

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

STURDEE DW

*Langzeituntersuchung der endometrialen
Unbedenklichkeit/Verträglichkeit eines neuen
Östradiol-Levonorgestrel-Kombinations-Pflasters für die
siebentägige Anwendung*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Deutschland), 19-21*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

LANGZEITUNTERSUCHUNG DER ENDOMETRIALEN UNBEDENKLICHKEIT/ VERTRÄGLICHKEIT EINES NEUEN ÖSTRADIOL-LEVONORGESTREL-KOMBINATIONS-PFLASTERS FÜR DIE SIEBENTÄGIGE ANWENDUNG

EINLEITUNG

Bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus besteht bei alleiniger Östrogen-therapie (d. h. ohne Gestagen als Opponent) ein erhöhtes Risiko für Hyperplasie und Endometriumkarzinom [1]. Das Hyperplasierisiko läßt sich durch begleitende Gabe eines Gestagens (über mindestens zehn Tage pro Zyklus) signifikant verringern [2, 3]. Während es für die orale Hormonsubstitutions-therapie (Hormon Replacement Therapy, HRT) eine Vielzahl von Schemata unter Einbeziehung von zyklisch verabreichtem Gestagen gibt, stehen nur wenige Präparate für die transdermale sequentielle HRT zur Verfügung. Um therapeutisch wirksame Östrogenkonzentrationen zu erzielen, muß Östradiol bei oraler Gabe hoch dosiert werden, weil es beim ersten Durchgang durch die Leber größtenteils inaktiviert wird [4]. Bei transdormaler Applikation wird dieser First-pass-Effekt vermieden, das verabreichte Östrogen gelangt direkt in den Kreislauf und führt bei sehr viel niedrigerer Dosierung zu Plasmakonzentrationen wie bei Frauen vor der Menopause. Die transdermale Applikation gewinnt zunehmend an Popularität, und da inzwischen die Gestagene Levonorgestrel (LNG) [5] und Norethisteron in ein Pflaster inkorporiert werden können, ist jetzt auch eine kombinierte HRT möglich, die ausschließlich unter Verwendung von Pflastern erfolgt. Da die

meisten bisher erhältlichen Östradiol-Pflaster zweimal pro Woche erneuert werden müssen, stellt die Entwicklung eines Sieben-Tage-Pflasters eine patientenfreundliche Neuerung dar, von der eine Verbesserung der Therapiecompliance zu erwarten ist. Östrogen-Gestagen-Kombinationen in fixer Dosierung eignen sich nicht für jede Patientin, und die flexible Kombination der Dosierungen ermöglicht eine individualisierte Therapie im Sinne der symptomatischen Besserung und des Vermeidens von Nebenwirkungen in einem breiten Spektrum der Patientinnen.

In der hier dargestellten Studie wurden die Wirkungen auf das Endometrium untersucht, die eine sequentielle Therapie mit Östradiol und LNG hat, wenn die Wirkstoffe in drei unterschiedlichen Dosierungen über ein neues transdermales Matrix-Pflaster, das sieben Tage lang getragen wird, verabreicht werden.

METHODIK

In einer randomisierten, prospektiven, kontrollierten, offenen, multizentrischen und multinationalen (Großbritannien, Niederlande und Deutschland) Studie von einjähriger Dauer wurde untersucht, welche Auswirkungen eine transdermale, sequentielle kombinierte Hormonsubstitutionstherapie (HRT) mit Östradiol (E2) und Levonorgestrel (LNG) auf

das Endometrium postmenopausaler Frauen mit intaktem Uterus hat.

Für die HRT wurden E2 und LNG in den folgenden drei Dosis-kombinationen verabreicht:

- Matrix-Pflaster, Größe 15 cm²: Freisetzung von 50 µg E2/Tag in der ersten Zyklushälfte und 50 µg E2/Tag + 10 µg LNG/Tag in der zweiten Zyklushälfte;
- Matrix-Pflaster, Größe 22,5 cm²: Freisetzung von 75 µg E2/Tag in der ersten Zyklushälfte und 75 µg E2/Tag + 15 µg LNG/Tag in der zweiten Zyklushälfte;
- Matrix-Pflaster, Größe 30 cm²: Freisetzung von 100 µg E2/Tag in der ersten Zyklushälfte und 100 µg E2/Tag + 20 µg LNG/Tag in der zweiten Zyklushälfte.

Jedes Pflaster wurde sieben Tage lang getragen.

Die Auswirkungen auf das Endometrium wurden in bioptisch gewonnenem Endometriumgewebe (Entnahme mit dem Pipelle®-Sampler oder der Vabra®-Saugkürette) untersucht. Biopsien erfolgten bei Aufnahme in die Studie sowie bei Abschluß der Studie (Zyklus 13) oder ggf. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Therapieabbruchs der Patientin. Alle Biopsien wurden von zwei unabhängigen Pathologen nach international anerkannten Kriterien befundet.

ERGEBNISSE

Von insgesamt 550 auf ihre Eignung für die Studie untersuchten Frauen wurden 468 randomisiert: 156 Patientinnen wurden der 15 cm²-Pflaster-Gruppe, 157 der 22,5 cm²-Pflaster-Gruppe und 155 der 30 cm²-Pflaster-Gruppe zugeordnet.

In den bei Studienbeginn gewonnenen Endometrium-Biopsieproben gab es keine unerwarteten oder anormalen Befunde. Die Ergebnisse der abschließenden Biopsien (bei Studienende bzw. Therapieabbruch) sind in Tabelle 1, aufgeschlüsselt nach „Keine Hyperplasie“ bzw. „Hyperplasie“, zusammengestellt.

Die beiden Fälle von Endometriumhyperplasie stellen 0,5 % der ausgewerteten Proben dar (n = 399). Die Obergrenze des entsprechenden 95 %-Vertrauensbereichs betrug 1,57 %. Es handelte sich um einen Fall von atypischer Hyperplasie in der 22,5 cm²-Pflaster-Gruppe und einen Fall von einfacher Hyperplasie in der 30 cm²-Pflaster-Gruppe.

Die unterschiedlichen Dosis-kombinationen führten im Verlauf der Studie zu unterschiedlichen Mustern der Blutungsreaktion, und der Prozentsatz von Patien-

tinnen mit Amenorrhoe während der gesamten Studie nahm dosisabhängig ab. Bemerkenswert war der regelmäßige Eintritt der Zyklusblutung, der in der Regel 12–13 Tage nach Beginn der Gestagenverabreichung erfolgte. Insgesamt beurteilten die Patientinnen das Blutungsprofil als sehr zufriedenstellend. Die Verträglichkeit der Pflaster war generell sehr gut, schwere Hautreaktionen wurden lediglich bei ca. 2 % beobachtet. Dabei gab es offenbar keine Relation zur Patchgröße. Die Adhäsionseigenschaften wurden bei mehr als 20.000 Pflaster beurteilt und als sehr gut bewertet. Bei ca. 82 % aller Pflasterapplikationen war die Adhäsion zufriedenstellend, und auch hier fand sich kein Unterschied zwischen den drei Pflastergrößen.

DISKUSSION

Hauptziel dieser Studie war die Beurteilung der endometrialen Unbedenklichkeit/Verträglichkeit einer neuen transdermalen Kombinationstherapie mit Östradiol und LNG in drei unterschiedlichen Dosierungen. Die Tatsache, daß lediglich zwei Fälle von Hyperplasie (0,5 %) beobachtet wurden, ist sehr beruhigend, zumal dies deutlich unter der zu erwartenden Inzidenz bei sequentieller HRT [2, 3] und so-

gar deutlich unter der spontanen Hyperplasierate bei unbehandelten postmenopausalen Frauen (ca. 5 %) liegt [6]. Alle drei Therapieschemata bieten offensichtlich einen ausreichenden Endometriumschutz, d. h., die jeweilige LNG-Dosierung gleicht die Wirkung der jeweiligen Östradioldosis aus.

Patientinnen, die eine sequentielle HRT erhalten, sind darüber aufzuklären, daß sie mit regelmäßigen Monatsblutungen rechnen müssen. Dies wird von den Patientinnen in Anbetracht der Vorteile der Therapie meist gut akzeptiert. Die meisten Frauen würden es jedoch begrüßen, wenn keine oder nur noch ganz schwache Monatsblutungen auftreten würden. Ein günstigeres Blutungsprofil, mit dem 93 % der Patientinnen zufrieden waren, fand sich in Gruppe mit der niedrigsten Östradioldosierung, während in der Gruppe mit der höchsten Östradioldosierung lediglich 77 % der Patientinnen mit dem Blutungsmuster zufrieden waren. Auch dies verdeutlicht, daß jede Patientin die individuell niedrigst mögliche Dosis erhalten sollte. Therapieabbrüche kamen in dieser Studie nicht häufiger vor als in vergleichbaren früheren Prüfungen.

Die Häufigkeit von Hautreizungen und auch die Adhäsionseigenschaften des Pflasters waren nicht anders, als dies für das Mono-Östradiol-Pflaster (Fem7®) bereits seit längerem gesichert ist.

Die Studie zeigte, daß dieses neue Präparat für die siebentägige sequentielle Östradiol-LNG-Substitutionstherapie in allen drei Wirkstärken einen guten Endo-

Tabelle 1: Biopsiebefunde bei Studienende

	15 cm ²		22,5 cm ²		30 cm ²		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Keine Hyperplasie	135	100	134	99,3	128	99,2	397	99,5
Hyperplasie	0	0	1	0,7	1	0,8	2	0,5
Gesamt	135	100	135	100	129	100	399	100
Obergrenze 95 % VB	2,20		3,47		3,63		1,57	

metriumschutz und ein hohes Maß an Zufriedenheit der Patientin mit dem Blutungsmuster bewirkt. Die unterschiedlichen Dosiskombinationen erlauben eine flexible, auf die Bedürfnisse der Patientin zugeschnittene Therapie. Dieses Grundprinzip der Therapiewahl trägt zur Akzeptanz und zur Compliance bei.

Literatur:

1. Grady D, Gebretsadik J, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
2. Sturdee DM, Wade-Evans T, Paerson MEL, Thom M, Studd JWW. Relations between bleeding pattern, endometrial biopsy and oestrogen treatment in menopausal women. *Br Med J* 1978; 1: 1575–7.
3. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 275: 370–5.
4. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12: 171–9.
5. Friend DR. Transdermal delivery of levonorgestrel. *Med Res Rev* 1991; 11: 49–80.
6. Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wiborn WW et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 317–22.



Dr. med. David W. Sturdee

David W. Sturdee ist seit 1981 bei der Solihull Health Authority sowie seit 1995 beim Birmingham Heartlands and Solihull NHS Trust als Konsiliar für Gynäkologie und Geburtshilfe tätig und darüber hinaus klinischer Privatdozent honoris causa an der Universität Birmingham (Großbritannien).

Nach Abschluß seines Medizinstudiums an der St. Thomas's Medical School in London und der anschließenden Facharztweiterbildung wurde er 1973 Registrar of General Surgery (Geschäftsführender Leiter der Abteilung Allgemeinchirurgie) am Hereford County Hospital und anschließend Registrar of Obstetrics and Gynaecology (Geschäftsführender Leiter der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe) am Birmingham Maternity Hospital und am Birmingham and Midlands Hospital for Women. Nach einem Forschungsaufenthalt als freier wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Birmingham hatte er mehrere leitende Positionen im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe inne. Seit 1976 arbeitet er in der Menopause-Forschung, sein Hauptaugenmerk gilt den Mechanismen von Hitzeattacken und dem Effekt der HRT auf das Endometrium.

Dr. Sturdee ist Gründungsmitglied der International Menopause Society und früherer Vorsitzender der British Menopause Society. Er ist Mitherausgeber zahlreicher Fachzeitschriften und Chefredakteur von „Climacteric“, dem offiziellen Organ der International Menopause Society. Auf nationaler und internationaler Ebene ist er regelmäßig als Referent über Menopause und damit zusammenhängende Aspekte tätig.

Korrespondenzadresse:

*Dr. David W. Sturdee
Birmingham Heartlands and Solihull NHS Trust
Solihull, West Midlands B91 2JL, United Kingdom*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)