

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Dienogest (DNG) in der Therapie der Endometriose

Ebert AD, Vitezica I, von Kleinsorgen C, Wilson T, Halis G

Mechsner S, Magalov IS, Younis M, Makarenko TA

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (2)

(Ausgabe für Österreich), 7-12

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 6-11

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**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 (DNG) in der Therapie der Endometriose

Übersicht zur aktuellen Studienlage

I. Vitezica¹, C. von Kleinsorgen¹, T. Wilson¹, G. Halis², S. Mechsner³, I. S. Magalov^{1,4}, M. Younis^{1,5}, T. A. Makarenko⁶, A. D. Ebert^{1,4}

Kurzfassung: Schon seit Jahren sind Gestagene in der Therapie der Endometriose etabliert. Dienogest (DNG), als „neues Gestagen“ der 19-Nortestosteron-Gruppe propagiert, nimmt eine Sonderstellung ein. DNG zeigt eine relativ starke antiandrogene Wirkung sowie auch eine günstige Pharmakokinetik. Bereits kurz nach seiner Entwicklung (1979) wurde es aufgrund seiner starken Wirkung am Endometrium als effektive endokrine Therapieoption bei Endometriose untersucht. Mehrere Studien mit etablierten GnRH-Analoga zeigten einen vergleichbaren Effekt von DNG auf den Endpunkt Schmerz mit deutlich geringeren Nebenwirkungen. DNG ist seit 2009 als Visanne® in der Dosierung 2 mg/d auf dem Markt und als Therapie bei Endometriose zugelassen. Diese neue Therapieoption ist ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung der Endometriosetherapieoptimierung. Die stadiengerechte endokrine Endometriosetherapie wurde nach den GnRH-Analoga, den vorhandenen Gestagenen, den kombinierten oralen Kontrazeptiva nun durch

ein weiteres effektives Präparat – DNG – bereichert. Obwohl Dienogest nach Studienlage eine effektive Langzeittherapie mit guter Lebensqualität bietet, wird auch dieses interessante Präparat noch nicht das Ende unserer Bemühungen darstellen können, innovative Ansätze für die kausale Therapie der Endometriose zu suchen und zu finden.

Schlüsselwörter: Endometriose, Dienogest, Gestagene, Progestine, GnRH-Analoga

Abstract: Dienogest (DNG) as a therapeutic approach in endometriosis. A review of recent clinical studies. Since years gestagens are established as a therapy option in the treatment of endometriosis. Dienogest, propagated as a “new gestagen” from the 19-nortestosteron family, has some special characteristics. DNG has also interesting antiandrogenic effects and a favourable pharmacokinetic. Soon after its dis-

covery in 1979, Dienogest was considered an effective endocrinological therapeutic option because of its strong effects on the human endometrium. Several DNG-studies with established GnRH-analogs did show a comparable efficacy on the study end-point “pain” but less side effects. DNG was introduced to the European market in 2009 as Visanne® with 2 mg/d. Together with GnRH analogs, the available gestagens and the combined oral contraceptives, Dienogest is an additional effective substance for the endocrinological treatment of the chronic disease endometriosis. Despite DNG seems to offer an effective long-term therapy option for patients with acceptable quality of life, we should keep in mind that DNG is not the end of our efforts to discover innovative approaches in cause and treatment of endometriosis. **J Gynäkol Endokrinol 2011; 21 (2): 7–12.**

Key words: Endometriosis, Dienogest, Gestagens, Progestins, GnRH analogon

Einleitung

In den späten 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden die noch heute effektiven chirurgischen Therapieoptionen der Endometriose entwickelt. Seinerzeit wurde Danazol weltweit als endokrine Therapie der Wahl etabliert [1–4]. Allerdings führten die zahlreichen androgenen Nebenwirkungen der 17 α -Ethinyltestosteron-Derivate in den folgenden Jahren zu einer verstärkten Suche nach Alternativen und somit zu erfolgsversprechendem Einsatz von Gestagenen [5], von GnRH-Analoga [6–8] und den Gestrinonen [9].

Es wurde schnell erkannt, dass Gestagene unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften haben, da sie sich als Derivate des Progesterons, des 17-Hydroxyprogesterons oder des Testosterons ableiten lassen [10, 11]. Gestagene können nicht nur an den Progesteronrezeptor (PR), sondern auch an andere Steroidrezeptoren (SR) wie den Androgenrezeptor (AR), den Östrogenrezeptor (ER), den Glukokortikoidrezeptor (GR) und den

Mineralkortikoidrezeptor (MR) binden [11, 12]. Die differentiellen Rezeptorbindungseigenschaften können neben den gewünschten Effekten auch zu unerwünschten Wirkungen wie Akne, Gewichtszunahme, Wassereinlagerungen und Störungen im Fettstoffwechsel führen [10–13]. Gestagene lassen sich retrospektiv in ältere und neuere Gestagene einteilen. Die älteren Gestagene wurden in den 1960er- und 1970er-Jahren zur Kontrazeption in Kombination mit Östrogen entwickelt. Man unterteilte sie in 3 Generationen: Die erste Generation bestand im Wesentlichen aus Norethynodrel und den C19-Nortestosteron-Derivaten (NET) sowie den C17-Hydroxyprogesteron-Derivaten. Die zweite Generation bestand dann aus Nor- und Levonorgestrel (LNG) und die dritte Generation wurde aus Derivaten des LNG, wie Deso-, Etonogestrel, Gestodene (GES), Norgestimate sowie sein aktiviertes Derivat Norelgestromine gebildet [11–13]. Als sogenannte „neue“ Gestagene gelten Drospirenon (DRSP), Dienogest (DNG), Trimegestone (TNG), Nestrone® und Nomegestrol Aceta (NOMAc) [10, 11]. Sie wurden teilweise mit dem Ziel designed, ein „ideales Gestagen“ herzustellen. Diese Gestagene binden sehr spezifisch am PR und nicht an anderen SR, was dazu führen soll, dass sie eine gewollt potente gestagene und antiöstrogene Wirkung am Endometrium sowie einen antigonadotropen Effekt haben, ohne die bekannten androgenen oder glukokortikoiden Nebenwirkungen [10, 11].

Dienogest (DNG), das 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxyestra-4,9-dien-3-on der 19-Nortestosteron-Gruppe, wurde bereits kurz nach seiner Entdeckung aufgrund seiner starken Effekte am Endometrium als effektive endokrine Therapieoption bei Endometriose untersucht (VEB Jenapharm, D). Das damals „neue“ Gestagen besaß antigonadotrope, gestagene, schwach

Aus der ¹Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Deutsches Endometriosezentrum Berlin (DEZB) Stufe III, Vivantes Humboldt-Klinikum, ²Praxis für Fertilität, Endometriosezentrum Stufe II, Berlin, ³Klinik für Gynäkologie, Endometriosezentrum Charité Stufe III, Charité-Universitätsmedizin Berlin, ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Endometriosis Centre Baku, Azerbaijan Medical University, Baku, ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Hamed Medical Center, Doha, Qatar, ⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk Medical University, Russische Föderation

Korrespondenzadresse: Professor Dr. med. Dr. phil. Dr. h. c. Andreas D. Ebert, Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie, Vivantes-Humboldt-Klinikum, D-13509 Berlin, Am Nordgraben 2, E-Mail: andreas.ebert@vivantes.de

antigestagene, geringfügigste östrogene Wirkungen, dafür aber antiöstrogene, keine androgene und relativ starke antiandrogene Partialwirkung [14].

■ Einige Wirkungsmechanismen von Dienogest

In-vitro- und In-vivo-Studien belegen einen inhibierenden Effekt von DNG auf verschiedene Signaltransduktionswege von Epithelzellen des Endometriums [15]. Speziell in ovariellen Endometriosezellen wird die Expression von Interleukin-8 vermindert, indem die Tumornekrosefaktor- (TNF)- α -induzierte Aktivierung des Nuklearfaktor- κ B reduziert wird [16]. Weiterhin kann DNG die Angiogenese hemmen, welche einen essentiellen biologischen Schritt bei der Entwicklung der Endometriose darstellt [11], wie auch am ektopten Endometrium im Rattenmodell gezeigt wurde. Die Daten zeigten, dass DNG die Angiogenese u. a. durch vaskuläre Strukturveränderung inhibiert [17]. DNG kann zudem die Proliferation der endometriellen Stromazellen mit einem G0/G1-Arrest inhibieren, was einen direkten therapeutischen DNG-Effekt bewirkt [18]. Aufgrund dieser und anderer Wirkmechanismen [19, 20] wurden klinische Studien durchgeführt.

■ Frühe klinische Studien

Eine erste frühe Phase-II-Studie zur Behandlung der Endometriose mit DNG wurde 1987 bekannt. Insgesamt wurden 57 laparoskopierte Patientinnen mit typischer Symptomatik (32 „Endoscopic Endometriosis Classification“ [EEC] I, 14 EEC II, 5 EEC III, 6 EEC IV) eingeschlossen [21]. Vor Therapiebeginn wurden zunächst in der Lutealphase, die endometriose-typischen Symptome (Dysmenorrhö, Dyspareunie, Unterbauchschmerzen, Rückenschmerzen, Blasenschmerzen, Dyschezie, perimenstruelle Blasen- oder Darmblutungen) erfasst. Die Patientinnen erhielten anschließend über einen Zeitraum von 6 Monaten 2 mg DNG (im 12h-Intervall 1 mg p.o.). Im Falle einer Durchbruchblutung wurde die Dosis auf 3 mg pro Tag erhöht (3×1 mg DNG p.o.). Eine Evaluation des Therapieeffektes von DNG wurde im 3. und 6. Monat und nach der ersten Menstruation nach Ende der Therapie durchgeführt. Am Tag nach Beendigung der DNG-Therapie wurde re-laparoskopiert. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich 66,7 % der Endometriose-läsionen in kompletter Remission und in 80,4 % der Läsionen war eine deutliche Änderung sichtbar. In 19,6 % zeigte sich kein Effekt. Die endometriose-typischen Symptome waren in 57,4 % der Fälle verschwunden und in 26,5 % deutlich regredient. Das Einsetzen des subjektiven Therapieeffektes von DNG wurde von den Patientinnen überwiegend ab dem 3. Monat beschrieben. Eine Amenorrhö unter DNG trat in 38,2 % innerhalb von 4–6 Monaten ein. In 65,3 % wurde ein Spotting durch Dosiserhöhung auf 3 mg/d DNG per os unterdrückt. Therapieresistente Blutungen konnten in allen beschriebenen Fällen durch eine Therapiepause von 5 Tagen erfolgreich behandelt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Spotting und Libidoverlust (21,1 %) [21]. Diese Studie unterstützte die Ergebnisse einer vorausgegangenen Untersuchung, die bereits gezeigt hatte, dass DNG etwa gleichwertige therapeutische Effekte im Rahmen der Behandlung einer frühen Endometriose

hat, wie z. B. Danazol, Gestrinon, Medroxyprogesteronacetat oder GnRH-Analoga [14]. Die androgenen Nebenwirkungen von DNG waren insgesamt geringer ausgeprägt als bei einer Danazol- oder Gestrinon-Therapie [21]. Auch antiandrogene Effekte wie die Reduktion von Akne in 7 % oder Hirsutismus in 1,8 % wurden beschrieben [21]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass DNG nur marginale Effekte auf den Fett- und Glukosestoffwechsel hat [22–25] und sich durch eine hohe Toleranz und Wirksamkeit auszeichnet [26]. Es bleibt müßig, kritisch zu betonen, dass diese vor fast einem Vierteljahrhundert durchgeführten Untersuchungen heute in ihrem Design vor dem Hintergrund der strengen Ethikdiskussion sowie der Weiterentwicklung moderner Studienkriterien national und international nicht mehr durchzuführen sind [21].

■ Von der Dosisfindung zur Hochdosis- und Langzeittherapie mit DNG

Um die optimale DNG-Dosis bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in der Endometriose-therapie zu definieren, wurde eine randomisierte open-label, multizentrische, vergleichende klinische Studie mit den Dosierungen 1, 2 und 4 mg/d DNG > 24 Wochen durchgeführt [27, 28]. Insgesamt wurden 68 Patientinnen mit histologisch gesicherter Endometriose der rAFS-Stadien I–III aus 9 deutschen Zentren rekrutiert. 29 Patientinnen mit der DNG-Dosierung 2 mg/d und 35 Patientinnen mit der DNG-Dosierung 4 mg/d beendeten die Studie erfolgreich. Wegen inakzeptabler Blutungen wurde die Rekrutierung für die DNG-Dosierung von 1 mg/d bereits nach Einschluss von 4 Patientinnen beendet [28]. Als primärer Studienendpunkt wurde die Veränderung des rAFS-Scores 2 Wochen nach Beendigung der DNG-Behandlung, verglichen mit den laparoskopischen Befunden 2 Wochen vor DNG-Therapiebeginn, definiert. Die primäre Sicherheitsvariable war die Tolerabilität von DNG, direkt gemessen durch Befragung der Frauen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen. Nach der Beendigung von 57 Fällen erlaubte die Studie eine Definition der niedrigsten DNG-Dosierung für die Endometriose-therapie [28]. Die „second-look“-Laparoskopie nach Beendigung der DNG-Therapie zeigte, dass sowohl die 2 mg/d Dosierung also auch die 4 mg/d Dosierung > 24 Wochen zu einer signifikanten Reduzierung des rAFS-Scores führten ($p < 0,001$). Zusätzlich verbesserte die DNG-Behandlung die Endometriose-assoziierten Symptome deutlich, auch die gynäkologische Untersuchung gestaltete sich weniger schmerzhaft [28]. Insgesamt wurde die DNG-Einnahme gut toleriert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rückenschmerzen (10,3 % in der 2 mg/d-Gruppe vs. 5,9 % in der 4 mg/d-Gruppe), Müdigkeit (10,3 % vs. 2,9 %), leichter Brustschmerz (3,4 % vs. 8,8 %), starker Brustschmerz (3,4 % vs. 11,8 %), schmerzhaftes Defäkation (6,9 % vs. 5,9 %) und Alopezie (3,4 % vs. 14,7 %). Zwischenblutungen wurden bei 55,2 % der Frauen in der 2 mg/d-Gruppe gegenüber 68,6 % in der 4 mg/d-Gruppe beobachtet. Die mittlere Dauer irregulärer Blutungen betrug $7,5 \pm 5,6$ Tage bzw. $7,5 \pm 7,0$ Tage innerhalb einer 28-Tage-Behandlungsperiode. Die durchschnittliche Anzahl der Blutungsepisoden lag bei $1,7 \pm 1,2$ in der 2 mg/d-DNG-Gruppe bzw. bei $1,4 \pm 0,9$ in der 4 mg/d-DNG-Gruppe für 28-tägige Behandlungsperioden. Erwähnenswerterweise wurden nur geringe Gewichtsveränderungen dokumentiert und keine relevanten Veränderungen

des Blutdrucks oder der Laborparameter. Auf dieser Grundlage wurden 2 mg DNG pro Tag als optimale orale Dosis für eine zukünftige Endometriosetherapie empfohlen [28].

Eine weitere Dosisfindungsstudie wurde von Juni 1999 bis Juli 2001 in Japan durchgeführt. Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Parallelgruppenkontrollierte Studie, die mit den DNG-Dosierungen 1 mg/d, 2 mg/d und 4 mg/d darauf abzielte, die Wirksamkeit und die Sicherheit der DNG-Therapie bei Endometriose über den Zeitraum von 24 Wochen zu prüfen [29]. Für diese Studie wurden insgesamt 187 Patientinnen aus 49 Zentren rekrutiert und randomisiert. Der primäre Studienendpunkt war die allgemeine Wirksamkeit von DNG auf endometrioseassoziierte Symptome. Hierfür wurden 7 Endometriose-bedingte Symptome bzw. Befunde bezüglich einer Verbesserung unter DNG-Therapie überprüft. Dabei handelte es sich um Unterbauchschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen beim Stuhlgang, Dyspareunie, Schmerzen während der gynäkologischen Untersuchung, verminderte Gebärmuttermobilität und Verhärtungen im Douglasraum. Der primäre Endpunkt „allgemeine Sicherheit“ wurde durch die Häufigkeit, den Schweregrad sowie den Verlauf von Nebenwirkungen, aber auch durch Änderungen von Laborparametern und das Auftreten von Zwischenblutungen gemessen. In Bezug auf die allgemeine Wirksamkeit wurden keine signifikant dosisspezifischen Unterschiede festgestellt. Alle DNG-Dosierungen wurden sicher vertragen und waren wirksam. Die Ausnahmen waren relativ hohe Raten von irregulären uterinen Blutungen, die sich im Gegensatz zu anderen Studien [21, 27, 28] allerdings nicht auf signifikante Unterschiede in der DNG-Dosierung zurückführen ließen [29]. Es wurde gezeigt, dass die 1 mg/d-DNG-Dosierung der 2 mg/d- und der 4 mg/d DNG-Dosierung leicht unterlegen war [18] und dass die 4 mg/d-Dosierung der 2 mg/d DNG-Dosierung nicht überlegen war. Überraschenderweise veränderten sich die Östrogenlevel unter der 1 mg/d-Dosierung nicht, wohingegen sie unter 2 mg/d DNG in das therapeutische Fenster von 30–50 pg/ml fielen und bei Anwendung von 4 mg/d DNG sogar unter die gewünschte Konzentration abfielen (< 30 pg/ml). Konsequenterweise wurde auch in dieser Studie die Dosierung 2 mg/d DNG für die Endometriosetherapie in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität empfohlen [29, 30].

Eine nicht-kontrollierte, monozentrische Pilotstudie wurde mit 21 Patientinnen in Deutschland durchgeführt, um die Effektivität einer Hochdosistherapie (20 mg/d für 24 Wochen) zu demonstrieren [31]. Nach einer diagnostischen Laparoskopie zur rAFS-Stadieneinteilung und zur gleichzeitigen histologischen Sicherung der Endometriose wurde mit einer Hochdosistherapie von 20 mg/d DNG für 24 Wochen begonnen. Die Therapieeffektivität wurde durch eine „second-look“-Laparoskopie nach 24 Wochen sowie durch die Bestimmung von Serumhormonkonzentrationen und der posttherapeutischen Beurteilung der Endometriose-assoziierten Symptome verifiziert.

Eine Verkleinerung der Endometrioseläsionen zeigte sich in 75 % der Patientinnen im rAFS-Stadium I, aber zu 100 % im Stadium II, zu 66 % im Stadium III und zu 63 % im Stadium IV. Zusätzlich zeigte DNG eine signifikante Auswirkung auf die gesamte AFS-Punktzahl, den AFS-Endometriose-Subscore (d. h. die Punktzahl, die nur für Endometriose vergeben wird)

und den ASF-Adhäsions-Subscore (d. h. die Punktzahl, die nur für Verwachsungen im rAFS-Punktesystem vergeben werden kann) [31]. Eine weitere klinisch und statistisch relevante Auswirkung der DNG-Therapie war eine Reduktion der Werte für die subjektiven Endometriosehauptsymptome von $6,2 \pm 4,5$ (vor Therapie) auf $1,8 \pm 2,6$ (nach Therapie, $p < 0,0001$). Außerdem wurden durch die kontinuierliche DNG-Applikation die regulären Blutungen beendet. Im Falle moderater Blutungsmuster vor der Therapie kam es zu Spottings oder noch geringeren irregulären Blutungen unter der DNG-Hochdosis-Therapie ($p < 0,0001$). 15 Frauen berichteten über Spotting zwischen 2 und 72 Tage, welches spontan aufhörte [31]. Den Patientinnen wurden 30 ml Blut nach 4, 12, 24 Wochen abgenommen und der Effekt von Dienogest auf die Sicherheitsparameter Schilddrüsenfunktion, Nebennierenfunktion, Elektrolythaushalt, Hämatopoese, Lipidstoffwechsel, Leberfunktion und Hämostase evaluiert. Die Ergebnisse zeigten eine leichte Erhöhung der hämatostatischen Variablen (Prothrombinfragment 1+2, Antithrombin III, Protein C) während der hochdosierten Therapie mit Dienogest, jedoch waren die Werte nach Ende der Therapie alle im Normbereich. Auf alle anderen genannten Funktionsparameter hatte die DNG-Therapie keinen signifikanten Einfluss, wobei als einzige Ausnahme die HDL-3-Konzentration in der 2. Woche ($0,97 \text{ mmol/l}$) über den Normwerten von $0,28\text{--}0,64 \text{ mmol/l}$ lag [31]. Zusammenfassend wurde eine Langzeit-Hochdosistherapie mit 20 mg/d DNG empfohlen. Vor dem Hintergrund der dargestellten Daten über die Wirksamkeit und die Sicherheit von 1 mg/d, 2 mg/d oder 4 mg/d DNG wird der Einsatz eines 20 mg/d-DNG-Therapieprogramms zunächst zurückhaltend zu beurteilen sein.

Weiterhin wurden zwischen Mai und November 2004 insgesamt 138 Patientinnen aus 18 japanischen Zentren in eine nicht-randomisierte, multizentrische Studie eingeschlossen, um die Langzeitwirkung von DNG bei einer Dosis von 2 mg/d zu beurteilen [32]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Metrorrhagie (71,9 %), Kopfschmerzen (18,5 %) und Obstipation (10,4 %). Im Vergleich zu den nach einer 24-wöchigen DNG-Therapie erhobenen Daten zeigte sich eine signifikante Verminderung der lumbalen Knochendichte nach der nun geprüften 52-wöchigen DNG-Behandlung, jedoch ohne Kumulationseffekte. Die Autoren waren der Meinung, dass die DNG-Wirksamkeit durchaus zügig kumulativ ansteigt, dass aber die Langzeiteffekte von DNG bezüglich der verminderten Knochendichte nur langsam und nicht kumulativ sind [30, 32].

■ Neue effektive Partner in der endokrinen Endometriosetherapie: Die GnRH-Analoga Triptorelin, Buserelinacetat, Leuporelinacetat und Dienogest

Endometriose ist eine chronische, östrogenabhängige Erkrankung [31–36]. Deshalb ist es für betroffene Frauen von großer Bedeutung, dass ihnen in verschiedenen, individuellen Lebensabschnitten auch verschiedene Therapieoptionen mit divergenten Wirkmechanismen angeboten werden können [2–4, 14, 26, 28]. Mit diesem Hintergrund machte es Sinn, das neue Progestagen DNG mit dem derzeit geltenden Goldstandard, den GnRH-Analoga, zu vergleichen. Bisher wurden zu dieser Problematik

3 Studien veröffentlicht, welche hier chronologisch vorgestellt werden:

Dienogest (DNG) versus Triptorelin (Decapeptyl)

Um die Wirksamkeit der beiden Präparate (DNG 1 mg/d für 16 Wochen vs. Decapeptyl 3,75 mg i.m. 1× pro Monat) als konsolidierende Therapie nach der Operation zu vergleichen, wurde eine prospektive, offen randomisierte, klinische Multicenter-Studie von Juni 1994 bis Juli 1998 durchgeführt [37]. 59 Patientinnen wurden in die DNG-Gruppe eingeschlossen und 61 in die Triptorelin-Gruppe. Alle Patientinnen hatten eine histologisch nachgewiesene Endometriose im rAFS-Stadium II–IV. Nach 4 Monaten wurde eine „second-look“-Laparoskopie durchgeführt. Die rAFS-Scores nach DNG- oder Triptorelin-Applikation waren nicht signifikant unterschiedlich. Die subjektive Behandlungszufriedenheit lag für DNG bei 86,2 % und für Triptorelin bei 80 %. Das klinische Sicherheitsprofil war in beiden Therapiearmen gleich, mit der Ausnahme von Spottings, die häufiger unter DNG-Therapie auftraten (61,2 % vs. 9,6 %). Zusammenfassend war DNG in dieser Studie im Rahmen einer konsolidierenden endokrinen Behandlung nach chirurgischer Therapie der Endometriose genauso wirksam wie Triptorelin. Zum ersten Mal wurde seinerzeit eine Empfehlung für DNG als Alternativtherapieansatz zu einem GnRH-Analogen, hier Triptorelin, formuliert [37, 38].

Dienogest (DNG) versus intranasales Buserelinacetat (BA)

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von DNG (2 mg/d per os für 24 Wochen) gegenüber BA (900 µg/d) im Rahmen einer Endometriosetherapie zu testen, wurde von Juni 2003 bis Februar 2005 eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, klinische Phase-II-Studie durchgeführt [39]. Es wurden 271 Patientinnen aus 24 Zentren rekrutiert und randomisiert (DNG [2 × 1 mg/d] n = 137 vs. BA [3 × 300 µg/d] n = 134). Aus der DNG-Gruppe beendeten 121 Patientinnen die Studie und aus der BA-Gruppe 115. Die subjektiven Beschwerden, gemessen an einem Summen-Score, während der Menstruation und ohne Menstruation (Unterbauchschmerzen, Lumbago, Defäkationsbeschwerden, Dyspareunie, Schmerzen während der gynäkologischen Untersuchung) wurde in beiden Gruppen signifikant reduziert. Unter Verwendung der visuellen Analogskala (VAS) gab es keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen für Unterbauchschmerzen und Lumbago. Die Verkleinerung von ovariellen Endometriomen lag bei 47,4 % ± 53 % in der DNG-Gruppe und bei 46,1 % ± 50,6 % in der BA-Gruppe.

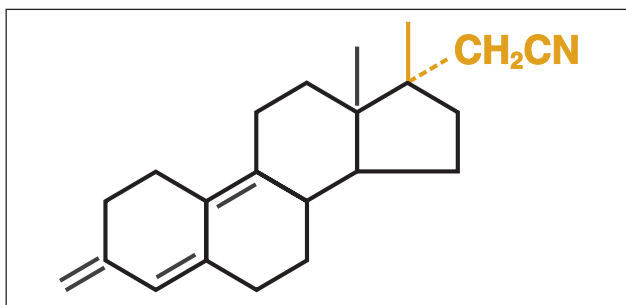


Abbildung 1: Strukturformel von Dienogest. Zitiert nach www.pharmawiki.ch (Zugriff: 1.3.2011)

Die häufigsten Nebenwirkungen waren vaginale Blutungen (Spotting oder Durchbruchblutungen zu 95 % in der DNG-Gruppe vs. 67 % in der BA-Gruppe), Hitzewallungen (50 vs. 67 %) und Kopfschmerzen (25 vs. 34 %). Keine der Patientinnen brach die Behandlung wegen Blutungen oder Kopfschmerzen ab, jedoch beendeten 3 Patientinnen die Behandlung wegen der Hitzewallungen (1 Pat. vs. 2 Pat.). Im Vergleich zu der DNG-Gruppe war die Knochendichte in der BA-Gruppe deutlich reduziert ($p = 0,0030$). Passend dazu waren die Östradiolwerte im Serum in der BA-Gruppe von der Baseline auf 21 ± 38 pg/ml abgefallen, wohingegen die Werte der DNG-Gruppe in Woche 16 bei 38 ± 56 pg/ml lagen. Die Daten belegen, dass DNG vergleichbar effektiv ist um Endometriosebeschwerden zu lindern, wie intranasal verabreichtes BA, und dass DNG zu geringerem Knochenichteverlust führt als BA, wobei die vaginalen Blutungen sowie die Reduktion der ovariellen Endometriome kritisch diskutiert werden sollten [38, 39].

In einem klinischen Report der Keio University in Japan wird über klinische Beobachtungen der DNG-Therapie und Durchführung einer Studie berichtet, die das Ziel hatten herauszufinden, ob eine Kombinationstherapie mit GnRH-Analoga gegenüber einer alleinigen DNG-Langzeitgabe das Auftreten von Spottings als häufigste Nebenwirkung von DNG reduziert [40]. Um die vaginalen Zwischenblutungen zu minimieren, ist es wichtig, den Endometriumaufbau zuvor zu modifizieren. Deshalb wurde geschlussfolgert, dass die Patientinnen zuerst mit GnRH-Analoga zu therapieren seien, um damit die Östrogenkonzentrationen niedrig zu halten. Es wurden 65 Patientinnen mit Endometriose rekrutiert. Davon hatten 49 Patientinnen eine Adenomyosis uteri. Die erste Gruppe (D) erhielt eine Langzeittherapie mit DNG 2 mg/d, wobei die zweite Gruppe (G + D) eine Sequenztherapie mit zuerst Buserelinacetat 900 µg/d i.m. für 6 Monate gefolgt von DNG 2 mg/d als Langzeittherapie bekam. Die Häufigkeit von vaginalen Zwischenblutungen wurde 3 Monate nach Beginn der DNG-Therapie in beiden Gruppen untersucht. Nur eine Patientin von 65 brach die Studie ab. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen bezüglich des Auftretens von vaginalen Blutungen innerhalb der 3 Auswertungsmonate, wobei der Prozentsatz bei 69 % in Gruppe G + D vs. 67 % in Gruppe D lag. Immerhin gab es Unterschiede in der Blutungsintensität wobei die Mehrheit der Patientinnen in Gruppe D über kontinuierliche Blutungen berichtete, während die Patientinnen in Gruppe G + D nur leichte, transiente Blutungen hatten. Die Patientinnen mit Adenomyosis uteri hatten eine niedrigere Inzidenz von Blutungen, wenn sie zuerst BA gefolgt von DNG erhielten, als wenn sie nur mit DNG therapiert wurden (24 vs. 67 %). Der Autor berichtet auch über 3 weitere Patienten mit ovariellen Endometriomen. Bei den Patienten, die eine alleinige Therapie mit DNG erhielten, konnten nach 2-monatiger Therapie die Endometriome von 87 auf 57 mm reduziert werden und erstaunlicherweise von 63 auf 36 mm nach 3-monatiger Therapie. Im Gegensatz zeigte die Patientin der Sequenztherapie mit BA → DNG nach einem Jahr Therapie eine Reduktion der Zystengröße von 76 auf 26 mm [40].

Aufgrund dieser Daten wurde eine Kombinationstherapie mit GnRH-Analoga und Dienogest empfohlen, da die Inzidenz und Intensität der vaginalen Blutungen als Nebenwirkung niedriger als bei einer alleinigen Langzeittherapie mit Dienogest seien.

Dienogest (DNG) versus Leuprorelinacetat (LA)

Um die Wirksamkeit von DNG (2 mg/d per os für 24 Wochen) gegenüber LA (3,75 mg i.m. alle 4 Wochen) in Bezug auf Endometriose-assoziierte Schmerzen zu testen, wurde von Dezember 1998 bis April 2001 eine 24-wöchige, randomisierte, multizentrische, open-label-Studie durchgeführt [41]. Für diese sogenannte „non-inferiority study“ wurden insgesamt 252 Patientinnen aus 17 europäischen Zentren (9 deutschen, 2 österreichischen, 2 spanischen, 2 polnischen, einem italienischen, einem portugiesischen) randomisiert und mit LA (n = 128) bzw. mit DNG (n = 124) behandelt. In der DNG-Gruppe beendeten 93,8 % und in der LA-Gruppe 87,9 % die Studie. Als die primäre Variable für die Wirksamkeit wurde die absolute Veränderung des Endometriose-assoziierten Unterbauchschmerzes (gemessen durch VAS; ausgehend von der Baseline bei Therapiebeginn bis -ende) definiert. Als sekundäre Wirksamkeitsvariable wurde die VAS-Wert-Verbesserung in Bezug auf Unterbauchschmerzen und Änderungen in einem modifizierten Biberoglu-Behrman-Schweregrad-Profil angegeben. Die Messung der Verbesserung der Lebensqualität erfolgte durch den „Short Form-36™ (SF-36) health survey“.

Nach 24 Wochen zeigten beide Studienarme eine signifikante Reduktion der VAS-Werte. Es wurde somit die „non-inferiority“ für diese Kriterien von DNG gegenüber LA belegt (p < 0,0001). Auch in Bezug auf die sekundären Variablen (Verbesserung der VAS-Werte) waren die Verhältnisse in den beiden Gruppen ähnlich. Die hauptsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen wurden unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit in Tabelle 1 abgebildet. Im Gegensatz zu Momoeda et al. [32] wurden konstante Serum-Östradiolkonzentrationen von 250 pmol/l unter 2 mg/d DNG vor und nach der Therapie gemessen. Natürlich führte die LA-Therapie zu den erwarteten niedrigen Östradiolkonzentrationen mit den bekannten Symptomen des Hypoöstrogenismus. In der 2. Hälfte der Studie führte LA zu einer therapeutischen Amenorrhö in 75,9 % der Fälle, wohingegen DNG nur in 38,9 % der Fälle eine Amenorrhö bewirkte. Die Erfassung der Lebensqualität zeigte in beiden Gruppen eine Verbesserung mit einem leichten Benefit in der DNG-Gruppe.

Tabelle 1: Dienogest versus Leuprorelinacetat – das Sicherheitsprofil (nach [41]).

	Dienogest (DNG)		Leuprorelinacetat (LA)*	
	2 mg/d (n=120)		3,75 mg (n=128)	
	N	%	N	%
Kopfschmerzen	15	12,5	25	19,5
Gewicht	8	6,7	5	3,9
Depression	6	5,0	11	8,6
Libidoverlust	5	4,2	8	6,3
Akne	5	4,1	6	4,7
Alopezie	4	3,3	7	5,5
Migräne	3	2,5	6	4,7
Schlafstörungen	2	1,7	10	7,8
Vaginale Trockenheit	2	1,7	9	7,0
Hitzewallungen	0	0,0	9	7,0

* In diesem Zusammenhang muss festgestellt werden, dass nicht LA allein, sondern LA + add-back der therapeutische Goldstandard in Deutschland ist. Deshalb sollten die Nebenwirkungen im LA-Arm entsprechend kritisch gesehen werden. Andererseits ist die angegebene Häufigkeit der Hitzewallungen (7 %) im LA-Arm erstaunlich gering. Die erwartungsgemäß divergierenden Blutungsmuster unter DNG und LA in den ersten 90 bzw. den zweiten 90 Tagen nach Therapiebeginn weisen auf einen LA-Benefit hin [41].

Insgesamt zeigte sich in dem vorliegenden Studiendesign eine äquivalente Wirksamkeit von LA und DNG in der Therapie der endometriosebedingten Unterbauchschmerzen [38].

DNG und Kontrazeption

Neue Gestagene könnten möglicherweise auch als Kontrazeptiva eingesetzt werden [12, 14]. Im Falle von DNG deutet eine Dosisfindungsstudie darauf hin, dass 1 mg/d DNG per os ausreicht, um die Ovulation im weiblichen Zyklus zu unterdrücken [19, 20, 42]. Die Behandlung mit 2 mg/d DNG reduziert die Serumprogesteronkonzentration auf anovulatorische Werte, wohingegen LH und FSH nur minimal beeinflusst werden [42]. DNG hat also einen starken peripheren Effekt auf die Ovarien. Bei Ultraschalluntersuchungen an mit DNG behandelten Affen wurde eine Inhibition der Follikulogenese vermutet. Zusammenfassend konnte beim Menschen durch DNG eine Anovulation hervorgerufen werden, was durch die reduzierten Serumprogesteronspiegel gezeigt wurde. Es konnte aber keine Inhibition der LH- und FSH-Sekretion hervorgerufen werden, weshalb DNG als Kontrazeptivum in Japan nicht zugelassen ist. Diese Empfehlung gilt bisher auch für Europa.

Zusammenfassung

Kürzlich ist das „neue“ Progestin Dienogest (Visanne®) in Europa auf den Markt gekommen. Es ist mit einer Dosis von 2 mg/d für die Behandlung bei Endometriose zugelassen [11, 38]. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigen bisher, dass DNG eine zusätzliche, effektive Behandlungsoption ist, die Patientinnen mit Endometriose nun angeboten werden kann [14, 21, 27–29, 32, 37–41]. Dieser wichtige Schritt in der Endometriose-therapie ermuntert zu weiteren Untersuchungen, da wir hinsichtlich der wissenschaftlichen Erforschung neuer Therapieansätze weiterhin vor einem kausalen Paradigmenwechsel stehen [43–46]. Nach den vorgelegten Untersuchungen, in denen DNG mit GnRH-Analoga verglichen wurden, fehlt es nun an aktuellen Studien, die DNG mit kombinierten oralen Kontrazeptiva oder Gestagen-Monopräparate vergleichen.

Interessenkonflikt

A. D. Ebert gibt an, dass er als Referent für die Firma Bayer-Schering tätig war und Beraterhonorare von der Bayer/Bayer-HealthCare erhalten hat.

Literatur:

- Rönnberg L, Ylöstalo P, Järvinen PA. Effects of danazol in the treatment of severe endometriosis. Postgrad Med J 1979; 55 (Suppl): 21–6.
- Rannevik G. Hormonal, metabolic and clinical effects of danazol in the treatment of endometriosis. Postgrad Med J 1979; 55 (Suppl): 14–20.
- Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. Am J Obstet Gynecol 1981; 139: 645–54.
- Hardt W. Klinisch relevante Nebenwirkungen von Danazol. Gynäkol Praxis 1987; 11: 457–70.
- Luciano AA, Turksoy N, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. Obstet Gynecol 1988; 72: 323–7.
- Schweppke K-W, Wynn RM. Endocrine dependency of endometriosis: an ultrastructural study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1984; 17: 193–208.
- Lemay A, Maheux R, Jean C, et al. Efficacy of different modalities of LHRH agonist (buserelin) administration on the inhi-

- bition of the pituitary ovarian axis for the treatment of endometriosis. In: Rolland R, Chadha DR, Willemsen VNP (eds). Gonadotropin down-regulation in gynaecologic practis. Alan R. Liss Inc, New York, 1986: 157–73.
8. Cirkel U, Schweppe K-W, Ochs H, et al. Metabolische Effekte und allgemeine Nebenwirkungen bei Endometriosebehandlung mit einem LHRH-Agonisten. *Geburtsh Frauenheilk* 1987; 47: 154–7.
9. Coutinho EM. Treatment of endometriosis with gestrinone (R-2323), a synthetic antiestrogen, antiprogestosterone. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 144: 895–8.
10. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 171–80.
11. Lazzari L, Luisi S, Petraglia F. Progestins for the treatment of endometriosis: an update. *J Endometriosis* 2010; 2: 169–81.
12. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 169–78.
13. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep-infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 446–56.
14. Köhler G. Testung des Gestagens Dienogest zur postkoitalen Kontrazeption und zur Behandlung der Endometriose. *Med Diss B, Universität Greifswald*, 1986.
15. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E(2) production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids* 2011; 76: 60–7.
16. Horie S, Harada T, Mitsunari M, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-included interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2005; 83: 1530–5.
17. Katayama H, Katayama H, Katayama T, et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod* 2010; 25: 2851–8.
18. Fu L, Osuga Y, Morimoto C, et al. Dienogest inhibits BrdU uptake G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2008; 89 (Suppl): 1344–7.
19. Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 636–41.
20. Schleussner E, Michels E, Bethge W, et al. Die Wirkung von Dienogest auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse: Ergebnisse einer Pilotstudie. In: Teichmann AT (Hrsg). *Dienogest – Prälinik und Klinik eines neuen Gestagens*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1995; 171–9.
21. Köhler G, Göretzlehner G, Amon I. Endometriosetherapie mit Dienogest. *Zbl Gynäkol* 1987; 109: 795–801.
22. Köhler G, Brachmann K. Veränderung von Parametern des Fettstoffwechsels unter der Endometriosebehandlung mit Dienogest. *Z Klin Med* 1987; 42: 2103–5.
23. Köhler G, Göretzlehner G, Brachmann K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin Dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 633–5.
24. Köhler G, Lembke S, Brachmann K, et al. Das Verhalten von Parametern des Leberstoffwechsels unter Mittellangzeitanwendung des Gestagens Dienogest zur Behandlung der Endometriose. *Zbl Gynäkol* 1989; 111: 807–10.
25. Nickschick S, Köhler G, Männchen E. Carbohydrate metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Exp Clin Endocrinol* 1989; 94: 211–14.
26. Köhler G, Göretzlehner G. New progestational hormones (in German). *Zbl Gynäkol* 1988; 110: 801–8.
27. Moore C, Köhler G, Müller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Drugs Today* 1999; 35 (Suppl): 41–52.
28. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 21–5.
29. Momoeda M, Taketani Y, Terakawa N, et al. A randomized double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther* 2007; 35: 769–83.
30. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond Engl)* 2010; 6: 27–35.
31. Schindler AE, Henkel A, Moore C, et al. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 507–14.
32. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 1069–76.
33. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268–79.
34. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38.
35. Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 778–80.
36. Özkan S, Arici A. Advances in treatment options of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67: 81–91.
37. Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77: 684–92.
38. McCormack PL. Dienogest – a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs* 2010; 70: 2073–88.
39. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal busferelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675–81.
40. Banno K. Ways of using Dienogest that we have devised to treat endometriosis – sequential therapy to prevent vaginal bleed-
- ing. *Hormone Frontier Gynecol* 2009; 16: 76–80.
41. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicenter, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–41.
42. Moore C, Carol W, Graser T, et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 271–8.
43. Meola J, Rosa E, Silva JC, et al. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93: 1750–73.
44. Zubor P, Hatok J, Galo S, et al. Anti-apoptotic and pro-apoptotic gene expression evaluated from eutopic endometrium in the proliferative phase of the menstrual cycle among women with endometriosis and healthy controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 172–6.
45. Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, et al. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 [Epub ahead of print].
46. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151: 93–8.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. h.c. Andreas D. Ebert

Jahrgang 1963. Studium der Humanmedizin an der Berliner Charité sowie Studium der Geschichte an der Technischen Universität Berlin. Promotion (Dr. med.) an der Akademie der Wissenschaften. Promotion (Dr.phil.) an der TU Berlin. Facharztausbildung an der Klinik für Onkologie der Charité und an der Frauenklinik der Freien Universität Berlin. Forschungsaufenthalt als DGGG-Stipendiat am Petrov-Krebsinstitut St. Petersburg/Rußland und als DFG-Stipendiat am National Cancer Institute in Bethesda/USA. Habilitation und Oberarzt (FU Berlin). Schwerpunkte Spezielle Geburtshilfe, operative Gynäkologie/Gynäkologische Onkologie sowie Ärztlicher Qualitätsmanager. Seit 2005 Chefarzt.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)