

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

GÖRETZLEHNER G

Dienogest - ein innovatives Gestagen

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21
(2) (Ausgabe für Schweiz), 35-35*

*Journal für Menopause 2003; 10 (2) (Ausgabe für Österreich)
35-36*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21
(2) (Ausgabe für Österreich), 35-36*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (2) (Ausgabe
für Österreich), 36-37*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

DIENOGEST – EIN INNOVATIVES GESTAGEN

AKTUELLES

Dienogest (17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-on (DNG)) vereinigt die Vorzüge der 19-Nortestosteron-Derivate (Norgestagene) mit den typischen Eigenschaften der 17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate. Dienogest ist der erste Repräsentant der sogenannten Hybridgestagene [1].

Dienogest wurde vom Nortestosteron abgeleitet, enthält aber im Gegensatz zu den anderen Gestagenen dieser Gruppe anstelle der 17 α -Ethinylgruppe eine Cyanomethylgruppe. Diese spezifische Struktur ist für das besondere pharmakodynamische und pharmakokinetische Profil von Dienogest verantwortlich. Dienogest weist demzufolge die Vorzüge der 19-Nortestosteron-Derivate, wie

- starke gestagene Wirkung am Endometrium,
- Rezeptorselektivität,
- eine relativ kurze Halbwertszeit,
- hohe orale Bioverfügbarkeit,
- in Kombination mit Estrogenen sehr gute Blutungskontrolle (Zykluskontrolle),
- keine toxikologischen bzw. genotoxikologische Auffälligkeiten

sowie die typischen Eigenschaften der Hydroxyprogesteron-Derivate wie

- gute Verträglichkeit,
- antiandrogene Wirkung,
- kurzdauernde antigonadotrope Wirkung und
- ausgeprägte antiproliferative Wirkung

auf [2].

Einige der spezifischen pharmakodynamischen Eigenschaften von Dienogest lassen sich durch eine sog. „nicht klassische“ Wirkungsweise erklären. Dienogest wirkt sowohl rezeptor- als auch nicht rezeptorvermittelt.

Dienogest wird nach oraler Applikation rasch und nahezu vollständig resorbiert, unterliegt fast nicht dem First-pass-Effekt und weist mit 95 % eine sehr hohe Bioverfügbarkeit auf. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit

beträgt etwa 9 Stunden und ist damit im Vergleich zu allen anderen synthetischen Gestagenen die zweitkürzeste. Lediglich die Halbwertszeiten von Norethisteronacetat und dem endogenen Progesteron (33 Minuten) sind noch kürzer. Durch diese kurze Halbwertszeit kumuliert Dienogest nicht [3, 4].

Dienogest liegt im Serum in einem relativ hohen Anteil von 10 % frei und damit biologisch wirksam vor. 90 % sind an Albumin gebunden. Im Gegensatz zu anderen Gestagenen ist der Anteil der freien, biologisch verfügbaren Verbindungen im Serum sehr hoch. Dadurch wird eine sehr gute Penetration von Dienogest in die Gewebe ermöglicht. Die Bindungsaffinität zum SHBG (Sexual Hormone Binding Globuline) ist im Gegensatz zu allen anderen 19-Nortestosteron-Derivaten sehr gering. Mit dem CBG (Corticosteroide Binding Globuline) geht Dienogest ebenfalls keine Bindung ein. Testosteron und Cortisol werden deshalb nicht aus ihren Bindungsproteinen (SHGB und CBG) verdrängt und können biologisch nicht aktiv werden.

Dienogest weist eine ausgesprochene Rezeptorselektivität auf. Außer zum Progesteron-Rezeptor gab es zu den anderen Steroidrezeptoren nur vernachlässigbare Bindungsaffinitäten. Selbst die Bindungsaffinität zum Progesteron-Rezeptor ist mäßig [5], obwohl im Gegensatz dazu eine starke gestagene Wirkung am Endometrium nachweisbar ist. Dienogest bindet kaum am Estrogen-Rezeptor und wirkt nicht estrogen und antiestrogen. Eine geringe Bindung erfolgt an den Androgen-Rezeptor, ohne daß androgene oder anabole Wirkungen entfaltet werden. Dienogest induziert auch keine glukokortikoiden und mineralokortikoiden Effekte.

Die gestagene Wirkung am Endometrium wird bereits in niedriger Dosierung entfaltet, während die Effekte auf das ZNS im Gegensatz zu Progesteron nur minimal sind. Dienogest entfaltet

bei einer Dosierung von 2 mg täglich – auch wieder im Gegensatz zum Progesteron – in der Mitte der Corpus luteum-Phase keine Einflüsse auf die hypothalamisch kontrollierte Pulsatilität der LH-Sekretion. Die Synthese und Speicherung von FSH und LH und damit die Reaktivität der Hypophyse wurden durch die Dauermedikation von 2 mg Dienogest nicht aufgehoben, sondern blieben erhalten [6].

Das Cytochrom P450-Enzymsystem wird durch Dienogest nicht beeinflusst, wodurch sich keine unerwünschten Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Einnahme anderer Medikamente ergeben [7]. Beeinträchtigungen der Leberfunktion, des Lipidmetabolismus und Kohlenhydratstoffwechsels wurden bisher nicht beobachtet. Bei Langzeiteinnahme von 2 mg Dienogest zeigten weder ASAT (Aspartat-Aminotransferase), ALAT (Alanin-Aminotransferase), GGT (Gamma-Glutamyltransferase), AP (Alkalische Phosphatase), LDH (Laktatdehydrogenase) noch Gesamtbilirubin Abweichungen vom Normbereich [8].

In präklinischen und klinischen Studien wurden ausgeprägte knochenprotektive, antiproliferative und antiandrogene Wirkungen ermittelt. Dienogest wirkt auf den Knochen protektiv. Dieser Effekt könnte auf einer ausgeprägten Hemmung knochenresorptiver Cytokine durch Dienogest beruhen. In Mäuseosteoklasten führte Dienogest in vitro im Gegensatz zu Danazol und Medroxyprogesteronacetat zu einer signifikanten Hemmung der Interleukine 1 β und 6 sowie des TNF- α (Tumornekrosefaktor) und zur Apoptose der Osteoklasten [9].

Der starke antiproliferative Effekt von Dienogest am Endometrium beruht nicht ausschließlich auf einem klassischen Kernrezeptormechanismus, sondern auf einer Hemmung der Proteinkinase-C-Aktivität und eine Abnahme von cAMP [10]. Dienogest reduziert die PP14-Konzentrationen

und wirkt direkt antiproliferativ auf endometriale Stromazellen [11].

In präklinischen Untersuchungen an bestimmten Mammatumorzellmodellen entfaltete Dienogest im Gegensatz zu Medroxyprogesteronacetat antiproliferative Wirkungen. Diese antiproliferative Wirkung könnte wenigstens teilweise auf die ausgeprägte Angiogenesehemmung zurückzuführen sein [12, 13].

Dienogest entfaltet sowohl in vitro als auch in vivo eine ausgeprägte antiandrogene Wirkung. Es hemmt die 5 α -Reduktase in der Haut [14]. Die antiandrogene Wirkung wurde im Hershberger-Test nur durch Cyproteronacetat übertroffen und entspricht etwa 40% jener des Cyproteronacetats.

In den letzten Jahren gab es sehr viele Berichte und Spekulationen, daß durch die Ausscheidung der Steroide die Umwelt zu stark belastet würde. Dienogest wird in aeroben Fermentationskulturen schon nach kurzer Inkubation rasch oxidiert. Die dabei entstehenden 4 Metaboliten sind dann für die bekannten biologischen Abbaupfade im Boden leicht zugänglich. Aber auch durch Hefen und anaerobe Fermentation geschieht der Abbau problemlos [15]. Das bedeutet,

daß nach der Ausscheidung von Dienogest, die vorwiegend über die Nieren erfolgt, durch die leichte Transformation von den unterschiedlichsten Mikroorganismen offensichtlich keine Umweltrisiken zu erwarten sind.

Aufgrund dieser besonderen pharmakodynamischen Eigenschaften ist Dienogest für die Anwendung im Rahmen der hormonalen Kontrazeption (zyklische und Langzeiteinnahme), Hormonersatztherapie und bei gynäkologischen Erkrankungen (Endometriose, Androgenisierung) mit seiner antiandrogenen Komponente besonders gut geeignet.

Literatur:

1. Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, Moore C, Zimmermann H, Zimmermann T. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs of Today* 1999; 35 (Suppl C): 3–12.
2. Oettel M, Breitbarth H, Elger W. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 1999; 4 (Suppl 1): 2–13.
3. Kuhl H. Comparative Pharmacology of Newer Progestogens. *Drugs* 1996; 51: 188–215.
4. Forster RH, Wilde M. Dienogest. *Drugs* 1998, 56: 825–33.
5. Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. *Drugs Exptl Clin Res* 1997; 23: 45–82.
6. Köhler G, Wodrig W. Endokrinologische Befunde und die Reaktivität der Hypophyse gegenüber GnRH unter Gestagenmonotherapie der Endometriose mit Dienogest. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest,*

Prälinik und Klinik eines Gestagens. 2. Auflage. W. de Gruyter, Berlin-New York, 1995; 253–60.

7. Böcker R, Kleingeist B. Der Einfluß von Dienogest auf das humane Cytochrom P450-Enzymsystem in vitro. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest, Prälinik und Klinik eines Gestagens.* 2. Auflage. W. de Gruyter, Berlin-New York, 1995; 141–8.
8. Köhler G, Lembke S, Brachmann K, Foth D, Happke S. Das Verhalten von Parametern des Leberstoffwechsels unter Mittellangzeitanwendung des Gestagens Dienogest zur Behandlung der Endometriose. *Zentralbl Gynäkol* 1989; 111: 807–10.
9. Shibutani Y, Futamura Y, Katsuki Y. Bone-resorptive cytokine inhibitor containing dienogest as the active ingredient. 1999, Patent Application WO 99/33857, 8.7.99. PCT/P98/05945.
10. Katsuki Y, Shibutani Y, Aoki D, Nozawa S. Dienogest a novel synthetic steroid overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than progestogens. *Cancer* 1997; 79: 169–76.
11. Gräser T, Koytchev R, Müller A, Oettel M. 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* 2000; 3: 109–18.
12. Ishikawa T, Inoue S, Kakinuma C, Kuwayama C, Hamada Y, Shibutani Y. Growth stimulating effect of dienogest, a synthetic steroid, on rodent, canine, and primate mammary glands. *Toxicol* 2000; 151: 91–101.
13. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 33–40.
14. Rabe T, Kowald A, Ortman J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 α -reductase by oral contraceptive progestogens in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 223–30.
15. Hörhold-Schubert C, Hobe G, Kaufmann G, Schumann G. Zur Biotransformation von Dienogest durch Mikroorganismen. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest, Prälinik und Klinik eines Gestagens.* 2. Auflage. W. de Gruyter, Berlin-New York, 1995; 51–8.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Gunther Göretzlehner
D-18057 Rostock, Parkstraße 11

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](#)