

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HÄNGGI W, WUNDER D
Livial und Endometrium

*Journal für Menopause 1999; 6 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Schweiz), 6-8*

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



LIVIAL UND ENDOMETRIUM

Résumé

Les oestrogènes peuvent provoquer une plus grande incidence de cancers de l'endomètre, ce qui peut être largement neutralisé par des prescriptions de progestatifs. Ces prises de

progestatifs peuvent cependant provoquer un retour d'hémorragies souvent refusé par les patientes. La spécificité tissulaire du Tibolone a pour effet de ne pas stimuler l'endomètre, ce qui permet en général d'éviter les hémorragies.

ZUSAMMENFASSUNG

Oestrogene können zu einer erhöhten Inzidenz des Auftretens von Endometriumkarzinom führen, was durch eine Gestagenzugabe wieder weitgehend neutralisiert werden kann. Dies kann jedoch zu einem Wiederauftreten von Blutungen führen, die von den Frauen meist unerwünscht sind. Durch die Gewebespezifität von Tibolon tritt keine Stimulation des Endometriums auf, was zu einer weitgehenden Blutungsfreiheit führt.

EINLEITUNG

Die heutigen Anforderungen an eine postmenopausale Hormonsubstitutionstherapie (HRT) schliessen neben einer wirksamen Behandlung der östrogenmangelbedingten Symptomatik (vasomotorische Beschwerden, vaginale Atrophie) die Prävention der Osteoporose und die Senkung des kardiovaskulären Risikos mit ein.

Die Prävention der Osteoporose und die Senkung der kardiovaskulären Mortalität stellen die Langzeit-Therapieziele der postmenopausalen Oestrogensubstitution dar. Entscheidend zur Erreichung dieser Therapieziele

ist dabei die gute Akzeptanz, die geringe Behaftung mit Nebenwirkungen und die einfache Einnahmearbeit der zur Anwendung kommenden Substanzen. Dabei steht dem behandelnden Arzt heutzutage eine breite Palette an HRT-Präparaten und nun in der Schweiz und in Deutschland neu auch Tibolon (Livial® resp. Liviella®) zur Verfügung. Aufgrund seiner einzigartigen gewebespezifischen Wirkungsweise weist Tibolon, im Vergleich zur klassischen HRT-Therapie mit Oestrogenen, eine bessere Akzeptanz aufgrund einer geringen Nebenwirkungsrate an Uterus (Blutungen, Blutungsstörungen) und Brust (Mastodynien) sowie eines gesteigerten psychologischen Wohlbefindens (Gemütslage, Sexualität) bei gleicher Wirksamkeit auf.

Ueber Osteoporoseprävention, Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos sowie Wirkung von Tibolon auf die Brust siehe weiteren Artikel in diesem Sonderheft.

OESTROGENE UND ENDOMETRIUM

Unopponierte Oestrogene führen, in Abhängigkeit von ihrer Einnahmedauer und Dosierung, zu einer bis zu zehnfach erhöhten Inzidenz des Auftretens von Endometriumkarzinomen. Diese

Risikozunahme wird zwar durch eine Gestagenzugabe, die bei nicht hysterektomierten Frauen heute unabdingbar ist, weitgehend neutralisiert [1]. Allerdings führt die zyklisch-sequentielle Gabe von Oestrogen und Gestagen zu einem Wiederauftreten der von den meisten Frauen unerwünschten Blutungen. Selbst bei kontinuierlich-kombinierter Oestrogen-Gestagen-Gabe ist in einem hohen Prozentsatz mit Blutungsstörungen innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate zu rechnen, was häufig zum Therapieabbruch führt. Hier erweist sich die fehlende Stimulation des Endometriums unter Tibolon als wichtiger Faktor zur Verbesserung der Langzeit-Compliance der HRT.

GEWEBESPEZIFITÄT VON TIBOLON IM ENDOMETRIUM

Die Einnahme von Tibolon führt zu einer raschen Resorption und Metabolisation. Dabei entstehen im wesentlichen drei Metaboliten, die sich durch ein unterschiedliches hormonelles Wirkungsprofil unterscheiden: α - und β -Hydroxymetaboliten weisen eine Oestrogenrezeptoraffinität auf, während das Delta-4-Isomer lediglich an die Androgen- und Gestagenrezeptoren bindet (Abbildung 1) [2]. An Endometriumzellkulturen konnte gezeigt werden, dass die beiden α - und β -Metaboliten, nicht aber das Delta-4-Isomer, zu einer Stimulation sowohl der proliferativen als auch der sekretorischen Endometriumzellen führen. Mittels Chromatographie konnte nachgewiesen werden, dass sich im humanen Endometriumgewebe lediglich das Δ^4 -Isomer anreichert und somit keine Stimulation

Abbildung 1: Strukturformeln von Tibolon und seinen Metaboliten

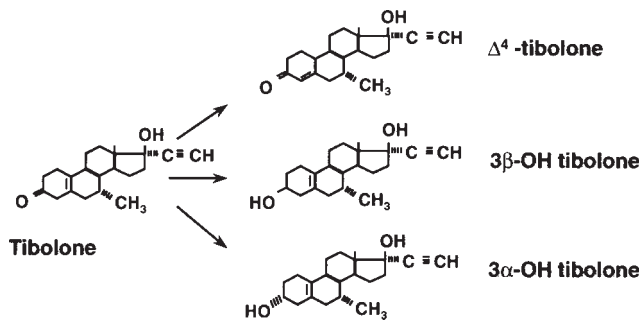
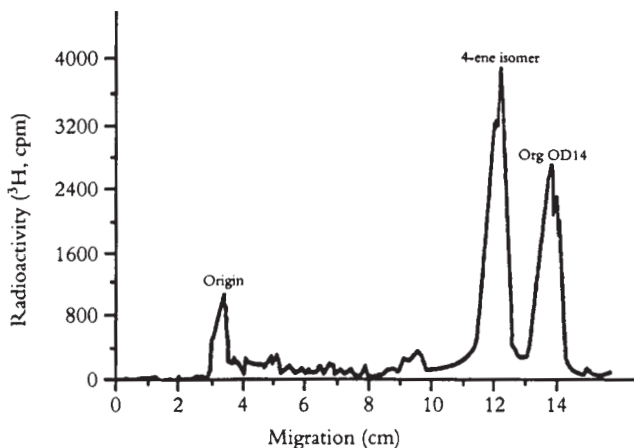


Abbildung 2: Chromatographischer Metabolitennachweis im Endometrium (nach Tang et al. [3])



der Oestrogenrezeptoren stattfindet (Abbildung 2) [3]. Zudem wird Tibolon durch die im Endometrium vorkommende 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenaseisomerase in Δ^4 -Isomer umgewandelt [2].

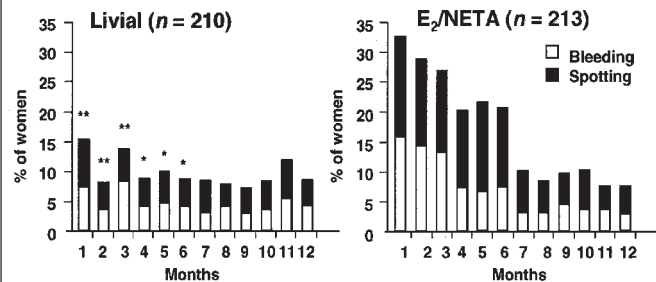
KLINISCHE EFFEKTE VON TIBOLON AM ENDOMETRIUM

Die Ergebnisse der biochemischen Studien wurden auch mittels klinischer Studien belegt. So zeigten Hammar et al. in einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen Livial® und Kliogest® (Oestradiolvalerat und Nor-

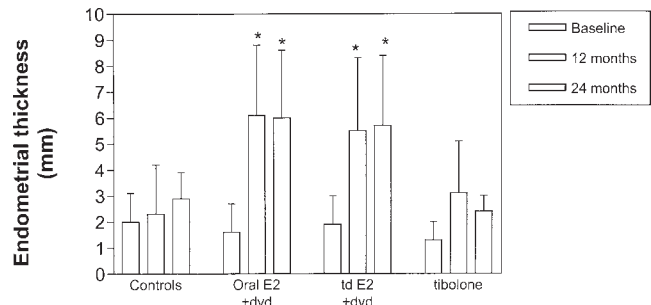
ethisteronazetat), dass Blutungsstörungen unter der kombinierten Oestrogen-Gestagen-Substitution signifikant häufiger auftraten als unter Tibolon und wesentlich mehr Therapieabbrüche zur Folge hatten (Abbildung 3) [4].

In einer eigenen randomisierten Studie konnten wir nachweisen, dass unter Tibolon keine Stimulation des Endometriums auftritt. Sowohl in den histopathologischen Ergebnissen der Endometriumbiopsien als auch in der vaginosonographisch ermittelten Endometriumdicke (Abb. 4) waren keine Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe nachweisbar [5].

Abbildung 3: Vergleich der monatlichen Blutungs- und Spotting-Raten unter Livial respektive Kliogest (nach Hammar et al. [4])



E₂/NETA, 17 β -oestradiol (2 mg/day)/norethisterone acetate (1 mg/day)
* $p < 0.01$; ** $p < 0.001$ between groups

Abbildung 4: Vaginosonografisch ermittelte Endometriumdicke unter Tibolon, peroralem oder transdermale 17 β -Oestradiol in zyklisch-sequentieller Kombination mit Dydrogesteron im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (nach Hänggi et al. [5])

Obwohl Tibolon keine Endometriumstimulation bewirkt, können trotz Tibolon-Einnahme vaginale Blutungen auftreten. Ginsburg et al. und Rymer et al. haben gezeigt, dass diejenigen Frauen, die unter Tibolon bluten, in der Regel jünger sind, einen kürzeren zeitlichen Abstand zur Menopause aufweisen (endogener, klinisch relevanter Anstieg des Oestrogenspiegels) und vorgängig häufiger Oestrogenpräparate eingenommen haben [6, 7]. Insgesamt sind die Blutungsinzidenzen mit ca. 8–10 % im ersten Jahr der Behandlung unter Tibolon nicht höher als bei nicht-behandelten Frauen. Um eine noch höhere Rate der Blutungs-

freiheit zu erzielen, wird empfohlen, Tibolon erst zwei Jahre nach Eintritt der Menopause zu verabreichen.

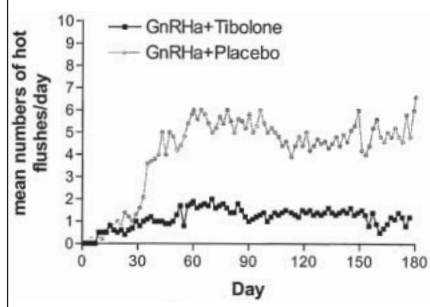
Sollten allerdings unter Tibolon Blutungen auftreten, so ist deren Abklärung mittels sonographischer Endometriumdicke-Messung, Endometriumbiopsie oder, als goldener Standard, mittels Hysteroskopie und gezielter Biopsie nach denselben Grundsätzen wie bei jeder anderen Substitution durchzuführen. Bei Endometriumdicken unter 5 mm (doppelte Dicke gemessen) erübrigt sich eine Biopsie, da mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keine Pathologie vorliegt [8].

Eine interessante Indikation bietet sich für das Tibolon in der Behandlung der Endometriose dar [9]. Als „Add back“-Therapie zusammen mit GnRH-Analoga senkt Tibolon die Nebenwirkungen, die dem klimakterischen Syndrom entsprechen, ohne einen ungünstigen stimulatorischen Effekt auf die Endometrioseherde auszuüben (Abbildung 5).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Tibolon, ein synthetisches Steroid, zeichnet sich durch eine effiziente Wirksamkeit in der Behandlung klimakterischer Beschwerden, insbesondere auch der Stimmungsschwankungen und des Libidoverlustes, aus. Die Wirksamkeit in der Osteoporoseprophylaxe wie auch bei der etablierten Osteoporose darf als gesichert angenommen werden [10]. Die Einflüsse auf die Surrogatmarker des kardiovaskulären Risikos gelten insgesamt als günstig [11].

Abbildung 5: Effekt der Tibolon „Add back“-Therapie auf die Hitzewallungen bei GnRHa-Behandlung der Endometriose (nach Lindsay et al. [9])



Zudem liegen erfolgsversprechende präklinische Daten vor, die auf einen günstigen Einfluss auf die Entwicklung eines Mammakarzinoms schliessen lassen.

Als wichtiger Zusatzaspekt gilt die fehlende Stimulation des Endometriums unter Tibolon. Die dadurch weitgehend erreichte Blutungsfreiheit führt zu einer wesentlichen Verbesserung der Akzeptanz der HRT und hilft damit, die Langzeit-Therapieziele der HRT, nämlich Prophylaxe der Osteoporose und Senkung des kardiovaskulären Risikos, zu erreichen.

Literatur:

1. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
2. Markiewicz L, Gurbide E. In vivo evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestogenic effects of a steroidal drug (ORG OD 14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 535–42.
3. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurbide E. Human endometrial 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestogenic activity ratios of a

steroidal drug (ORG OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 345–51.

4. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised study comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 904–11.

5. Hänggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, Birkhäuser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas* 1997; 27: 133–43.

6. Ginsburg J, Prelevic GM. Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. *Maturitas* 1996; 24: 107–10.

7. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Gynaecol Obstet* 1994; 101: 53–66.

8. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488–94.

9. Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ, Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996; 65: 342–8.

10. Lippuner K, Haenggi W, Birkhäuser MH, Casez JP, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806–12.

11. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH. 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.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Willy Hänggi
Universitätsspital Bern,
Frauenklinik
CH-3012 Bern, Schanzeneckstr. 1
E-mail: willy.haenggi@insel.ch

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