	3
Alle	22	36	33	16	41

render Behandlung seltener auf. Eine Dosisabhängigkeit des Blutungsverhaltens wurde nicht gefunden, d. h. sowohl in der 0,5 mg-Gruppe als auch in der 3 mg-Gruppe traten nach 6 Behandlungszyklen am wenigsten Zwischenblutungen auf. Die Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Blutungsepisoden in jedem Behandlungszyklus. In der 3 mg-Gruppe traten insgesamt die wenigsten Blutungen auf.

Die Auswirkungen der Therapie auf die klimakterischen Be-

schwerden zeigt die Abbildung 3. Alle DNG-Dosierungen in Kombination mit 2,0 mg Estradiolvalerat reduzieren den Menopause-Index signifikant, allerdings war bei den beiden höheren DNG-Dosierungen, zumindest zwischenzeitlich, eine mäßiger Abnahme der Beschwerden als unter 0,5, 1,0 und 2,0 mg DNG zu verzeichnen. Das betrifft insbesondere Symptome wie Kopfschmerzen, Depression und psychische Labilität.

DISKUSSION

Östrogene werden klimakterischen Frauen im Rahmen einer Hormonsubstitutionstherapie zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden, zur Vorbeugung einer Osteoporose und zur Verbesserung kognitiver Leistungen sowie kardiovaskulärer Erkrankungen verordnet. Eine Kombination mit Gestagenen verfolgt ausschließlich das Ziel, das Endometrium vor Hyperplasie und Karzinogenese zu schützen. Aus einer Vielzahl epidemiologischer Studien ist bekannt, daß die Inzidenz des Endometriumkarzinoms bei Frauen, die mit einer kombinierten Östrogen/Gestagen-Therapie behandelt wurden, niedriger als bei unbehandelten Frauen war [2], wenn auch diese Aussage in jüngster Zeit relativiert worden ist [13].

Um die positiven Östrogenwirkungen nach Möglichkeit nicht zu mindern, sollte die Gestagenkomponente so niedrig wie möglich dosiert werden. Andererseits muß jedoch eine ausreichende endometriale Sicherheit gegeben und das für die Compliance wesentliche Blutungsverhalten unter Therapie akzeptabel sein. Als besonders geeignet für die kontinuierlich-kombinierte HRT erschien das neuentwickelte Gestagen Dienogest, das bei der Anwendung in oralen Kontrazeptiva eine selektive Endometriums-wirksamkeit gezeigt hat [14]. Hinzu kommt die Tatsache, daß dieses Gestagen neben seiner Gestagenwirkung ausgeprägte Effekte auf das Herz-Kreislauf-System und den Knochen und antiandrogene Eigenschaften

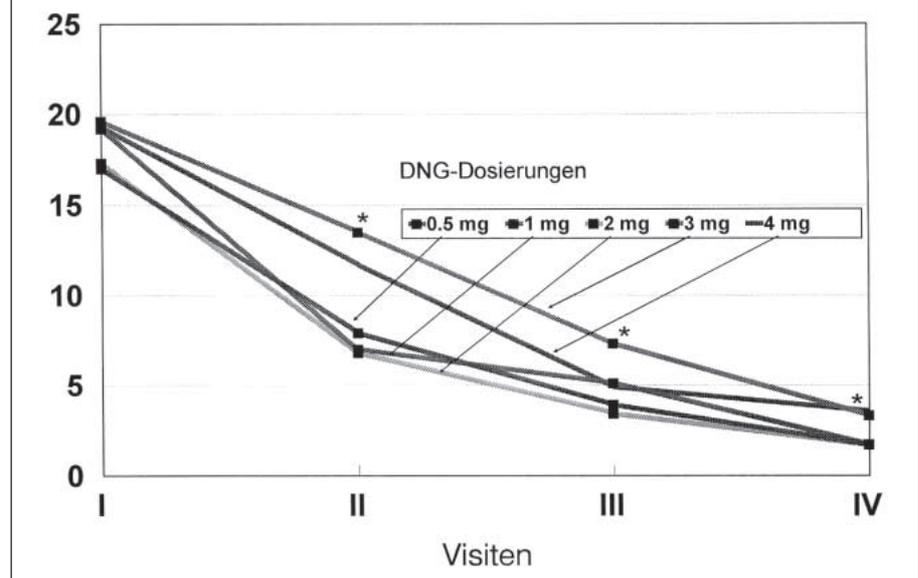
besitzt [15], was für die Behandlung Androgen-abhängiger Veränderungen im Klimakterium (Hirsutismus, Insulin-Resistenz) von besonderem Vorteil ist. Die durchgeführte klinische Studie konnte das erwartete positive Wirkungsprofil einer Kombination aus Estradiolvalerat und Dienogest bestätigen. Auf der Grundlage vergleichbarer demographischer Daten ergab sich eine klare Dosisabhängigkeit der Gestagenwirkung am Endometrium. Der prozentuale Anteil von atrophischen Befunden nahm mit steigender Dienogestdosis zu, während proliferative Anteile abnahmen. Der Anteil von Biopsien, bei denen kein Gewebematerial gewonnen werden konnte (14,3 %), ist mit einer vorliegenden Endometriumsatrophie bei den jeweiligen Patientinnen erklärbar. Das Fehlen hyperplastischer Befunde ist jedoch vorläufig zu relativieren, da bei einer Inzidenz für hyperplastisches Endometrium in der nichthormonell-behandelten Bevölkerung von 0–2 % [16] größere Fallzahlen für einen signifikanten Ausschluß derartiger Befunde erforderlich sind.

Insgesamt wurden in der 3 mg- und 4 mg-Gruppe die besten Ergebnisse erzielt.

Im Gegensatz zu den Endometriumbefunden konnte für das Blutungsmuster keine Dosisabhängigkeit ermittelt werden. Dies steht im Widerspruch zu anderen Studien, die eine geringere Blutungsrate mit steigender Gestagensdosierung zeigten [17, 18].

Die Interpretation von Blutungsdaten ist häufig kompliziert, da

Abbildung 3: Index klimakterischer Beschwerden – signifikanter Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert in allen Dosisgruppen; $p < 0,001$



das Blutungsmuster durch vielfältige Faktoren, wie Menopausenstatus und Vorbehandlung beeinflusst wird. Ungeachtet dessen war mit zunehmender Behandlungsdauer bei allen Behandlungsgruppen eine Abnahme der Häufigkeit von Zwischenblutungen zu verzeichnen. Die günstigsten Ergebnisse wurden bei Beachtung aller Blutungskriterien in der 3 mg-Gruppe registriert.

Die Abnahme klimakterischer Beschwerden bereits nach ca. 6 Wochen (Visite II) spricht für die Effektivität der Therapie und ist mit einer Vielzahl anderer Studien vergleichbar [8]. Die Tendenz einer weniger effektiven Wirkung in den höheren Dosisgruppen (3 und 4 mg) während der Visite II könnte mit einem antiöstrogenen Effekt des Gestagens auf positive Östrogenwirkungen erklärbar werden. Dieser Effekt ist jedoch bereits zur Visite III verschwunden.

Somit ergeben sich für die beiden höheren Dienogest-Dosierungen geringfügige Nachteile in der Effektivität der Behandlung.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die in der klinischen Studie geprüften Estradiolvalerat-Dienogest-Kombinationen zur kontinuierlich-kombinierten HRT eine gute Verträglichkeit hinsichtlich Blutungsmuster und Endometriums histologie zeigten und klimakterische Symptome effektiv beseitigen. Unter Berücksichtigung aller Bewertungskriterien sind die Dienogest-Dosierungen von 2 und 3 mg für eine Weiterentwicklung der Fixkombination am besten geeignet.

Literatur

1. Casper RF, Chapdelaine A. Estrogen and interrupted progestin – a new concept for menopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1188–96.

Dr. Andreas Müller

Geboren 1950 in Quedlinburg (D). Studium der Chemie in Jena, 1973 Abschluß als Diplomchemiker, Dissertation an der Universität Halle. Wissenschaftlicher Assistent am Wissenschaftsbereich Allgemeine Biochemie der Sektion Biologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. 1981–1992 wissenschaftlicher Assistent an der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena (Arbeitsgebiet: Bindegewebsstoffwechsel der chronisch geschädigten Leber). 1983–1987 Postgradualstudium zur Fachanerkennung als „Biochemiker in der Medizin“. Ab 1992 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinischen Forschung der Jenapharm GmbH & Co. KG in Jena.



Korrespondenzadresse:

Dr. Andreas Müller
Jenapharm GmbH & Co. KG
D-07740 Jena, Otto-Schott-Straße 15

2. Hulka BS. Links between hormone replacement therapy and neoplasia. *Fertil Steril* 1994; 62: S168–75.

3. Hahn RG. Compliance considerations with estrogen replacement: Withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1854–8.

4. Hovik P, Sundbak HP, Gaasemyr M, Sandvik L. Comparison of continuous and sequential oestrogen-progestogen treatment in women with climacteric symptoms. *Maturitas* 1989; 11: 75–82.

5. Staland B. Continuous treatment with natural oestrogens and progestogens: A method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas* 1981; 3: 145–56.

6. Weinstein L, Bewtra Ch, Gallagher J. Evaluation of continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin treatment of the menopausal patient. *Am J Obst Gynecol* 1990; 162: 1534–42.

7. Feldmann HN. Wie wirksam und akzeptabel ist bei Östrogenmangel die permanent-kontinuierliche Substitution mit Östrogenen und Gestagenen. *Gyne* 1986; 12: 380–4.

8. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY. Combined continuous hormone replacement therapy: A critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 306–16.

9. Christiansen C, Riis B J. Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effect on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *Br J Obstet* 1990; 97: 1087–92.

10. Oettel M, Bervoas-Martin B, Elger W, Golbs S, Hobe G, Kaufmann G, Mathieu M, Moore C, Puri C, Ritter P, Reddersen G, Schön R, Strauch G, Zimmermann H. A 19-Norprogesterin without a 17 α -ethinyl group I: Dienogest from a pharmacokinetic point of view. *Drugs Today* 1995; 31: 499–516.

11. Oettel M, Carol W, Elger W, Kaufmann G, Moore C, Römer W, Klinger G, Schneider B, Schröder J, Sobek L, Walter F, Zimmermann H. A 19-Norprogesterin without a 17 α -ethinyl group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995; 7: 517–36.

12. Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G, Pryse-Davies J. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. *Maturitas* 1992; 15: 71–8.

13. Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458–61.

14. Gräser T, Oettel M. Organ targeting with the oral progestin dienogest. *Drugs Today* 1996; 32 (Suppl H): 43–56.

15. Oettel M, Carol W, Gräser T, Klinger G, Mellinger U, Moore C, Schindler AE, Winkler UH. Der Einfluß einer Ethinyl-estradiol-Dienogest-Kombination auf die Serum-Androgen-Konzentrationen. *Zentralbl Gynäkol* 1997; 119: 597–606.

16. Sporrang T, Rybo G, Mattsson LA, Vilbergson G, Crona N. An objective and subjective assessment of uterine blood loss in postmenopausal women on hormone replacement. *Brit J Obstet Gynecol* 1992; 99: 399–401.

17. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. for the menopause study group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimes of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686–92.

18. Rauch U, Taubert HD. Continuous hormone replacement therapy with estradiol valerate and chlormadinone acetate in adjustable doses. A preliminary study. *Maturitas* 1993; 17: 123–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)