

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

COELINGH BENNINK HJT

Gewebespezifische Wirkungsweise von Livial

Journal für Menopause 1999; 6 (Sonderheft 3) (Ausgabe für Schweiz), 12-16

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



GEWEBESPEZIFISCHE WIRKUNGSWEISE VON LIVIAL

Résumé

L'objectif d'une hormonothérapie substitutive (HRT) est d'atteindre une fidélité thérapeutique durable ainsi qu'une absence d'interruption de thérapie en raison d'effets secondaires. L'activité histospécifique de

Livial permet en effet de limiter les effets secondaires. L'action positive de Livial sur les troubles climériques et sur le métabolisme osseux, ainsi que le manque de stimulation des tissus mammaires et de l'endomètre sont exposés en détails, avec des données y relatives.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ziele einer individuellen Hormonersatztherapie (HRT) sind eine über lange Zeit andauernde Therapietreue und möglichst wenig Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen. Aufgrund der gewebespezifischen Wirkung von Livial können Nebenwirkungen gering gehalten werden. Die positiven Wirkungen von Livial auf klimakterische Beschwerden, auf den Knochenstoffwechsel sowie die fehlende Stimulation von Brustgewebe und Endometrium werden im einzelnen besprochen und entsprechende Daten vorgestellt.

EINLEITUNG

Livial (generischer Name: Tibolone, Code: OD14) wurde in über 50 Staaten zugelassen, in den letzten 10 Jahren in Ländern wie Grossbritannien, Dänemark und den Niederlanden. Obwohl es bereits vor längerem synthetisiert wurde, konnten in den letzten Jahren viele neue Informationen über Wirkungsmechanismus und klinische Effekte gesammelt werden, über die nachfolgend berichtet wird.

DER METABOLISMUS VON LIVIAL

Die spezifische Aktivität von Livial kann durch seine 3 Haupt-Metaboliten erklärt werden (Abb. 1) [1]: der Δ^4 -Metabolit, der zwar gestagene und androgene, aber keine östrogenen Eigenschaften hat, der 3α -Hydroxy- und der 3β -Hydroxy-Metabolit, die beide östrogene Aktivitäten aufweisen. Daher kann Livial drei Rezeptoren aktivieren bzw. sich daran binden: die Oestrogen-, Gestagen- und Androgenrezeptoren. Die beiden Hydroxy-Metaboliten binden nur an Oestrogenrezeptoren, der Δ^4 -Metabolit nur an Gestagen- und Androgenrezeptoren. Dieser multiple Bindungsmechanismus ist – zusammen mit einem gewebespezifischen Metabolismus – die Erklärung für das, was

wir nun als „gewebespezifische Effekte“ von Livial kennen. Er erklärt auch, weshalb Livial kein SERM ist, der nur an den Oestrogenrezeptor bindet. Bisherige Studien zeigen, dass möglicherweise die beiden Hydroxy-Metaboliten an beide Oestrogenrezeptoren binden, bevorzugt an den α -Oestrogenrezeptor und in geringerem Ausmass an den β -Oestrogenrezeptor.

LIVIAL UND KLIMAKTERISCHE BESCHWERDEN

Die Wirkung von Livial auf typische klimakterische Beschwerden, wie z. B. Hitzewallungen und Schwitzen, ist der von Oestrogen ähnlich und wird durch eine Menge von Daten nachgewiesen. Ebenso konnte eine Wirkung auf Depressionen in rezenten Studien gezeigt werden. Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse einer Cross over-Studie von 1987 [2], in der die Wirkung von Livial bei Depressionen mit Placebo verglichen wurde.

In Abbildung 3 sind Daten zu urogenitalen Symptomen von Patientinnen aus dem Guy's Hospital in London zusammengefasst

Abbildung 1: Metabolische Umwandlung von Livial® [1]

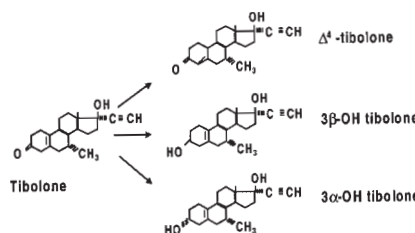
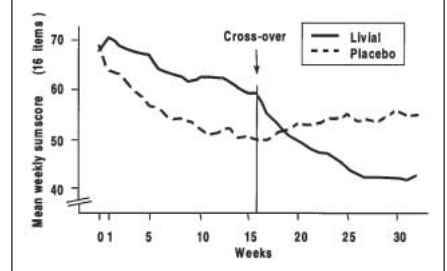


Abbildung 2: Livial® vs. Placebo bei Depressionen [2]



[3]. Diese Studie lief 10 Jahre, ein Beweis für eine erstaunliche Compliance, die durch ein engmaschiges Follow-up und eine gute Beratung erreicht werden kann. Die hier dargestellten 2-Jahres-Daten zeigen eine signifikante Abnahme der vaginalen Trockenheit unter Behandlung mit Livial, was den östrogenen Effekt des Medikamentes reflektiert. Ebenso wird in dieser Studie gezeigt, dass Libido und sexuelle Aktivität in der Livial-Gruppe signifikant ansteigen, was wiederum den androgenen Effekt von Livial darstellt.

LIVIAL UND HERZ-KREISLAUF-BEEINFLUSSUNG

Im Gegensatz zur herkömmlichen Hormonsubstitution oder zu SERMs hat Livial keinen signifikanten Einfluß auf pro- und antikoagulatorische Parameter. Livial führt aber zu einem deutlichen Anstieg der fibrinolytischen und einem Abfall der antifibrinolytischen Aktivität, woraus eine Verschiebung hin zu erhöhter fibrinolytischer Aktivität unter Tibolon resultiert – eine Verände-

Tabelle 1: Livial und kardiovaskuläre Ereignisse

	Plazebo/ keine Behandlung (n = 773)	Livial (alle Dosierungen) (n = 2211)	Livial 2,5 mg (n = 1295)
Ereignisse	15	25	14
		RR (95%-CI)	RR (95%-CI)
Venöse Ereignisse	1,0	0,35 (0,12–0,99)	0,17 (0,036–0,82)
Arterielle Ereignisse	1,0	0,79 (0,34–1,80)	0,89 (0,37–2,18)
Ereignisse insgesamt	1,0	0,58 (0,31–1,10)	0,56 (0,27–1,15)

rung, die als günstig betrachtet wird. Diese Befunde spiegeln sich in dem geringen relativen Risiko venöser Ereignisse wider, das in den kombinierten Phase II/III-Studien ermittelt wurde (Tabelle 1).

Legt man die heute bekannten Vorstellungen über kardiovaskuläre Risikofaktoren zugrunde, so muß die Wirkung von Livial auf die meisten Parameter des Lipidstoffwechsels (z. B. Triglyzeride und Lp(a)) und der Hämostase als günstig angesehen werden; eine Ausnahme bildet der Abfall des HDL-Cholesterins, der als potentiell ungünstig gilt. Bisher steht allerdings der Beweis dafür aus, daß dies auch für eine pharmakologisch induzierte Senkung

des HDL-Cholesterins zutrifft. Die Wirkungen von Livial auf die arterielle Gefäßwand können im übrigen als positiv gewertet werden.

LIVIAL UND KNOCHENSTOFFWECHSEL

In der frühen Entwicklungsphase von Livial, in den 80er Jahren, konnte ein Effekt von Livial auf den Knochen festgestellt werden. Seit damals gibt es viele neue Daten zum Knochenstoffwechsel, darunter auch die in Abbildung 4 dargestellte Studie [4]. Die Arbeitsgruppe um Christiansen in Kopenhagen, Dänemark, unter-

Abbildung 3: Livial® und urogenitale Atrophie [3]; Livial-Gruppe: n = 46; Kontrollgruppe: n = 45; ** p < 0,001

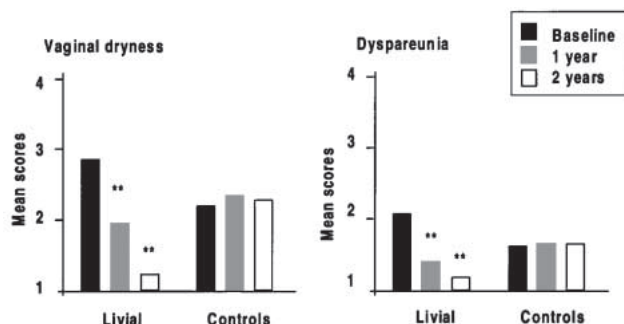
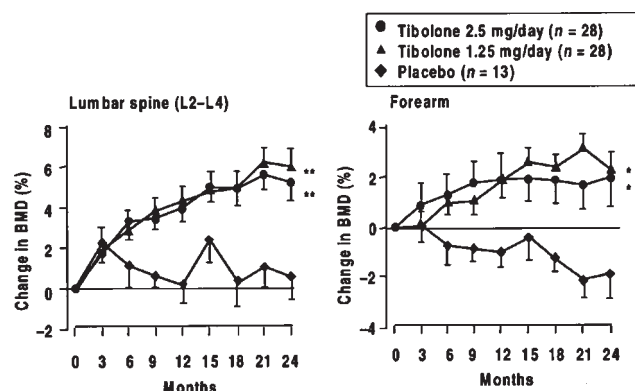


Abbildung 4: Livial® bei spätpostmenopausalen Frauen [4]; ** p < 0,001 vs. Studienbeginn; * p < 0,01 vs. Studienbeginn



suchte Frauen im Alter von 60 bis 75 Jahren in einer 2-Jahres-Studie, wobei die Knochenmasse alle 3 Monate gemessen wurde. In Abbildung 4 sind Daten zur Wirbelsäule dargestellt, es wurden jedoch alle relevanten Orte des Skelettes sowie die wichtigsten biochemischen Knochenstoffwechselparameter untersucht. Bei diesen älteren Frauen erkennt man die positiven Effekte von zwei verschiedenen Dosen Livial (2,5 und 1,25 mg) verglichen mit Placebo.

Ähnliche Daten liegen für früh-postmenopausale Frauen vor: Zum Beispiel zeigt eine 2-Jahres-Studie aus Rotterdam, Niederlande, den erwarteten Knochenmasseverlust bei der unbehandelten Kontrollgruppe sowie eine erwartete Knochendichtezunahme und Stabilisierung in der Livial-Gruppe. Auch die bereits erwähnte 10jährige Studie des Guy's Hospitals in London [3] zeigte, dass die Knochenmassezunahme so lange anhält, wie die Patientin Livial einnimmt. Dies ist ähnlich den Ergebnissen mit Oestrogenen.

Die Vergleichbarkeit von Livial mit Oestrogenen in der Wirkung auf den Knochen wurde bereits in mehreren Studien demonstriert. Zum Beispiel ist aus Abbildung 5 ersichtlich, dass die Wirkung von Livial auf den postmenopausalen Knochenverlust absolut vergleichbar mit jener von Oestradiol ist [5]. Generell sieht man, dass Livial sowohl in früh- als auch in älteren postmenopausalen Frauen einen weiteren Knochenverlust verhindert und die Knochenmasse vergleichbar mit Oestrogenen ansteigt.

LIVIAL UND DIE BRUST

Die Wirkung von Livial auf das Brustgewebe ist nicht weniger erfolgversprechend. Wir führten eine Serie von *In-vitro*-Experimenten mit Brustkrebs-Zelllinien in Zusammenarbeit mit verschiedenen Arbeitsgruppen ausserhalb des Unternehmens durch, und es liegen viele sehr interessante klinische Beobachtungen vor. Natürlich stellt sich für uns die grosse Frage, wie diese Ergebnisse in

Relation zum aktuellen Brustkrebsrisiko stehen, doch können wir diese derzeit noch nicht beantworten. Eine sehr interessante Beobachtung (Abb. 6) ist jene, dass es anscheinend keinen Anstieg der mammographischen Dichte bei Frauen gibt, die Livial verwenden, ganz im Gegensatz zu Oestrogen [6]. Zusätzlich fanden wir eine signifikant niedrigere Inzidenz an Brustspannen und -schmerzen bei Livial-Anwenderinnen verglichen mit Frauen mit konventioneller HRT. Dies sind wichtige Beobachtungen, da Brustschmerzen ein Grund dafür sind, dass Frauen eine konventionelle HRT nicht fortführen.

Abbildung 6 zeigt – wie bereits erwähnt – eine 1-Jahres-Studie, die die Veränderungen der mammographisch gemessenen Dichte bei verschiedenen HRT-Regimen demonstriert und diese mit unbehandelten Frauen vergleicht. In der Oestrogen-Gruppe hatten 50–70 % der Frauen eine erhöhte Dichte; in den Oestrogen-Gestagen-Gruppen ist diese Zahl geringer, aber immer noch signifikant höher als bei den un-

Abbildung 5: Livial® vs. konventionelle HRT [5]; * $p < 0,001$ vs. Kontrollgruppe

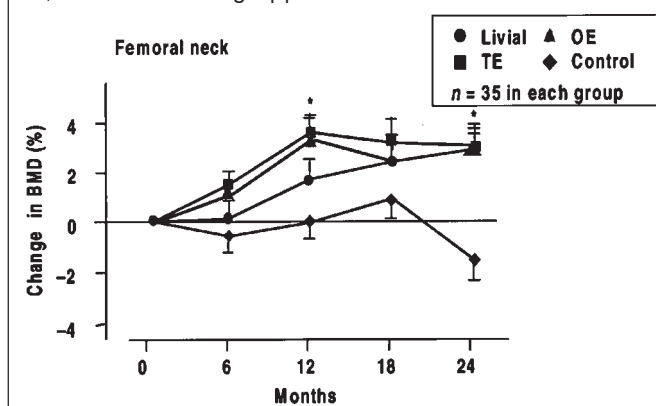
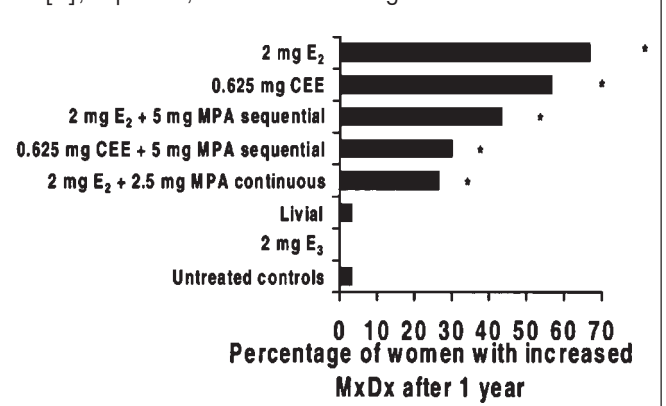


Abbildung 6: Effekt von HRT auf mammographische Dichte [6]; * $p < 0,05$ vs. Studienbeginn



behandelten Kontrollen. Bei Frauen, die Livial oder Ovestin (ein schwaches Oestrogen zur lokalen Behandlung urogenitaler Atrophie) anwendeten, fand sich kein Unterschied der Brustdichte gegenüber unbehandelten Kontrollen. Livial scheint keinen Effekt auf die Brustdichte zu haben, was die Mammographie erleichtert.

Wie bereits erwähnt, wurde die Wirkung von Livial auf die Tumorkaktivität in verschiedenen Modellen untersucht. *In-vitro*-Tumorzellen zeigten zum Beispiel eine sehr niedrige östrogene Aktivität und Inhibition der E2-Tätigkeit. Wir haben auch *In-vitro*-Studien mit Primärzellen durchgeführt, die eine Inhibition der Proliferation und eine Stimulation der Apoptose ergaben. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass Livial die Transformation von Oestrone-sulfatase zu Oestron und Oestradiol inhibiert, so dass in der Brust niedrigere Oestradiolspiegel auftreten. Abbildung 7 stellt Experimente in therapeutischen DMBA-Ratten-Modellen dar [7]: Nach Induktion des Tumors wurde entweder Livial oder Tamoxifen oder beides oder Plazebo appliziert. In den Plazebo-Gruppen ergab sich

Tabelle 2: Livial®: Klinische Ergebnisse über 8 Jahre [8]

Anzahl behandelter Frauen	434
Vaginale Blutungen	52 (12 %)
– Davon mit dzt. Oestrogeneinnahme	17
Diagnose bei Frauen mit Blutungen (n = 47)	
– Erhöhtes Endometrium	3
– Polyp/Fibroid	18
– Karzinom	2
– Hyperplasie	2
– Ohne Veränderungen	24

ein Ansteigen der Tumormasse; hingegen inhibierten Livial oder Tamoxifen ein weiteres Tumorstwachstum. Aus diesen präklinischen Ergebnissen kann in Kombination mit klinischen Daten klar geschlossen werden, dass Livial im Brustgewebe nicht als Oestrogen wirkt.

LIVIAL UND BLUTUNGEN/ ENDOMETRIUM

Ein weiteres klinisches Symptom stellen Blutungen und das Endometrium dar. Die wichtigste Aussage ist, dass es unter Livial nur minimal zu Blutungen kommt, viel weniger als mit Oestrogenen,

und dass diese hauptsächlich auf die ersten drei Monate der Einnahme beschränkt sind. Wir raten, eine Livial-Therapie erst ein Jahr nach der Menopause zu beginnen, um die Inzidenz unerwünschter Blutungen zu reduzieren. Wenn man früher damit beginnt, können Blutungen aufgrund von restlichem endogenem Oestrogen auftreten. Aus Tabelle 2 sind mögliche Blutungsursachen ersichtlich, auch wenn die Behandlung mit Livial ein Jahr nach der Menopause begonnen wird. Diese Zahlen stammen von Jean Ginsburg, Royal Free Hospital, London, und berichten über 300 Frauen unter Livial-Behandlung [8]. Vaginale Blutungen traten in 12,7 % hauptsächlich in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf und waren auch später kaum zunehmend.

Ähnliche Ergebnisse brachte eine einjährige vergleichende Studie von Livial und einer kontinuierlich-kombinierten Gabe von E2/NETA (Abb. 8) [9]. Jedoch zeigte sich, dass in den ersten 6 Behandlungsmonaten signifikant weniger Blutungen auftraten als mit dem kontinuierlich-kombinierten Präparat. Dies könnte zeigen, dass

Abbildung 7: Therapeutische Wirkung von Tibolon und/oder Tamoxifen auf Brustkrebs bei Ratten [7]; * $p < 0,05$

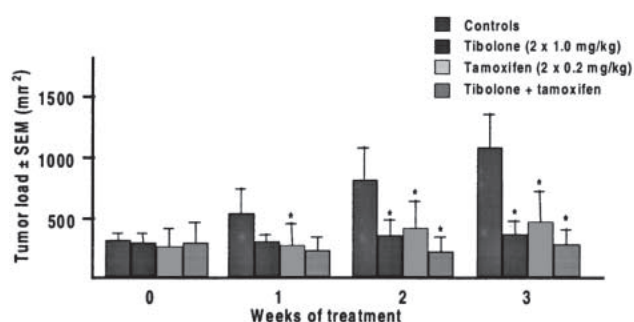
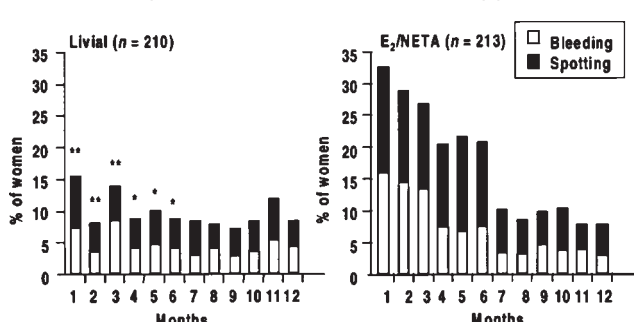


Abbildung 8: Livial®: Blutungsraten (vs. E2/NETA) [9]; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ zwischen den Gruppen



Livial einen signifikant geringeren Effekt auf das Endometrium hat und daher signifikant geringere Blutungen hervorruft, was wiederum einen positiven Effekt auf die Compliance hat, wie die Studie ebenfalls demonstrieren konnte. Die Therapietreue mit Livial war besser als mit dem kontinuierlich-kombinierten Präparat, und die „Drop-out“-Rate war mit E2/NETA signifikant höher.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wieso haben Frauen, die Livial einnehmen, ein atrophisches Endometrium? Wieso wirkt ein Präparat, das östrogene Effekte auf den Knochen hat und klimakterische Beschwerden wie ein Oestrogen behandelt, nicht wie ein Oestrogen auf das Endometrium? Die Antwort ist natürlich der gewebespezifische Effekt von Livial. Im Endometrium wird Livial vom Enzym 3-Beta-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase/Isomerase selektiv in den gestagenen Δ^4 -Metaboliten umgewandelt, der keine östrogene Aktivität aufweist. Daher ist die Wirkung von Livial im Endometrium nicht östrogen, sondern progestagen, ein enzymatischer gewebespezifischer Effekt.

Die Gewebespezifität ist natürlich ein wichtiges Ziel bei der Therapietreue und beim Vermeiden der Nichteinnahme aufgrund von Nebenwirkungen. Die Therapietreue ist nun das wichtigste Problem der HRT. So ist es unsere Aufgabe, Hormonpräparate zu entwickeln, die auch in der Langzeiteinnahme akzeptabel sind, damit die positiven Effekte von postmenopausalem Oestrogen ohne vorzeitigen Abbruch der Therapie spürbar werden. Gewebespezifität der Menopause-Therapie ist gerade deswegen so wichtig, da es die positiven Effekte der Oestrogene – auf die Knochenmasse, auf die klimakterischen Symptome, Libido, Depressionen und auch auf das kardiovaskuläre System – ohne stimulierenden Effekt auf Brustgewebe und Endometrium zulässt. Dies scheint der richtige Weg zu sein, um die ideale Hormontherapie für postmenopausale Frauen zu entwickeln.

Literatur:

1. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumors. *Gynaecol Endocrinol* 1997; Suppl 1: G3–8.
2. Tax L, et al. Clinical profile of Org OD14. *Maturitas* 1987; Suppl 1: 3–13.

3. Rymer J, et al. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 18: 127–33.
4. Bjarnason NH, et al. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 1996; 81: 2419–22.
5. Lippuner K, et al. 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.
6. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammary radiographic density (Mx Dx) changes with different HRTs regimens in climacteric women. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1997; 76 (Suppl 176): P 48.8 (abstr).
7. Kloosterboer HJ, et al. Effects of progestagens and Org OD 14 in *in vitro* and *in vivo* tumor models. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1994; 49: 311–8.
8. Ginsburg J, et al. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71–8.
9. Hammar M, et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904–11.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Herjan J. T.
Coelingh-Bennink
NV Organon PMC, KA 2141
NL-5340 BH Oss, Postbus 20

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