

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Tibolon in der Hormonersatz-Therapie und kardiovaskuläre Aspekte

Egarter Ch

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6 (8)

441-442

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Tibolon in der Hormonersatz-Therapie und kardiovaskuläre Aspekte

Ch. Egarter

Tibolon (Org OD 14, Liviel®, 2,5 mg täglich) ist ein Steroidanalogon, das mittlerweile relativ häufig in der Hormonersatz-Therapie (Hormone Replacement Therapy; HRT) eingesetzt wird. Tibolon reagiert mit östrogenen, gestagenen und auch mit androgenen Rezeptoren. Unter einer Tibolon-Therapie kommt es zu keiner Stimulation des Endometriums, sodaß nur selten vaginale Blutungen resultieren. Die östrogene Aktivität von Tibolon führt zur Behebung typischer Östrogenmangel-bedingter Beschwerden wie bei klassischer Hormonersatz-Therapie. In bezug auf das Herz-Kreislaufisiko kommt es unter Tibolon-Therapie mit Ausnahme des HDL-Cholesterin-Spiegels zu einer Verbesserung einer Reihe von Risikoparametern wie Triglycerid- und Lipoprotein (a)-Spiegel. Darüber hinaus besteht eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität sowie ein anti-ischämischer Effekt, und im Tiermodell kommt es im Vergleich zu einer reinen Östrogen-Verabreichung zu einer praktisch vollständigen Unterdrückung der Bildung atherosklerotischer Plaques.

Tibolone (Org OD 14, Liviel®, 2.5 mg daily) is a steroid analogue, which is widely used in HRT. Tibolone reacts with both estrogen, progestagen, and androgen receptors. Tibolone does not stimulate the endometrium and, therefore, vaginal bleedings are rare. The estrogenic action of tibolone on complaints due to lack of estrogen as effective as usual HRT. With regard to cardiovascular risks, the treatment with tibolone improves a number of risk parameters such as triglyceride or lipoprotein (a) levels with the exception of HDL-cholesterol. Furthermore, fibrinolytic activity is increased and an anti-ischemic effect could be demonstrated. In contrast to an estrogen application, tibolone completely suppresses formation of atherosclerotic plaques in an animal model. J Kardiologie 1999; 6: 441–2.

Die Hormonersatz-Therapie (Hormone Replacement Therapy; HRT) bei postmenopausalen Frauen scheint bezüglich präventiver Maßnahmen von besonderem Wert, da sich gezeigt hat, daß offenbar die Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen durch eine Langzeiteinnahme vermindert wird [1] und es auch zu einer Prophylaxe bezüglich der Osteoporose kommt [2]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß durch eine HRT auch das Risiko für den Morbus Alzheimer abnimmt [3] und die Frauen gegen Karzinome des Kolons und Rektums teilweise geschützt sind [4].

Trotz dieser insgesamt günstigen Langzeiteffekte der HRT ergaben Untersuchungen zur Compliance [5], daß eine regelmäßige Langzeiteinnahme nur in einem relativ niedrigen Prozentsatz erreicht wird. Einer der Hauptgründe für die schlechte Compliance stellt vor allem das Wiederauftreten vaginaler Blutungen insbesondere in der postmenopausalen Phase dar.

Tibolon (Org OD 14, Liviel®) ist ein Steroidanalogon, das im Gegensatz zu den bisherigen, im Klimakterium eingesetzten Hormonen, sowohl mit den östrogenen, als auch mit den gestagenen und androgenen Rezeptoren reagieren kann. Dies liegt im wesentlichen an den Metaboliten, in die es nach oraler Einnahme abgebaut wird. Es konnten insgesamt 3 Metaboliten, der 3 α - und der 3 β -Hydroxy-Metabolit und ein Δ 4-Isomer nachgewiesen werden. Diese Metaboliten mit ihren unterschiedlichen Angriffspunkten erklären auch die vielfältigen klinischen Wirkungen von Tibolon [6, 7].

Bei Tibolon zeigte sich in vielen klinischen Studien [8, 9] ein weitgehendes Ausbleiben von vaginalen Blutungen. Diese praktisch fehlende oder sehr viel geringer ausgeprägte stimulierende Wirksamkeit auf das Endometrium wird durch das Vorhandensein einer 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase im Endometrium erklärt [10]. Durch die Wirkung dieser Dehydrogenase wird Tibolon lokal im Endometrium zu dem vor allem progestagen und androgen wirkenden Δ 4-Isomer umgewandelt. Das Verhältnis der östrogenen zur progestagenen Wirkung wird somit zugunsten der progestagenen

und androgenen Wirkung verschoben. Bei Anwendung in der Postmenopause kommt es deshalb mit Tibolon nur in seltenen Fällen zu Blutungsstörungen.

Kardiovaskuläre Effekte

Der Einfluß der HRT auf die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen wurde in den letzten Jahren verstärkt untersucht, und auch für Tibolon liegen mittlerweile umfangreiche Ergebnisse in bezug auf verschiedene Parameter vor.

Die Serum-Lipidkonzentrationen wurden in placebo-kontrollierten Studien untersucht. Dabei zeigte sich aufgrund des androgenen Partialeffektes die erwartete Senkung des HDL-Cholesterinspiegels [11]. Bei längerdauernder Tibolon-Applikation scheint allerdings der HDL-Cholesterinspiegel zumindest tendenziell wieder anzusteigen [12, 13], was wahrscheinlich auf die gleichzeitige östrogene Wirkung zurückzuführen ist. Auch in anderen Studien konnte der Abfall und der tendenzielle Wiederanstieg des HDL-Cholesterins demonstriert werden, und das betrifft auch die HDL₂-Subfraktion [14].

Der Einfluß von Tibolon auf den LDL-Cholesterin-Serumspiegel scheint entweder unbedeutend [15, 16] zu sein oder zu einer Senkung zu führen [13].

Der Triglyzerid-Spiegel ist als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen mittlerweile etabliert. Patienten mit einem Serumspiegel > 100 mg% weisen eine signifikant schlechtere Überlebensrate nach einem kardiovaskulären Insult auf [17]. Bei den Triglyzeriden kam es in vielen Untersuchungen sowie in Vergleichsstudien [18, 19] nur bei Tibolon-Verabreichung zu einer signifikanten Senkung in bezug auf den Ausgangswert und nicht beispielsweise bei Einnahme von konjugierten Östrogenen und Norgestrel [13].

Darüber hinaus zeigte sich in dieser und auch in vielen anderen diesbezüglichen Untersuchungen [14, 20] eine hochsignifikante Reduktion von Lipoprotein (a) durch

Tibolon, was auch unter einer Danazol-Therapie bereits beobachtet wurde, also offenbar einen partiellen androgenen Effekt darstellt. Von diesem Lipoprotein (a) weiß man mittlerweile, daß es ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor in bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen ist und durch Tibolon im Gegensatz zu einer reinen Östrogen-Applikation sehr günstig beeinflusst werden kann.

Glukosemetabolismus

Da Veränderungen im Glukosemetabolismus mit einer Erhöhung des Insulin-Spiegels wahrscheinlich einen weiteren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, wurde der Effekt von Tibolon mittels oralem Glukose-Toleranz-Test und intravenöser Glukosebelastung untersucht [18]. Es ergaben sich nach einer 3-monatigen Tibolon-Behandlung keinerlei signifikante Änderungen im Glukosemetabolismus bzw. eine eher günstige Tendenz mit Verbesserung der Glukosetoleranz, wenn man den intravenösen Test alleine betrachtet.

Blutgerinnung

Die generellen Auswirkungen von Tibolon auf die Fibrinolyse, die in placebokontrollierten Studien untersucht wurden, führen zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität, wobei das ATIII signifikant ansteigt und das Fibrinogen absinkt [21]. Im Gegensatz zu Östrogenen [22] übt Tibolon also offenbar keine gerinnungsfördernde Wirkung aus. In den bisher durchgeführten Studien mit Tibolon wurde ein thromboembolisches Geschehen seltener als erwartet beobachtet.

Anti-ischämischer Effekt

Eine der aus klinisch-kardiologischer Sicht interessantesten Eigenschaften von Tibolon ist das anti-ischämische Potential, das zumindest teilweise durch eine Verbesserung der endothelialen Funktion zu erklären sein mag. Unter Belastung kommt es mit 17β Östradiol und auch mit Tibolon [23] zu einer Verlängerung der Zeit zwischen Auftreten der ST-Senkung und des Angina pectoris-Anfalls bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patientinnen.

Besonders beeindruckend ist darüber hinaus aber eine unlängst präsentierte Untersuchung im Kaninchenmodell [24] mit einer extrem cholesterinreichen Ernährung, bei dem es innerhalb kürzester Zeit zur massiven Bildung von atherosklerotischen Plaques kommt. Durch die Beimengung von Tibolon zur Nahrung kann die Bildung dieser Plaques im Gegensatz zu einer reinen Östrogen-Verabreichung praktisch vollständig unterdrückt werden (Abb. 1).

Außerdem weisen noch verschiedene Untersuchungen [25] darauf hin, daß es zu einer erhöhten Dehnbarkeit der Gefäße unter Tibolonbehandlung kommt und zu einer Er-

höhung des peripheren Blutflusses [26]. Das dürften insgesamt ebenfalls günstige Effekte in bezug auf die Durchblutung und damit das kardiovaskuläre Risiko sein.

Literatur:

- Stampfer MJ, Colditz CA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease. A qualitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47–63.
- Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107–10.
- Birge SJ, Mortel KF. Estrogens and the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Med* 1997; 103: 365–455.
- Potter JD. Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1039–40.
- Ryan P, Harrison R, Blake GM, et al. Compliance with HRT after screening for postmenopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 355–8.
- Egarter Ch, Lehner H, Sator M, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of postmenopausal women treated with tibolone. *Int J Obstet Gynecol* 1999; 64: 281–6.
- Rymer J. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 213–20.
- Egarter Ch, Huber J, Leikmoser R, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23: 55–62.
- Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 53–6.
- Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gorpide E. Human endometrial 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 45: 345–51.
- Benedek-Jaszman LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas* 1987; S1: 25–33.
- Kloosterboer HJ, Jaszmann LJB, Kicovic PM. Long-term effects of Org OD 14 in menopausal women on lipid metabolism. *Maturitas* 1990; 12: 37–42.
- Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 593–9.
- Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spowart K, Fletcher CD, Hart DM. Effects of tibolone on lipoprotein (a) and HDL subfractions. *Maturitas* 1995; 20: 215–9.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al. Tibolone: Influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752–6.
- Rosati D, Micheli S, Pinto S, Fedi S, Bruni V, Bucciantini S, Cellai AP, Liotta AA, Prisco D, Stefanelli F, Abbate R. Changes in lipidic and hemostatic parameters induced by tibolone treatment. *Thrombosis Res* 1997; 85: 273–8.
- Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: The Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *JACC* 1998; 31: 1252–7.
- Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. Effect of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 251–3.
- Milner MH, Sinnott MM, Gasparo D, Kelly A, Barry-Kinsella C, Harrison R. Climacteric symptoms, gonadotropins, sex steroids, and binding protein with conjugated equine estrogene-progestin and tibolone over two years. *Maturitas* 1996; 3: 208–13.
- Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, et al. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 708–17.
- Cortes-Prieto J. Coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women treated with Org OD 14. *Maturitas* 1987; S1: 67–72.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 802–97.
- Lloyd M. Antiischemic effect of tibolone. Congress of the American Heart Association, Orlando/USA 1997.
- Zandberg P, Smith MJ, Demacker P, Peters J, deReeder EG, Meuleman DG. The atheroprotective effects of tibolone in cholesterol fed female ovariectomized rabbits. *Fertil Steril* 1998; 70 (S1): S281–2.
- Lehmann ED, Hopkins KD, Parker JR, Turay RC, Rymer J, Fogelman I, Gosling RG. Aortic distensibility in post-menopausal women receiving tibolone. *Br J Radiol* 1994; 67: 701–5.
- Hardiman P, Nihoyannopoulos P, Kicovic P, et al. Cardiovascular effects of Org OD 14 – a new steroidal therapy for climacteric symptoms. *Maturitas* 1991; 13: 235–42.

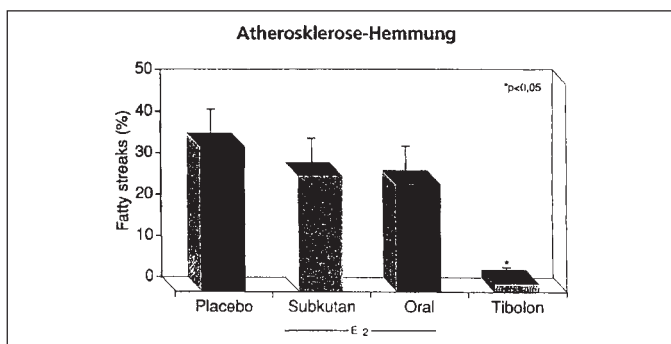


Abbildung 1: Atherosklerotische Plaque Bildung („Fatty streaks“) unter Behandlung mit Östrogenen (E₂), Tibolon bzw. Placebo (adaptiert nach [24], mit Genehmigung).

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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](#)