

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

**Valette-Symposium, 17. Mai 2003, Wien, Extended
Abstracts**

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

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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



Dienogest – ein innovatives Gestagen

G. Göretzlehner

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. gentoxikologische 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. Ledig-



Prof. Dr. med. Gunther Göretzlehner

lich 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 (SHBG 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-Glutamattransferase), 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 an-

aerobe 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:

- 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.
- Oettel M, Breitbarth H, Elger W. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 1999; 4 (Suppl 1): 2–13.
- Kuhl H. Comparative Pharmacology of Newer Progestogens. *Drugs* 1996; 51: 188–215.
- Forster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs* 1998, 56: 825–33.
- 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.
- Köhler G, Wodrig W. Endokrinologische Befunde und die Reaktivität der Hypophyse gegenüber GnRH unter Gestagenmonotherapie der Endometriose mit Dienogest. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*. 2. Auflage. W. de Gruyter, Berlin-New York, 1995; 253–60.
- Böcker R, Kleingeist B. Der Einfluß von Dienogest auf das humane Cytochrom P450-Enzymsystem in vitro. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*. 2. Auflage. W. de Gruyter, Berlin-New York, 1995; 141–8.
- 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.
- 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/JP98/05945.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hörhold-Schubert C, Hobe G, Kaufmann G, Schumann G. Zur Biotransformation von Dienogest durch Mikroorganismen. In: Teichmann AT (ed). *Dienogest, Präklinik 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

Valette® – eine ganz besondere Pille

A. Schwenkhagen



Dr. med. Anneliese Schwenkhagen

Das in Valette® enthaltene Gestagen Dienogest ist ein synthetisches Gestagen, welches sich vom 19-Nortestosteron ableitet, aber in seinem pharmakologischen Profil auch den Progesteronderivaten ähnelt. Diese Zwitterstellung wird durch den Austausch der 17 α -Ethinylgruppe – die alle anderen zur oralen Kontrazeption eingesetzten 19-Nortestosteronderivate enthalten – durch eine Cyanomethylgruppe bewerkstelligt. Damit vereint Dienogest die für die orale Kontrazeption wichtigen Vorteile der 19-Nortestosteronderivate, d. h. hohe orale Bioverfügbarkeit, starke gestagene Wirkung am Endometrium und sehr gute Zyklusstabilität mit den Vorteilen der Progesteronderivate, d. h. weitgehende Stoffwechselneutralität, keine Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel, geringe Affinität zum SHBG, keine androgene Restwirkung, sondern antiandrogene Effekte an Haut und Haar. Im Hersberger-Test ist die antiandrogene Wirksamkeit des Dienogest zwischen der von Cyproteronacetat und der von Chlormadinonacetat angesiedelt. Diese Kombination macht Valette® zu einem Präparat, das in vielen klinischen Situationen hervorragend einsetzbar ist:

Insbesondere in der Pubertät (aber auch noch danach) klagen viele Mädchen und Frauen über eine Seborrhoe mit großporiger Haut und fettigen

Haaren, zum Teil auch begleitet von weiteren Androgenisierungssymptomen, wie z. B. Akne, Hirsutismus und Alopezie. Mit Beginn der Pubertät kommt es zunächst zu einem Anstieg der Produktion der Androgene in der Nebennierenrinde (Adrenarche). Erst später kommt die ovarielle Östradiolproduktion in Gang (Menarche). Folge dieser

Dysbalance können Androgenisierungssymptome sein, die gerade für Jugendliche ein großes Problem darstellen können. Viele dieser kosmetischen Probleme lassen sich durch antiandrogen wirksame Kontrazeptiva wie Valette® deutlich bessern.

Dienogest hat eine starke gestagene Wirkung am Endometrium. Valette zeichnet sich daher durch eine extrem gute Zykluskontrolle aus. In einer Anwendungsbeobachtung lag die Zwischenblutungsrate bei weniger als 1 %. Auch die Dysmenorrhoeate besserte sich: Während vor der Einnahme von Valette® noch 28,8 % der Frauen über eine leichte bis starke Dysmenorrhoe klagten, waren es nach 6 bzw. 12 Zyklen nur noch 6 % bzw. 3 %. Parallel dazu fand sich auch eine deutliche Verringerung der Blutungsstärke und Blutungslänge. Bei 5,9 % der Patientinnen blieb die Abbruchblutung aus („silent menstruation“). Diese Effekte von Dienogest machen Valette nicht nur zu einer bei entsprechenden Blutungsproblemen wie Dys- und Hypermenorrhoe gut einsetzbaren Pille, sondern

Valette® – eine Pille für alle Frauen: niedrigdosiert, hohe kontrazeptive Sicherheit, sehr gut verträglich, hervorragende Zykluskontrolle und darüber hinaus ein positiver Zusatzeffekt an Haut und Haaren durch antiandrogene Wirksamkeit.

sie eröffnen auch ein weites Feld für weitere Einsatzmöglichkeiten von Dienogest, wie z. B. den Einsatz bei Endometriose und Myomen.

So konnte in einer randomisierten klinischen Multicenterstudie gezeigt werden, daß bei Endometriosepatientinnen 2 mg Dienogest täglich zur Konsolidierungstherapie nach Laparoskopie genauso effektiv wirksam sind wie Decapeptyl 3,75 mg i.m. alle 4 Wochen. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil traten jedoch signifikant weniger klimakterische Beschwerden in der mit Dienogest behandelten Gruppe auf.

Diese positiven Effekte am Endometrium und ein fehlender Kumulationseffekt (Dienogest wird anders als andere Gestagene unabhängig vom Cytochrom-P450-Enzymsystem verstoffwechselt und blockiert in den üblichen Dosen auch nicht die Metabolisierung von Ethinylestradiol) machen Valette® aber auch zu einem guten Kandidaten für eine sogenannte „Langzyklustherapie“, d. h. für die durchgehende Einnahme eines monophasischen oralen Kontrazeptivums ohne Einnahmepause über einen Zeitraum von mehreren Monaten. Indikationen könnten hierbei eine massive

Dysmenorrhoe, ausgeprägter Eisenmangel, Blutungsstörungen wie Menometrorrhagien, evt. auch polycystische Ovarien insbesondere aufgrund der in diesem Zusammenhang auftretenden Hyperandrogenämie, sein. Andere nicht typisch gynäkologische Krankheitsbilder, bei denen ein solches Vorgehen hilfreich sein kann, sind z. B. die menstruationsassoziierten Formen der Migräne oder katameniale, d. h. zyklusgebundene Epilepsien, aber auch andere Krankheitsbilder, wie z. B. bestimmte Hämostasedefekte, wo durch massive Menstruationsblutungen oder ovulationsbedingte intrabdominelle Blutungen kritische Situationen entstehen können.

Ingesamt betrachtet ist Valette® ein orales Kontrazeptivum für alle Frauen, welches aber aufgrund seiner Besonderheiten in den oben genannten Spezialsituationen äußerst hilfreich sein kann.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Anneliese Schwenkhagen
Schwerpunktpraxis für hormonelle Störungen
der Frau
D-22767 Hamburg, Lormsenstraße 4*

Die Biochemie der Sexualität

J. C. Huber

Sexualität ist von der Erotik zu trennen. Allerdings dienen beide dem gleichen Ziel, nämlich der Reproduktion, und stehen dementsprechend unter jenen biochemischen Gesetzen, die die Fortpflanzung regeln und die sich dabei im besonderen Maße der Hormone bedienen. Erotik ist dabei die kultivierte, die verfeinerte Form

der Sexualität, die nicht sofort zur Sache schreitet, sondern sich durch ein Warten auf hohem Niveau auszeichnet. Erotik beinhaltet, im Unterschied zur Sexualität, die spielerische Andeutung, das Offenhalten für Möglichkeiten, die schwebende Unsicherheit, aber auch das Abstandhalten und die Zurücknahme, das durchaus mit Schmerz und Anstrengung, mit Skrupeln und Ängsten sowie mit dem Überwinden von inneren und äußeren Widerständen verbunden sein kann. Leider ist sie heute dem Imperativ der schnellen, unmittelbaren und kostengünstigen Bedürfnisbefriedigung gewichen.

Drei Systeme sind es, in denen der Einfluß von Biochemie und Endokrinologie auf Sexualität dokumentiert sind:



Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber

1. Der Zusammenhang zwischen Figur, Body composition und Fettverteilung einerseits und dem Sex-Appeal und der für die Sexualität und Reproduktion notwendigen Energie auf der anderen Seite.

2. Die Kommunikation zwischen den Geschlechtern bedient sich der „magischen Moleküle“, die nicht nur Ei-

und Samenzellen anziehen, sondern auch „Liebe auf den ersten Blick“ erklären könnten.

3. Schwangerschaft und Reproduktion haben auch auf die Stammzellen einen Einfluß, ein völlig neuer Aspekt der Sexualität.

Diese drei Themen werden im Detail erklärt.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)