

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HÄNGGI W

Schweizer Erfahrungen mit Livial®; basierend auf einer randomisierten Vergleichsstudie versus konventioneller HRT

Journal für Menopause 1999; 6 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Schweiz), 27-30

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



SCHWEIZER ERFAHRUNGEN MIT LIVIAL® BASIEREND AUF EINER RANDOMISIERTEN VERGLEICHSTUDIE VERSUS KONVENTIONELLER HRT

ERFAHRUNGEN
MIT LIVIAL®:
VERGLEICH-
STUDIE
VERSUS HRT

EINLEITUNG

Die Senkung der kardiovaskulären Mortalität und die Prävention der Osteoporose stellen die Langzeittherapieziele der postmenopausalen Östrogensubstitution dar. Entscheidend zur Erreichung dieser Therapieziele ist dabei die gute Akzeptanz, die geringe Behaftung mit Nebenwirkungen und die einfache Einnahmeart der zur Anwendung kommenden Substanzen. Insbesondere die Gestagene, die bei nicht-hysterektomierten Frauen zur Vermeidung der Entstehung von Endometriumhyperplasien und Karzinomen unabdingbar sind, sind je nach Typus mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Zudem können vor allem die partiell androgen wirksamen Gestagene den günstigen Einfluß der Östrogene auf das Lipidprofil und deren direkten Einfluß auf das Gefäßsystem neutralisieren.

In der im folgenden präsentierten Studie haben wir an der Universitäts-Frauenklinik Bern Tibolon (2,5 mg/die kontinuierlich) gegenüber oralem (2 mg/die kontinuierlich) und transdermale 17- β -Östradiol (50 μ g/die kontinuierlich als Matrix-Patch) in zyklisch-sequentieller Kombination mit Dydrogesteron (10 mg während 14 Tagen pro 28 Tage) in randomisierter Weise verglichen.

Tibolone (Livial®, Organon AG/Pfäffikon) ist ein synthetisches Steroid mit partieller Östrogen-, Gestagen- und Androgen-Wirkung, das den Vorteil aufweist, das Endometrium nicht zu stimulieren. Das 17- β -Östradiol stellt

das physiologisch wichtigste natürliche Östrogen dar. Dydrogesteron (Duphaston®, Solvay Pharma AG/Bern) ist ein C₂₁-Retrosteroid, dessen chemische Struktur mit dem natürlichen Progesteron nahe verwandt ist und das keine periphere androgene Partialwirkung aufweist. Die Kombination von mikronisiertem 17- β -Östradiol und Dydrogesteron ist inzwischen auch als Femoston® (Solvay Pharma AG/Bern) im Handel, das transdermale Östradiol in Form eines Matrixpflasters existiert als System® (Janssen-Cilag AG/Baar).

PATIENTINNEN UND METHODEN

Insgesamt wurden 105 gesunde früh-postmenopausale Frauen randomisiert in die drei Behandlungsgruppen (je 35 Frauen) eingeteilt. Das Durchschnittsalter betrug $52,0 \pm 3,3$ Jahre, die Menopausedauer im Median 3 Jahre und der Body-Mass-Index $24,9 \pm 3,8$. Der Anteil der Raucherinnen betrug 20 %, 39 % der Frauen wiesen eine Hysterektomie auf, und 31 % hatten bereits früher eine postmenopausale Hormonsubstitution durchgeführt.

Eine vierte, in den allgemeinen Daten vergleichbare Patientinnengruppe (n = 35), die eine angebotene Substitution nicht durchführen wollte, diente als Kontrollgruppe.

Bei allen Frauen erfolgte eine eingehende Untersuchung mit Erhebung der Beschwerden nach modifiziertem Kupperman-Score, Messung des arteriellen Blutdruckes, Erfassung des Körperge-

wichtes sowie die Analyse der Serumlipide und -lipoproteine vor Studienbeginn sowie nach 6 ± 1 , 12 ± 1 und nach 24 ± 1 Monaten. Die venöse Blutentnahme erfolgte nüchtern am Morgen. Bei den mit Östradiol-Dydrogesteron behandelten Frauen erfolgten die Blutentnahmen innerhalb der Tage 12–14 der kombinierten Medikamenteneinnahme.

In einer Anzahl vorhandener Rest-Serumproben wurde das Endothelin bestimmt.

Die Untersuchung der peripheren Mikrozirkulation erfolgte mit der Methode der Video-Kapillaroskopie am Fingernagelfalz. Der Beobachtungszeitraum für die Mikrozirkulationsstudie betrug 12 Monate.

Mit der dualen Röntgenstrahl-Absorptiometrie (DXA) wurde der Knochenmineralgehalt im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS 2–4) und des Schenkelhalses vor Therapiebeginn sowie in 6monatlichen Abständen für eine Gesamtdauer von 24 Monaten gemessen. Der Einsatz eines Ganzkörper-Densitometers (Hologic® QDR1000W, Waltham, Massachusetts, USA) erlaubte zudem die Bestimmung des Ganzkörper-Mineralgehaltes sowie die Messung der Kompartimente der Weichteilmasse und des Fettgewebes.

Vor Therapiebeginn, nach 12 ± 1 und 24 ± 1 Monaten erfolgten die vaginosonographische Messung der Endometriumdicke sowie die Entnahme einer Endometriumsbiopsie mittels Pipelle de Cornier.

RESULTATE

Vorzeitiger Studienabbruch

Innerhalb der zwei Jahre brachen 24 Frauen (17,1 %) die Studie vorzeitig ab (Kontrolle 5, orale HRT 7, transdermale HRT 7, Tibolone 5). Den Hauptgrund zum Studienabbruch stellten dabei unregelmäßig auftretende Blutungen dar (orale und transdermale HRT je 3, Tibolon 1) sowie administrative Gründe (5) respektive Aufnahme einer HRT bei den Kontrollpatientinnen dar (4).

Drei Patientinnen klagten über eine exzessive Gewichtszunahme (orale HRT 1, transdermale HRT 2), bei keiner dieser Frauen überstieg die objektivierte Gewichtszunahme innerhalb des ersten Jahres 2,5 kg.

Klimakterische Beschwerden

Alle drei Substitutionsschemata zeigten eine rasche und effiziente Linderung der klimakterischen Beschwerden, sowohl im Gesamt-Kupperman-Score als auch in den einzelnen Parametern, in vergleichbarem Ausmaß. Arterieller und systolischer Blutdruck sowie die Herzfrequenz zeigten bei keiner der drei Substitutionsarten einen signifikanten adversen Einfluß während der zwei Jahre.

Trotz der androgenen Partialwirkung des Tibolons, wurden keine diesbezüglichen Nebenwirkungen, wie Hirsutismus oder Akne, beobachtet. Zwei der Probandinnen unter Tibolone sind

semiprofessionelle Sängerinnen und nehmen diese Substanz seit mehr als 8 Jahren ein, ohne daß sie eine Veränderung ihrer Stimmlage beobachtet hätten.

Serumlipide und -lipoproteine

Oral verabreichtes und – zu einem wesentlich geringeren Grad – auch transdermal verabreichtes Östradiol in zyklisch-sequentieller Kombination mit Dydrogesteron zeigten einen protektiven Einfluß auf die klassischen Lipidparameter (Zunahme des HDL, Abnahme des LDL), die als etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten.

Unter Tibolon hingegen kam es in unserer Studie zu einem Abfall des HDL von 26,8 % gegenüber den Ausgangswerten. Zu betonen ist jedoch, daß bei keiner der untersuchten Frauen ein HDL-Spiegel unterhalb der Labornorm gemessen wurde. Dieser theoretische Nachteil des Tibolons dürfte aber durch den fehlenden Triglyzeridanstieg im

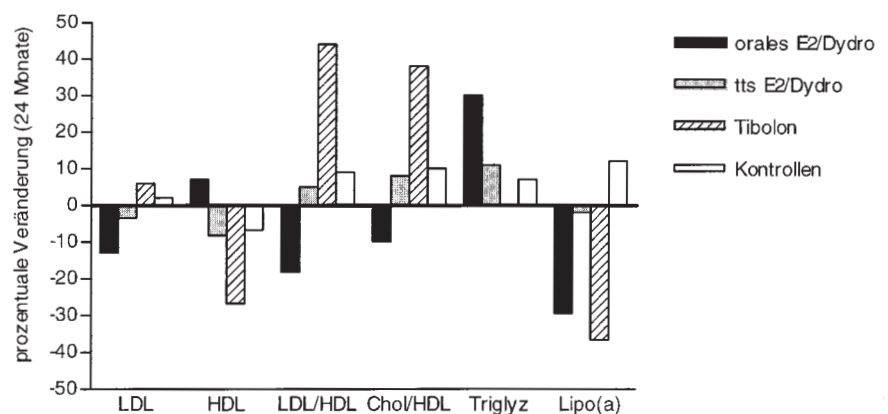
Vergleich zum peroralen Östrogen und durch den Abfall des Lp(a) weitgehend neutralisiert werden.

Tibolon in einer täglichen peroralen Dosis von 2,5 mg war die erste „komplette“ Form der postmenopausalen Hormonsubstitution, bei der eine signifikante Senkung des Lipoprotein(a) von 36,6 % nachgewiesen werden konnte. Die wichtigsten Einflüsse der drei verschiedenen HRT-Regimes auf die Lipide und Lipoproteine sind in Abbildung 1 dargestellt.

Die Messung der Antithrombin-Faktor III-Aktivität sowie des Fibrinogens zeigte bei allen drei Therapieschemata gleichsinnige, nichtsignifikante Veränderungen.

In einer Nachbestimmung des Serumendothelins, dem wichtigsten Vasokonstriktor im menschlichen Körper, konnte bei allen drei Regimen eine Senkung der Spiegel um rund 30 % gegenüber den Ausgangswerten nachge-

Abbildung 1: Prozentuale Veränderung der wichtigsten Lipid-Parameter nach 24 Monaten Therapie gegenüber den Ausgangswerten. „Atherogene Indizes“ LDL/HDL-Ratio, Gesamt-Cholesterin/HDL



wiesen werden, während in der Kontrollgruppe ein Anstieg um rund 40 % beobachtet wurde. In Analogie zu andern Risikoparametern darf dieser Befund bezüglich kardiovaskuläres Risiko als günstig betrachtet werden.

Periphere Mikrozirkulation

Die morphologischen Parameter der Kapillaroskopie wurden weder durch den Eintritt der Menopause noch durch die Hormonsubstitution beeinflusst. Bei postmenopausalen Frauen konnten wir jedoch in einer früheren Untersuchung einen gegenüber prämenopausalen Frauen signifikant verminderten kapillären Blutfluß nachweisen.

Die Substitutionsbehandlung führte nach 6 und nach 12 Monaten zu einer Steigerung des kapillären Blutflusses in der Größenordnung von 20 % bis 30 % gegenüber den Ausgangswerten (Abbildung 2). Dieser Effekt war vom Substitutionstyp unabhängig, was für einen östrogenähnlichen Effekt des Tibolons auf das periphere Kreislaufsystem spricht.

Knochenmineraldichte

Während der Beobachtungsdauer von zwei Jahren zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe für alle drei Behandlungsschemata eine Erhaltung oder gar Steigerung der Knochenmineraldichte an allen gemessenen Orten. Die drei Behandlungsschemata unterschieden sich dabei statistisch nicht voneinander (Abbildung 3). Auch bei der Messung des Ganzkörper-Knochenmineralgehaltes sowie bei der Unter- teilung in appendikuläres Skelett

Abbildung 2: Prozentuale Veränderung des standardisierten peripheren kapillären Blutflusses unter Hormonsubstitution und in den Kontrollpatientinnen

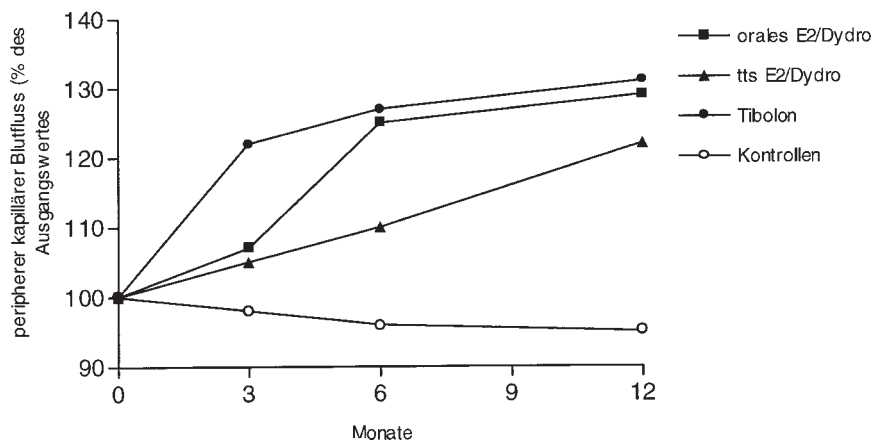
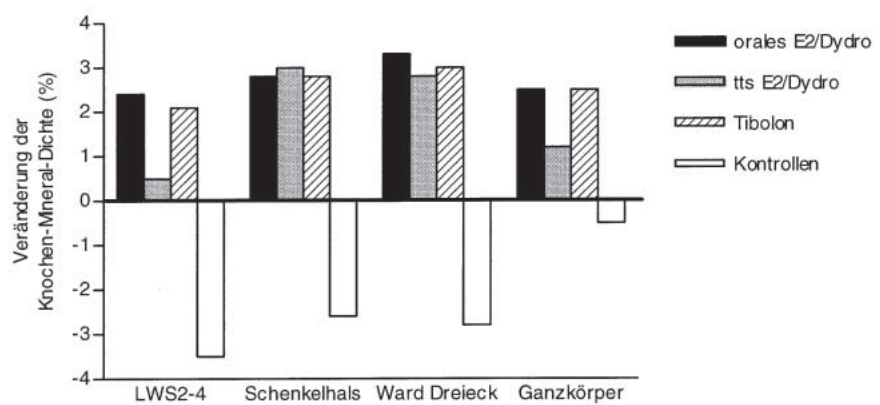


Abbildung 3: Prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte an verschiedenen Meßorten (DXA-Methode) nach 24 Monaten Therapie



(vorwiegend kortikaler Knochen) und axiales Skelett (vorwiegend trabekulärer Knochen) zeigte sich das gleiche Bild: Konservierung der Knochenmineraldichte unter Substitution, unabhängig vom Typ, Abnahme in der Kontrollgruppe.

Unterstrichen wird diese Tatsache noch dadurch, daß in der Kontrollgruppe drei Frauen mit einem Knochenmineralverlust

von mehr als 6 % innerhalb der ersten 12 Monate einer HRT zugeführt und damit von der Studie und deren Analyse ausgeschlossen werden mußten.

Inzwischen wurde mittels Untersuchungen mit Antihormonen bei der Ratte die Wirkung des Tibolons auf den Knochen eindeutig als „östrogenanalog“ nachgewiesen.

Zusammensetzung der Körperkompartimente („Body composition“)

Die Postmenopause ist mit einer Zunahme der Gesamtkörper-Fettmasse verbunden. Orales Östradiol und Tibolon verhindern diese Fettzunahme, wobei das orale Östradiol auch die Verschiebung zur sogenannten androgynen Fettverteilung verhindert und damit die prämenopausale Körpersilhouette erhält. Die Weichteilmasse (vorwiegend Muskulatur und Bindegewebe) nimmt in der Menopause ab, dieser Verlust wird durch Tibolon und transdermales Östradiol verhindert. Dabei kann dieser Erhaltung der Weichteilmasse nebst dem „kosmetischen Effekt“ vor allem bei sportlich orientierten Frauen auch eine Bedeutung in der Stabilisierung des Skelettes, und damit einer präventiven Wirkung für das Auftreten osteoporotischer Frakturen zukommen.

Einfluß auf das Endometrium

Alle drei Substitutionsformen waren sicher bezüglich des Endometriums, d. h., eine Hyperplasie oder gar maligne Veränderung wurde nicht beobachtet. Die zyklisch-sequentielle Substitution mit Östradiol/Dydrogesteron ergab ein vorwiegend sekretorisches Endometrium, während das histopathologische Muster des Endometriums unter Tibolon dem normalen atrophien, postmenopausalen Status entsprach. Eine Stimulation des Endometriums unter Tibolon konnte, nebst dem Zeichen der klinischen Blutungsfreiheit, auch in der Messung der Endometriumdicke

ausgeschlossen werden. Unter Tibolon veränderte sich die vaginosonographisch gemessene Endometriumdicke im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht.

ZUSAMMENFASSUNG

In unserer randomisierten Kontrollstudie, die mittlerweile auszugswise in mehreren namhaften internationalen Zeitschriften publiziert wurde, konnten wir uns von der effektiven Wirksamkeit und guten Verträglichkeit von Tibolon im Vergleich zu klassisch konventionellen HRT-Schemata überzeugen. Tibolon zeigt sowohl bezüglich klimakterischem Syndrom als auch in der Erhaltung der Knochenmineraldichte dieselbe Effektivität wie transdermales oder perorales Östrogen in zyklisch-sequentieller Kombination.

Die oft als nachteilig hervorgestrichene Tatsache des HDL-Abfalles wird durch die Senkung des Lp(a) und durch den fehlenden Anstieg der Triglyzeride weitgehend kompensiert.

Interessant ist auch die Tatsache, daß Tibolon denselben Effekt auf die periphere kapilläre Durchblutung und auf die Serumendothelinspiegel wie Östrogen aufweist. Zudem wurde von anderen Autoren nachgewiesen, daß Tibolon zumindest im Tiermodell eine protektive, nicht lipidabhängige, präventive Wirkung auf die Atherosklerose aufweist.

Als wesentlicher Pluspunkt und für die Langzeit-Compliance

äußerst wichtig darf die fehlende Stimulation von Tibolon auf das Endometrium und die damit verbundene Blutungsfreiheit hervorgestrichen werden.

Literatur

- W. Hänggi et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement therapy regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Brit J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 708–17.
- W. Hänggi et al. Postmenopausal hormone replacement therapy with tibolone decreases serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 645–50.
- W. Hänggi et al. Decrease of endothelin serum levels under postmenopausal estrogen replacement therapy and tibolone. *Gynecol Endocrinol* (in press).
- W. Hänggi et al. Microscopic findings of the nail-fold capillaries – dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22: 37–46.
- K. Lippuner, W. Hänggi et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal HRT with 17- β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806–12.
- W. Hänggi et al. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 691–9.
- W. Hänggi et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas* 1997; 27: 133–43.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. W. Hänggi
Leitender Arzt
Frauenklinik, Inselspital
CH-3012 Bern
Schanzeneckstrasse 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