

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

ZAHRADNIK HP, DIERGARTEN K, JAHN A, KARCK U, MAIER-LENZ H, SCHMOOR C
STOELBEN S, WETZKA B

*Prospektive, offene multizentrische Phase-IV-Studie zur
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tibolon bei postmenopausalen
Beschwerden*

*Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Deutschland)
28-34*

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



Prospektive, offene multizentrische Phase-IV-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tibolon bei postmenopausalen Beschwerden

H. P. Zahradnik, B. Wetzka, C. Schmoor, S. Stoelben,
U. Karck, A. Jahn, K. Diergarten, H. Maier-Lenz

Tibolon ist ein synthetisches Sexualhormon zur Behandlung klimakterischer Beschwerden in der Postmenopause. Wirksam ist nicht nur Tibolon selbst, sondern auch seine drei Hauptmetaboliten, die die estrogenen (3α - und 3β -Metabolit), gestagene und auch milde androgene (Δ^4 -Isomer) Wirkung von Tibolon erklären. Interessanterweise entfalten Tibolon und seine Metaboliten an verschiedenen Organen gewebespezifische Wirkungen, die sich durch die jeweils unterschiedliche Metabolisierung erklären lassen.

In der hier vorgestellten prospektiven, offenen, multizentrischen Phase-IV-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tibolon bei Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden untersucht. Zwischen Mai 1999 und März 2000 wurden von 175 niedergelassenen Gynäkologen insgesamt 981 postmenopausale Patientinnen in die Studie eingeschlossen. 22 Patientinnen mußten aufgrund von Protokollverletzungen bei der Aufnahme ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 959 Frauen aus 170 Praxen wurden über einen Zeitraum von 4 Monaten mit 2,5 mg Tibolon pro Tag behandelt. Zu Beginn und am Ende der Therapie wurden die Beschwerden der Patientinnen anhand der Menopausenbewertungsskala (MRS II) festgehalten. Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde weiterhin die Verträglichkeit durch die Dokumentation unerwünschter Ereignisse analysiert.

Die nachfolgende Analyse basiert auf 959 Patientinnen, von denen 735 die Therapie prüfplangemäß beendeten. Im Verlauf der 4monatigen Therapie verbesserten sich die klimakterischen Beschwerden, gemessen am Beschwerdesummscore der MRS, bei 31 % der 959 Patientinnen um mehr als 10 Punkte, bei 52 % um bis zu 10 Punkte, bei 10 % verschlechterte sich der Score, und bei 7 % lagen die Angaben nicht vor. Über 30 % der 959 Frauen berichteten eine positive Beeinflussung der Libido. 75 % der Ärzte und 70 % der Patientinnen beurteilten die Wirksamkeit von Tibolon auf klimakterische Beschwerden mit „sehr gut“ oder „gut“. Weiterhin zeichnete Tibolon sich in dieser klinischen Studie durch gute Verträglichkeit aus. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren unspezifische zentralnervöse und neurologische Symptome, z. B. Kopfschmerzen. Bei 31 Frauen traten schwere unerwünschte Ereignisse auf, vor allem Herz-Kreislauf-Beschwerden, die bei 12 Frauen zum vorzeitigen Abbruch führten. Insgesamt sprechen die hier vorgestellten Daten für eine gute Nutzen-Risiko-Relation von Tibolon für die Therapie klimakterischer Beschwerden.

Schlüsselwörter: Tibolon, Studie, Postmenopause, Wirksamkeit, Verträglichkeit

Open, Prospective Multicenter Trial to Test the Efficacy and Safety of Tibolone in the Therapy of Climacteric Symptoms. Background: Tibolone is a synthetic steroid used to treat climacteric symptoms. The substance undergoes extensive metabolism yielding active metabolites with estrogenic (3-alpha and 3-beta metabolite), progestogenic and mildly androgenic activity (delta-4-isomer).

Objective: To test the efficacy and safety of tibolone in a prospective open multicenter clinical trial.

Patients and Methods: After written informed consent 981 postmenopausal women were recruited into the study by 175 participating gynaecologists between May 1999 and March 2000. Due to protocol violations 22 patients had to be excluded from the study. The remaining 959 women received 2,5 mg tibolone once daily over a period of 4 months. Climacteric symptoms were recorded at baseline and at the end of the therapy using a self administered questionnaire and rating system, the MRS II (Menopause Related Symptom Score). Adverse effects were recorded during the entire treatment period.

Results: 735 of the 959 patients recruited completed the study according to protocol, analysis, however, was performed on intention to treat basis. Climacteric symptoms as measured by the MRS II improved by more than 10 points in 31 % of the 959 patients, and up to 10 points in 52 %. 10 % of the women reported worsening of climacteric symptoms, and for 7 % the data were not available. More than 30 % of the women reported a positive effect on libido. 75 % of the gynaecologists and 70 % of participants judged the efficacy of tibolone to be either "good" or "very good". Tibolone was well tolerated, most frequently reported unwanted side effects were unspecific symptoms such as headaches. In 31 women more severe adverse effects were seen, mostly related to the cardiovascular system causing early withdrawal from the study in 12 cases.

Conclusion: Tibolone offers a good benefit/risk ratio in the treatment of postmenopausal symptoms. **J Menopause 2003; 10 (1): 28–34.**

Key words: tibolone, trial, postmenopause, efficacy, safety

In der Perimenopause werden in Abhängigkeit von der insuffizienten Estradiolbereitstellung die dem Ovar übergeordneten Regulationszentren, Hypophysenvorderlappen und Hypothalamus, in ihrer Funktion beeinflusst. Deren verstärkte Stimulationsversuche bleiben vom Ovar immer häufiger unbeantwortet, die Situation entspricht zunehmend einer sekundären hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz [1]. Konsekutiv sind von der hypophysären Überreaktion auch die mit diesem Organ im Sinne eines Netzwerks verbundenen zentralnervösen Stationen, die für die psycho-neurovegetative Regulation verantwortlich sind, betroffen [2]. Das Gesamtbild der hieraus resultierenden klinischen Besonderheiten ist das Klimakterium.

In Mitteleuropa haben Frauen üblicherweise mit 50–52 Jahren ihre letzte Regelblutung (Menopause), das Klimakterium kann aber den Zeitraum ab dem 45. Lebensjahr umfassen, und Beschwerden können auch nach dem 55.–

60. Lebensjahr noch anhalten [3]. Unter den verschiedenen neurovegetativen Erscheinungen des Klimakteriums spielen Gefäßreaktionen, die mit Hitzewallungen, Schwinden und Schwindel einhergehen, die größte Rolle. Andere Symptome wie Nervosität, Depressionen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtszunahme, Gelenkschmerzen, Herzklopfen, Antriebsarmut und Libidoabnahme kommen hinzu. Ferner entwickelt etwa die Hälfte aller Frauen im Verlauf der Postmenopause eine röntgenologisch nachweisbare Osteoporose. Diese Frauen klagen gehäuft über chronische Schmerzen im Rücken und in den Extremitäten [4].

Die geschilderten dysfunktionellen Beschwerden sind überwiegend hormonell zu erklären. Zusätzlich sind aber auch individuelle Konstitution, familiäre Situation, Lebensgeschichte und sozioökonomische Faktoren mitbestimmend für das individuelle Erleben und die Bewälti-

Aus der Universitätsfrauenklinik Freiburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. H. P. Zahradnik, Universitätsfrauenklinik, D-79106 Freiburg, Hugstetter Str. 55;

E-Mail: hpz@frk.ukl.uni-freiburg.de

gung der klimakterischen Übergangsperiode [5]. Das Klimakterium kann aber auch beschwerdefrei und mit nur minimaler psychischer und körperlicher Beeinträchtigung verlaufen. In deutlich weniger als der Hälfte aller Fälle vermag der weibliche Organismus den Ausfall der ovariellen Estrogenquelle ausreichend zu kompensieren [6].

Ziel der Behandlung des klimakterischen Syndroms ist der Ausgleich der endokrinen Mangelsituation, die hauptsächlich Ursache der vegetativen und metabolischen Störungen ist. Der adäquate hormonelle Ausgleich ist somit die wesentliche Grundlage für ein altersentsprechendes psychisches und physisches Wohlbefinden. Eine Hormonersatztherapie („Hormone Replacement Therapy“ – HRT) ist insbesondere dann indiziert, wenn die dysfunktionelle Symptomatik Krankheitswert gewinnt. Die vordergründig wichtigste Maßnahme einer HRT ist die Zufuhr von Estradiol. Hiermit können die meisten der geklagten Beschwerden beseitigt werden. Bei vorhandenem Uterus muß wegen der proliferativen Wirkung der Estrogen-therapie auf das Endometrium mit einer Gestagenbehandlung kombiniert werden [7–10]. Als weitere Sexualsteroidhormone findet man bei der Frau erhebliche Mengen an Androgenen. Ihrer physiologischen Bedeutung wurde in der Vergangenheit relativ wenig Beachtung geschenkt. Man weiß allerdings, daß durch einen Androgenmangel u. a. Libidostörungen bzw. Störungen der Sexualität auftreten können [11] und wahrscheinlich auch die psychische und physische Leistungsfähigkeit darunter leiden. Darüber hinaus haben die Androgene einen Einfluß auf die Lipolyse und beeinflussen den Knochenstoffwechsel [12] positiv.

Der Stellenwert einer Hormonersatztherapie (HRT) zur Behandlung klimakterischer Ausfallserscheinungen ist unumstritten. Eine Kombination aus estrogener, gestagener und androgener Wirkung würde den postmenopausalen Bedürfnissen am ehesten gerecht werden.

Tibolon ist ein synthetisches Steroidanalogon, das – im Gegensatz zu den bisher bei klimakterischen Beschwerden eingesetzten Hormonen – sowohl estrogene als auch gestagene und androgene Rezeptoren besetzt. Dies liegt im wesentlichen an den Metaboliten, wobei insgesamt 3 Metaboliten, die 3 α - und 3 β -Hydroxymetaboliten und das Δ^4 -Isomer, nachgewiesen werden konnten. Diese haben unterschiedliche Angriffspunkte und erklären die vielfältigen Wirkungen von Tibolon [13]. Tibolon wird seit mehr als 10 Jahren in mehreren Ländern zur Behandlung von postmenopausalen Beschwerden und zur Osteoporoseprophylaxe eingesetzt.

In zahlreichen Untersuchungen an postmenopausalen Frauen konnte gezeigt werden, daß vasomotorische Symptome und damit in Zusammenhang stehende klimakterische Beschwerden mit Tibolon sehr gut zu beseitigen sind [14–23]. Zum Teil dürfte dies auch damit zusammenhängen, daß mit der Anwendung von Tibolon eine Anhebung der Endorphinspiegel verbunden ist. Die bislang aufgrund klinischer Studien belegbaren Ergebnisse zeigen weiterhin, daß Tibolon den Knochenstoffwechsel postmenopausaler Frauen günstig beeinflußt [24–27]. Eine Osteoporoseprophylaxe und möglicherweise sogar Osteoporosetherapie ist somit durch Tibolon gewährleistet. Wahrscheinlich kommt hierbei das vielfältige Wirkungsspektrum dieser Substanz besonders zum Tragen. Im Gegensatz zu estrogenhaltigen Präparaten wirkt Tibolon kaum proliferierend auf das Endometrium. Deshalb kommt es während der Behandlung mit Tibolon in der Regel sehr selten zu uterinen Blutungen [28].

Die in dieser Studie zur Anwendung kommende Dosierung von Tibolon (2,5 mg = 1 Tablette täglich) ist die für

Tibolon zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und zur Vorbeugung einer Osteoporose zugelassene Dosis. Basierend auf den klinischen Erfahrungen mit Tibolon erfolgt die Besserung der Beschwerden üblicherweise innerhalb der ersten Wochen; optimale Resultate werden jedoch meistens erst dann erreicht, wenn die Therapie über mindestens 3 Monate fortgesetzt wird.

Im Rahmen dieser Studie sollte die Effizienz und Verträglichkeit von Tibolon unter den Bedingungen der täglichen Praxis untersucht werden. Dazu wurde ein offenes Studiendesign mit einer großen Anzahl von Patienten und Zentren gewählt.

Material und Methoden

Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, offene, multizentrische Phase IV-Studie. Insgesamt wurden 981 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde multizentrisch in 175 gynäkologischen Fachpraxen durchgeführt. Primäres Prüfziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Tibolon anhand der Menopausebewertungsskala (Menopause Rating Scale) MRS II (Abb. 1) [29]. Sekundäres Prüfziel war die Untersuchung der Wirkung von Tibolon auf die Libido sowie die Untersuchung der Verträglichkeit der Prüfsubstanz. Infolgedessen wurde im Rahmen dieser Studie die Behandlungsdauer auf 4 Monate festgesetzt.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Tibolon wurde vor Beginn der Studie und bei jedem vorgesehenen Untersuchungszeitpunkt die Menopausebewertungsskala („Menopause Rating Scale“ – MRS II) bestimmt. Die MRS II ist eine klinisch standardisierte und validierte psychometrische Skala zur Erfassung und Verlaufskontrolle des klimakterischen Beschwerdebildes [29]. Bei jedem Symptom mußte die Patientin den Symptomschweregrad entsprechend folgender Antwortrubriken angeben: 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht vorhanden, 2 = mittel (mäßig stark) vorhanden, 3 = stark vorhanden, 4 = sehr stark vorhanden (Abb. 1). Der Gesamtscore wurde dann als Summe der jeweiligen Antwortscores der Einzelsymptome berechnet.

Basierend auf den Daten bisher durchgeführter Studien hat Tibolon eine positive Wirkung im Hinblick auf die Libido. Um die diesbezügliche Wirkung von Tibolon im Rahmen dieser Studie beurteilen zu können, wurden die Patientinnen nach 4 Monaten Therapie nochmals gezielt nach ihrer Libido befragt. Die Beurteilung wurde als unverändert, besser oder schlechter eingestuft.

Am Ende der Studie sollte ferner vom Prüfarzt oder von einem von ihm benannten Vertreter und von der jeweili-

	Keine	Leicht	Mittel	Stark	Sehr stark
Wallungen, Schwitzen	0	1	2	3	4
Herzbeschwerden	0	1	2	3	4
Schlafstörungen	0	1	2	3	4
Depressive Verstimmungen	0	1	2	3	4
Reizbarkeit	0	1	2	3	4
Ängstlichkeit	0	1	2	3	4
Körperliche und geistige Erschöpfung	0	1	2	3	4
Sexualprobleme	0	1	2	3	4
Harnwegsbeschwerden	0	1	2	3	4
Trockenheit der Scheide	0	1	2	3	4
Gelenk- und Muskelbeschwerden	0	1	2	3	4

Abbildung 1: Darstellung der Menopausebewertungsskala („Menopause Rating Scale“) MRS II [29]

gen Patientin eine allgemeine Beurteilung hinsichtlich der Wirksamkeit von Tibolon abgegeben werden. Die Beurteilung erfolgte anhand eines 4stufigen Scores (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mäßig, 4 = schlecht).

Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Tibolon wurden folgende Parameter herangezogen: Laborparameter, unerwünschte Ereignisse, körperliche Untersuchung, Vitalparameter (Blutdruck, Puls), gynäkologische Untersuchung, Vaginalsonographie (optional) und Mammographie (optional).

Qualitätssicherung

Die Studie wurde von einem speziell dafür geschulten Monitor durch regelmäßige Besuche in den Prüfzentren und Telefonate mit den Prüfarzten überwacht. Die Prüfzentren wurden während der Laufzeit der Studie mindestens zweimal vom Monitor besucht. Entsprechend den ICH-GCP-Empfehlungen muß ein Qualitätssicherungssystem etabliert werden, um ggf. entsprechende Audits durchzuführen. Im Zusammenhang mit einem Audit wurde überprüft, ob sich Planung, Durchführung und Auswertung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit dem jeweiligen Landesrecht und den Anforderungen der ICH-GCP-Empfehlungen befanden.

Vor Aufnahme in die klinische Prüfung wurde jede Patientin darüber informiert, daß die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, und daß sie jederzeit ohne Angabe von Gründen, und ohne daß ihr hierdurch ein Nachteil erwächst, aus der Studie ausscheiden kann.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den gültigen legislativen Anforderungen, dem Deutschen Arzneimittelgesetz (AMG 1976 und Novellen), den ICH-GCP-Empfehlungen und entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (1964 und Revisionen 1975, 1983, 1989, 1996) durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurden der Prüfplan und die Patienteninformation und -einwilligungserklärung durch die jeweils zuständigen Ethikkommissionen begutachtet und genehmigt.

Statistische Methoden

Die Analyse der Wirksamkeit hinsichtlich der Veränderung der Menopausebewertungsskala MRS II wurde auf der Basis einer Intention-to-treat- und einer Per-protocol-Analyse durchgeführt. In die Intention-to-treat-Analyse gingen die Daten aller Patientinnen ein, bei denen die Studienmedikation zumindest einmal appliziert wurde, ungeachtet der Tatsache, ob die Patientin die Studie protokollgerecht abgeschlossen hatte oder nicht. In die Per-protocol-Analyse gingen nur die Patientinnen ein, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt und die Therapie protokollgemäß beendet hatten. In die Analyse der Verträglichkeit gingen alle Patientinnen ein, bei denen die Studienmedikation mindestens einmal appliziert worden war.

Für die Menopausebewertungsskala MRS II wurde mittels eines verbundenen Wilcoxon-Rangtests getestet, ob die Verbesserung der Symptomatik als signifikant angesehen werden kann, wobei ein Signifikanzniveau von 5 % angesetzt wurde. Darüber hinaus wurde die mittlere Veränderung des Scores mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Für die Parameter Libidoveränderung und globale Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden Raten mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen angegeben.

Zur Untersuchung des Einflusses prognostischer Faktoren auf die Veränderung der MRS II wurde eine dichotomisierte Version der Veränderung der MRS II im Rahmen einer logistischen Regression analysiert. Als Cutpoint wur-

de der Median gewählt, d. h., 420 Patientinnen (47 %) mit einer Veränderung des Scores um weniger als 8 Punkte wurden mit 471 Patientinnen (53 %) verglichen, bei denen sich der Score um mindestens 8 Punkte verbessert hatte. Es wurde der Einfluß der Faktoren Alter, Zeit seit Eintritt der Menopause, Alter bei Eintritt der Menopause, Gewicht zu Beginn der Therapie (BMI), Geburten, Alkoholgenuß und Rauchen untersucht. Als Cutpoint für die zu vergleichenden Gruppen wurde für die stetigen Merkmale jeweils der Median gewählt, d. h. Alter (≤ 55 Jahre vs. > 55 Jahre), Zeit seit Eintritt der Menopause (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre), Alter bei Eintritt der Menopause (< 49 Jahre vs. ≥ 49 Jahre), Gewicht zu Beginn der Therapie (BMI $< 24,5$ vs. BMI $\geq 24,5$). Die Analysen wurden für den Summscore vor Beginn der Therapie adjustiert.

Ergebnisse

Patientinnen-Rekrutierung

Insgesamt 981 Patientinnen wurden von 175 Praxen für die Studie gemeldet. 4 Praxen mit insgesamt 16 Patientinnen konnten aufgrund mangelnder Kooperation der Ärzte für die Analyse nicht berücksichtigt werden. Weitere 4 Patientinnen aus 2 Praxen mußten von der Studie ausgeschlossen werden, da sie kein schriftliches Einverständnis gegeben hatten, 2 Patientinnen aus einer Praxis wurden ausgeschlossen, da sie die Medikation nie eingenommen hatten. Somit basiert die Analyse der Studie auf 959 Patientinnen, die aus 170 Praxen in die Studie aufgenommen wurden.

Bei 90 Patientinnen (9,4 %) wurde die Medikation begonnen, obwohl nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren. Dies betraf das Alter bei 17 Patientinnen, den Zeitpunkt der Menopause bei 10 und das Kriterium Blutdruck bei 8 Patientinnen. Bei 27 Patientinnen waren die Lipidwerte höher als durch die Einschlusskriterien gefordert, bei 2 Patientinnen bestand eine nicht näher definierte ZNS-Erkrankung, bei 2 Patientinnen bestand eine maligne Erkrankung oder ein suspekter mammographischer Befund, und 30 Patientinnen nahmen gleichzeitig oder in den letzten 4 Wochen andere Medikamente zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden ein.

Demographische und andere Baseline-Daten

Das Alter der Patientinnen betrug im Median 55 Jahre, die Hälfte der Frauen war zwischen 52 und 59 Jahre alt. Die Patientinnen waren im Median seit 6 Jahren in der Postmenopause. 476 Patientinnen (50 %) gaben an, nie Alkohol zu trinken, 409 Patientinnen (42 %) selten und 74 Patientinnen (8 %) regelmäßig. 150 Patientinnen (16 %) waren Raucherinnen. Das Körpergewicht lag im Median bei 67 kg, und der mediane Body Mass Index (BMI) zu Beginn der Therapie betrug 24,5. Bei 5 % der Patientinnen lag der BMI unter 20 (Untergewicht), bei 51 % zwischen 20 und 25 (Normalgewicht), bei 33 % zwischen 25 und 30 (Übergewicht) und bei 11 % über 30 (Adipositas). 376 Patientinnen (39 %) gaben bei Aufnahme in die Studie an, mindestens eine erlaubte Begleitmedikation zu nehmen.

Vaginalsonographie und Mammographie waren optional und wurden deshalb nur bei einem Teil der Patientinnen durchgeführt. Bei Aufnahme in die Studie zeigten sich bei 42 (6,6 %) von 638 durchgeführten Vaginalsonographien und bei 25 (6,3 %) von 400 durchgeführten Mammographien abnormale Befunde.

Therapiecompliance

810 der 959 aufgenommenen Patientinnen (84,5 %) haben die Studie prüfplangemäß beendet. 89 Patientinnen

haben die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen, bei 60 Patientinnen führten andere Gründe zum Abbruch. Protokollgerecht, sowohl hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien als auch hinsichtlich der Therapiecompliance, waren 735 von den insgesamt 959 Patientinnen in dieser Studie.

Menopausebewertungsskala (MRS II)

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurde die MRS II vor Beginn der Medikation und nach 4 Monaten Tibolon-Therapie erfaßt und verglichen. Für 891 Patientinnen (93 %) wurden die entsprechenden Bögen ausgefüllt. Bei 869 der 891 Patientinnen mit vorliegenden Bögen waren alle Items vollständig ausgefüllt. Vor oder nach Medikation fehlten einzelne Angaben zu Herzbeschwerden in 4 Fällen, Schlafstörungen in 1 Fall, depressive Verstimmungen in 2 Fällen, Reizbarkeit in 1 Fall, Ängstlichkeit in 4 Fällen, körperlicher und geistiger Erschöpfung in 2 Fällen, Sexualproblemen in 9 Fällen und Gelenk- und Muskelbeschwerden in 1 Fall. Pro Bogen waren maximal 2 Items nicht beantwortet. In diesen wenigen Fällen wurde für die fehlenden Items der aus den vorhandenen Items der Patientin berechnete Mittelwert eingesetzt.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Gesamtscores der MRS II vor und nach Therapie für die 891 Patientinnen mit vorliegenden Bögen. Es ergaben sich ein medianer Score von 15 zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und ein medianer Score von nur noch 6 nach Behandlung mit Tibolon. Die mediane Differenz des Scores vor und nach der Therapie mit Tibolon liegt bei 8 [-17 bis 34]. Im Mittel verbesserte sich der Gesamtscore um 8,1 Punkte (95 %-Konfidenzintervall [7,7; 8,6], $p < 0,0001$). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß nur 891 von ursprünglich 959 Patientinnen in die Analyse gingen, für die der Menopausen-Index erhoben wurde, d. h. also Patientinnen, die vorzeitig abgebrochen und den Bogen nicht mehr ausgefüllt haben, etwa aufgrund von Unzufriedenheit mit der Therapie, konnten nicht berücksichtigt werden.

Abbildung 3 zeigt ein zusammenfassendes Ergebnis der MRS II für alle 959 Patientinnen. Für 68 Patientinnen (7 %) lagen die Angaben zur Bewertung der Veränderung nicht vor, bei 93 Patientinnen (10 %) verschlechterte sich der Score, bei 496 Patientinnen verbesserte er sich um bis zu 10 Punkte (52 %), und bei 302 Patientinnen (31 %) verbesserte er sich um mehr als 10 Punkte.

Eine weitere Analyse wurde in dem Subkollektiv der 735 Patientinnen durchgeführt, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt und die Therapie protokollgemäß beendet hatten. Von 3 dieser Patientinnen wurde die MRS II nicht ausgefüllt. Bei den verbleibenden 732 Patientinnen verbesserte sich der Gesamtscore im Mittel um 8,6 Punkte. 60 (8,2 %) dieser Patientinnen verschlechterten sich in ihrem MRS II-Score, 412 (56,1 %) Patientinnen verbesserten sich um bis zu 10 Punkte, und 260 (35,4 %) Patientinnen verbesserten sich um mehr als 10 Punkte.

Die Untersuchung des Einflusses prognostischer Faktoren zeigte, daß das Alter der Patientin und die Zeit seit Eintritt der Menopause einen Einfluß auf die Verbesserung des Menopausenscores haben. Die beiden Merkmale hängen natürlich stark zusammen und spiegeln somit denselben Effekt wider (bei den Patientinnen mit einem Alter bis zu 55 Jahren beträgt der Anteil der Patientinnen, deren Menopause weniger als 6 Jahre andauert, 75 %, während dieser Anteil bei den älteren Patientinnen nur 23 % beträgt). Die Chance einer Reduzierung des Menopausenscores um mindestens 8 Punkte im Vergleich zu einer Reduzierung um weniger als 8 Punkte ist bei den jüngeren Patientinnen um das 1,4fache erhöht (95 %-Konfidenzintervall [1,04;

1,89], $p = 0,027$). Ebenso ist diese Chance um das 1,53fache (95 %-Konfidenzintervall [1,13; 2,06], $p = 0,006$) für Patientinnen erhöht, deren Menopauseneintritt weniger als 6 Jahre zurückliegt im Vergleich zu Frauen, deren Eintritt bereits länger zurückliegt. Bei einer mehr als 6 Jahre zurückliegenden Menopause reduzierte sich der Menopausenscore im Mittel um 7,6 Punkte, während er sich bei Patientinnen mit kürzer zurückliegender Menopause im Mittel um 8,7 Punkte verbesserte, wobei die Ausgangswerte des Menopausenscores sich bei den beiden Gruppen nicht unterschieden.

Gesamtbewertung der Wirkung auf die Libido

Abbildung 4 zeigt das Ergebnis der Befragung bezüglich der Libidoveränderung. 292 (30,4 % aller Patientinnen, 95 %-Konfidenzintervall [27,5; 33,3]) gaben eine Verbesserung ihrer Sexualität unter Tibolon an, 572 (59,6 % aller Patientinnen) beurteilten ihre Sexualität als unverändert, 38 (4 % aller Patientinnen) gaben eine Verschlechterung an und 57 (5,9 % der Patientinnen) machten keine Angaben zu dieser Frage.

Gesamtbewertung der Wirksamkeit durch Arzt und Patientin

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der Globalbeurteilung der Wirksamkeit durch die Patientin und durch den Arzt bei der einzelnen Patientin. Die Wirksamkeit wurde von

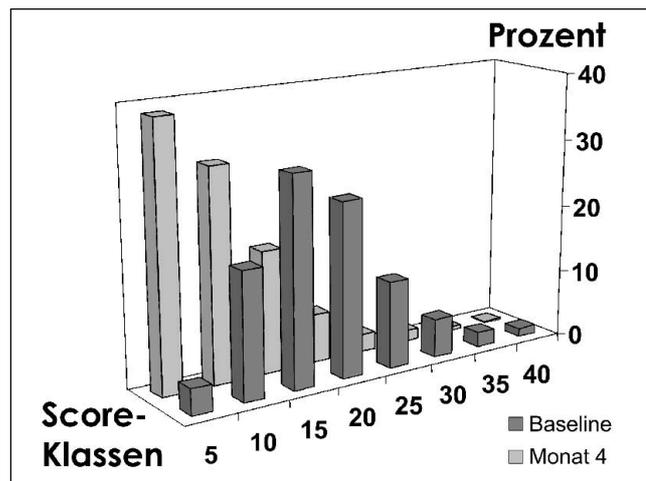


Abbildung 2: Verteilung des Gesamtscores der MRS II vor (Baseline, dunkelgraue Säulen) und nach der 4monatigen Einnahme von Tibolon 2,5 mg/d (Monat 4, hellgraue Säulen) für die 891 Patientinnen mit ausgefüllten MRS II-Fragebögen

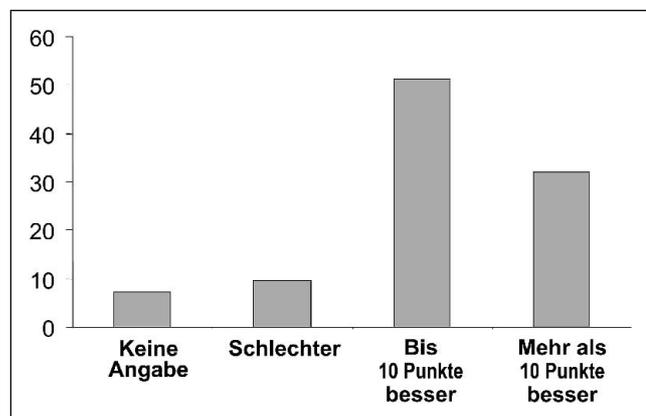


Abbildung 3: Veränderung des MRS II-Scores nach 4monatiger Therapie mit Tibolon nach den Angaben der Patientinnen (n = 959 Frauen)

667 (69,5 % aller Patientinnen, 95 %-Konfidenzintervall [66,6; 72,4]) als gut oder sehr gut beurteilt, 242 (25,3 % aller Patientinnen) beurteilten die Wirksamkeit als mäßig oder schlecht, 50 (5,2 % der Patientinnen) machten keine Angaben zu dieser Frage. Die Wirksamkeit wurde von den behandelnden Ärzten für 700 (73 % aller Patientinnen, 95 %-Konfidenzintervall [70; 76]) als gut oder sehr gut beurteilt, für 215 (22,4 % aller Patientinnen) als mäßig oder schlecht, und für 44 (4,6 % der Patientinnen) machten die Ärzte keine Angaben zu dieser Frage. Der Vergleich der Beurteilung zwischen Patientinnen und Ärzten zeigt, daß die Ärzte die Wirksamkeit von Tibolon deutlich besser beurteilten als die Patientinnen selbst. In 680 Fällen bestand Übereinstimmung, in 69 Fällen war das Urteil der Patientin besser, während in 156 Fällen das Urteil des Arztes besser war.

Bewertung der Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse

Es wurden insgesamt 604 unerwünschte Ereignisse (UE) bei 377 (39 %) aller 959 Patientinnen dokumentiert. Bei 236 Patientinnen kam es zu 1 UE, bei 82 Patientinnen zu 2 UE, bei 40 Patientinnen zu 3 UE, bei 12 Patientinnen zu 4 UE, bei 6 Patientinnen zu 5 UE und bei 1 Patientin zu 6 UE.

Die UE wurden im Klartext erfaßt und anschließend in Gruppen kodiert. Eine vollständige Liste der registrierten UE ist in Tabelle 1 dargestellt. Die aufgetretenen Symptome wurden in der Reihenfolge der Häufigkeit der Nennungen gelistet, wobei die Patientinnen mehrfach genannt sind, wenn mehrere Symptome auftraten. Pro Symptom sind sie jedoch nur einmal genannt, auch wenn dieses Symptom mehrfach auftrat (dies war bei 13 Patientinnen der Fall, für die ein Symptom jeweils zweimal auftrat).

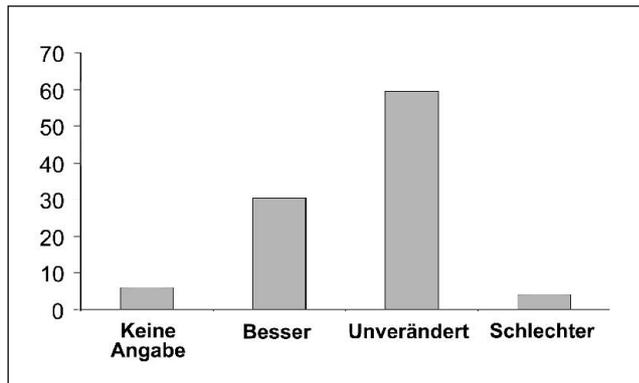


Abbildung 4: Veränderung der Libido nach 4monatiger Therapie mit Tibolon (n = 959 Frauen)

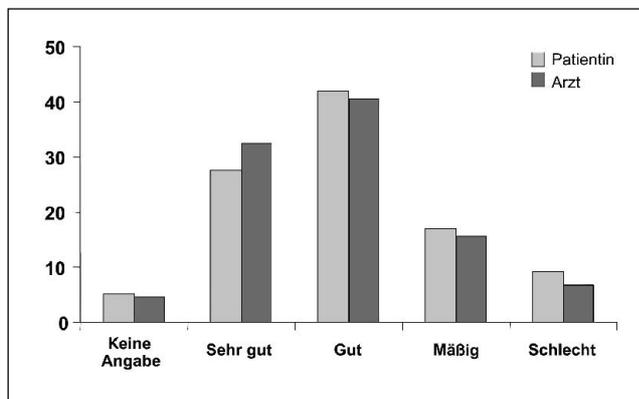


Abbildung 5: Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit von Tibolon durch die Patientinnen (hellgraue Säulen) und den Arzt (dunkelgraue Säulen) bei der einzelnen Patientin für n = 959 Frauen

Die Ergebnisse der Frage nach der Globalbewertung der Verträglichkeit sind in Abbildung 6 dargestellt. Die Ärzte gaben häufiger als die Patientinnen an, die Verträglichkeit von Tibolon als sehr gut zu empfinden.

Diskussion

Wirksamkeit

Die Menopausenbewertungsskala MRS II zeigte nach der Tibolon-Therapie deutlich bessere Ergebnisse als vor Beginn der Therapie. Auch die Globalbeurteilung der Wirksamkeit von Arzt und Patientin zeigt beim überwiegenden Teil der Patientinnen positive Resultate. Insbesondere bei frühzeitigem Behandlungsbeginn nach Menopauseeintritt sowie auf die Symptome Hitzewallungen, Schlafstörungen

Tabelle 1: Aufgetretene Symptome im Verlauf der 4monatigen Applikation von Tibolon

Symptom-Code	Anzahl Patientinnen, bei denen dieses Symptom auftrat	Prozentualer Anteil an der Gesamtstichprobe (n = 959)
Laborwertveränderungen	84	8,8 %
Gewichtszunahme	50	5,2 %
Uterine Blutung	40	4,2 %
Ödeme	37	3,9 %
Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwitzen	37	3,9 %
Kopfschmerz	35	3,7 %
Gastrointestinale Beschwerden	28	2,9 %
Vaginale Beschwerden	25	2,6 %
Gelenk-/Muskelschmerzen	24	2,5 %
Sonstiges	24	2,5 %
Brustspannen	22	2,3 %
Infekte	16	1,7 %
Schlafstörungen	14	1,5 %
Unterbauchschmerzen	13	1,4 %
Depressive Verstimmung	11	1,2 %
Ausschlag	11	1,2 %
Erkrankungen der Talgdrüse	11	1,2 %
Hirsutismus	10	1,0 %
Aggressivität, Angststörungen, Unruhe	10	1,0 %
Haarausfall	10	1,0 %
Pruritus	9	0,9 %
Übelkeit	8	0,8 %
Hypertonie	8	0,8 %
Herzrhythmusstörungen	7	0,7 %
Ophthalmologische Beschwerden	6	0,6 %
Migräne	6	0,6 %
Schwindel	5	0,5 %
Dermatitis und Ekzemerkrankungen	5	0,5 %
Periphere/kardiale Durchblutungsstörungen, Hypotonie	5	0,5 %
Libidostörungen	5	0,5 %
Urogenitale Beschwerden	5	0,5 %
Mastopathie	3	0,3 %
Sonstiges, Gynäkologie	3	0,3 %
Benommenheit	2	0,2 %
Sonstiges, Neurologie	2	0,2 %

und depressive Verstimmungen kann Tibolon seine positiven Effekte entfalten, wie dies bereits in teils placebokontrollierten Studien gezeigt wurde [14, 19, 23, 30–32]. In zwei randomisierten, kontrollierten Studien von Hammar et al. [33] und Al Azzawi et al. [34] wurden die günstigen Einflüsse von Tibolon auf vasomotorische Symptome im Vergleich zu einer Estrogen-Gestagen-Behandlung gezeigt. Vasomotorische Symptome belasten immerhin ca. 70 % der Frauen in der Menopause.

Eine Verbesserung der Libido wurde in der vorliegenden Studie von etwa 30 % der Patientinnen angegeben. Ob dieses Ergebnis durch die Tibolon-Therapie erzielt wurde, kann strenggenommen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht beurteilt werden. Andererseits ist dieser relativ geringe Prozentsatz der Frauen bezüglich der sexuellen Zufriedenheit möglicherweise auch durch den kurzen Beobachtungszeitraum von 4 Monaten begründet. Es ist denkbar, daß in Anbetracht des komplexen Gefüges von Sexualität und menopausalen Beschwerden ein therapeutischer Einfluß sich erst nach einem längeren Behandlungszeitraum einstellt, wie dies auch schon von anderen Autoren diskutiert wurde [35]. Der Sachverhalt spiegelt sich durch die unterschiedlichen Aussagen in den Publikationen zu bisherigen Studien, die Aspekte der Libido in ihren Designs erfaßt haben, wider [19, 20, 30, 36–39]. In diesem Kontext sind möglicherweise auch die konträren Ergebnisse der einzelnen kontrollierten Studien zu sehen. Eine definitive Aussage hinsichtlich des Potentials der Einflußnahme von Tibolon auf die Libido ist daher nicht zu treffen, auch wenn eine randomisierte kontrollierte Studie bei 437 Frauen unter Therapie mit Tibolon im Vergleich zu einer Therapie mit Estradiol plus Norethisteron eine verbesserte sexuelle Zufriedenheit der Frauen zeigen konnte [37].

59,6 % der Frauen in der vorliegenden Studie empfanden keinen Einfluß von Tibolon auf ihre Libido. Dies kann natürlich auch bedeuten, daß ein zufriedenes Sexualleben durch Tibolon nicht mehr weiter gesteigert werden kann oder muß. Für diese Interpretation spricht, daß nur 4 % der Frauen über eine Verschlechterung ihrer Libido berichteten.

Insgesamt kann jedoch im Rahmen dieser Studie von einer deutlichen Verbesserung der Symptome des menopausalen Beschwerdebildes gesprochen werden.

Verträglichkeit

Sichere Aussagen über die Verträglichkeit der Tibolon-Therapie im Rahmen dieser Studie sind aus den gleichen Gründen, die vorher zur Wirksamkeit genannt wurden, nämlich daß es sich um eine Studie ohne parallele Kontrollgruppe handelt, nicht zu treffen. Außerdem blieben bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse im klinischen Sinne beweisende Handlungen, wie eine standardisierte Untersuchung nach Absetzen der Medikation bzw. Reexposition, aus. Aus Gründen der Praktikabilität war auf ein solches Vorgehen von vornherein verzichtet worden. Somit ist eine endgültige Bewertung der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse sowie die Abweichung von Laborparametern oder klinischen Untersuchungsergebnissen hinsichtlich Kausalität nur eingeschränkt möglich.

Die in der Studienpopulation aufgetretenen unerwünschten Ereignisse Gewichtszunahme, uterine Blutungen, Ödeme, Kopfschmerzen, Brustspannen, Unterbauchschmerzen, Hirsutismus, Übelkeit, Migräne, Schwindel sowie Benommenheit, für die ein Zusammenhang mit der Tibolon-Therapie von den behandelnden Fachärzten nicht ausgeschlossen wurde, sind in der Literatur bereits bekannt und in den pharmakologischen Datenbanken wie Drugdex beschrieben [40]. Auch die genannten Häufigkeiten (siehe

Tab. 1) sind im Rahmen der in der Literatur zu findenden Zahlen. Zu erwähnen ist jedoch, daß zu den Symptomen Gelenk- und Muskelschmerzen (1,8 %), Schlafstörungen (1,5 %), Ausschlag (1,0 %), depressive Verstimmung (0,8 %), Pruritus (0,7 %) und Nervosität (0,6 %) keine Angaben in der Literatur zu finden sind. Hierzu ist anzumerken, daß es sich außer bei Ausschlag und Pruritus durchwegs um Symptome handelt, die im Rahmen des menopausalen Beschwerdebildes auftreten können. Dies kann als Hinweis gewertet werden, daß es unter Einnahme von Tibolon sehr selten auch zu einer Verschlechterung der menopausalen Beschwerden kommen kann, was für die Glaubwürdigkeit der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse spricht.

Folgende Symptome sind im Rahmen dieser Studie in Einzelfällen aufgetreten und nach unserer Literaturrecherche bisher nicht beschrieben worden: Laborwertveränderungen im Sinne einer Erhöhung der GPT, alkalischen Phosphatase, LDH, Leukozyten, des Serumkreatinins sowie Erniedrigung der Thrombozyten und Leukozyten, Hitzewallungen und Schweißausbrüche, Haarausfall, Hypertonus, ophthalmologische Beschwerden (insbesondere Sicca-Syndrom), Libidostörungen, Dermatitis und Ekzemerkrankungen, Durchblutungsstörungen und Hypotonie, Aggressivität und Angststörungen sowie Beschwerden im Bereich der Venen der unteren Extremitäten. Hierbei handelt es sich qualitativ und quantitativ um Symptome, die als klimakterische bzw. postmenopausale Beschwerden auftreten. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, daß in Einzelfällen die erwartete klinische Wirksamkeit von Tibolon im Rahmen dieser Studie ausblieb und es selten zu meßbaren Laborwertveränderungen kam, deren Bedeutung von den Prüfern als sehr gering eingeschätzt wurde. Eine weiterführende Bewertung der erfaßten Ereignisse kann nicht erfolgen.

Aussagen über die Einflußnahme von Tibolon auf das koronare Risiko, die Entwicklung einer Osteoporose, des Risikos der Entwicklung eines Endometrium- oder Mammakarzinoms können aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes und des gewählten Designs im Rahmen dieser Studie nicht gemacht werden.

Schlußfolgerungen

Über den 4monatigen Studienzeitraum hinweg betrachtet, kann Tibolon postmenopausale Beschwerden lindern. Die Auswertung der subjektiven Bewertung der Tibolon-Therapie durch die Patientinnen ergab, daß 70 % der Frauen die therapeutische Wirkung von Tibolon auf ihre postmenopausalen Beschwerden als gut oder sehr gut bezeich-

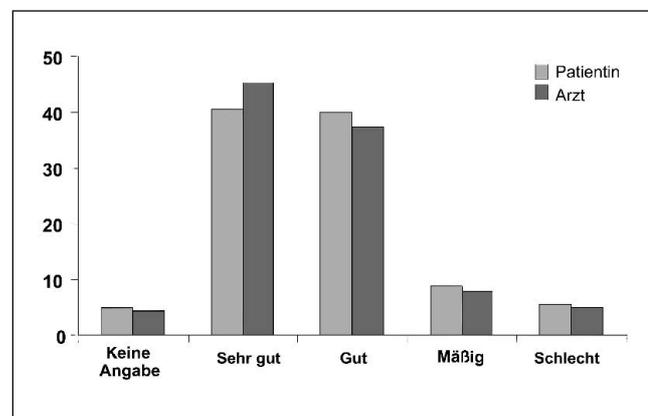


Abbildung 6: Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit von Tibolon durch die Patientinnen (hellgraue Säulen) und den Arzt (dunkelgraue Säulen) bei der einzelnen Patientin für n = 959 Frauen

neten. Von seiten der Ärzte lag die Rate noch etwas höher; für 73 % der Studienpatientinnen wurde von den Fachärzten die therapeutische Wirksamkeit von Tibolon als gut oder sehr gut angegeben. Bezüglich einer Veränderung der Libido berichteten 30 % der Frauen über einen positiven Effekt. Bemerkenswert ist, daß 60 % der Frauen ihre Libido als unverändert empfanden. Dies kann bedeuten, daß kein positiver Einfluß auf die Libido bestand, es kann jedoch auch bedeuten, daß eine sexuelle Zufriedenheit nicht noch weiter gesteigert werden mußte oder konnte. Nur 4 % der Frauen berichteten über eine Libidoverschlechterung. Die Verträglichkeit von Tibolon wurde von fast 80 % der Patientinnen und Ärzte als gut bis sehr gut eingeschätzt.

Literatur

- Connell EB. Ovarian function in the perimenopause. In: Knobil E, Neill J D (eds). Encyclopedia of Reproduction. 1998; Vol 3: 574–7.
- Wild L, Neuwinger J. Regulation der Funktion des Ovars. In: Schneider HPG (Hrsg). Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Bd. 1 – Endokrinologie und Reproduktionsmedizin I. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1995; 25–50.
- Lauritzen C. Klimakterium, Menopause, Senium. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J. (Hrsg). Gynäkologie und Geburtshilfe. Bd. 1/2. 1992. Zander J, Breckwoldt M (Hrsg). Geschlechtsreife, Sterilität, Frühschwangerschaft, Alter, Psychosomatik. Thieme, Stuttgart, 10.01–10.32.
- WHO-Study-Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 1994; 4: 368–81.
- Berg G, Hammar M (eds). The Modern Management of the Menopause. Parthenon, New York, London, 1994.
- Udoff LC, Adashi EY. Menopause. In: Knobil E, Neill J D (eds). Encyclopedia of Reproduction. 1998; Vol 3: 183–8.
- Ravnikar VA. Compliance with hormone therapy. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1332–4.
- Nachtigall LE. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. Obstet Gynecol 1990; 75: 775–805.
- Editorial. More than hot flushes. Lancet 1991; 338: 917–8.
- Nachtigall LE. Compliance with hormone replacement therapy: where we stand today. In: Berg G, Hammar M (eds). The modern management of the menopause. A perspective for the 21st century. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1994; 439–43.
- Sherwin B, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. Psychosom Med 1985; 47: 339–51.
- Dequeker J, Gensens P. Anabolic steroids, muscle function and bone. In: Duucsma SA, et al. (eds). Update on osteoporosis. Education Permanente, Stichting, 1995; 69–76.
- Tax L. Hormone replacement therapy? Livial® (Org OD14), a new possibility. In: Schönbaum E (ed). The climacteric hot flush. Prog Basic Clin Pharmacol, Karger, Basel, 1991; 143–59.
- Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. Maturitas 1987; Suppl 1: 25–33.
- Crona N, Samsioe G, Lindberg UB, Silfverstolpe G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: A comparative study with Oestradiol valerate and placebo. Maturitas 1988; 9: 303–8.
- De Aloysio D, Fabiani AG, Bautoni M, Bottigliani F. Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints. Maturitas 1987; Suppl 1: 49–65.
- Egarter C, Huber J, Lehner H, Sator MO. Effizienz und Verträglichkeit sowie seltene Nebenwirkungen einer Tibolon-Behandlung bei postmenopausalen Patientinnen. J Menopause 1998; 5 (2): 23–9.
- Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial®) over 8 years. Maturitas 1995; 21: 71–6.
- Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisit M, Milojevic S, Franchi F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. Reproduction 1982; 6: 81–91.
- Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. Arch Gynecol 1983; 234: 27–31.
- Ros AL, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. Maturitas 1995; 21: 127–36.
- Rymer JM. The effects of tibolone. Gynecol Endocrinol 1998; 12: 213–20.
- Trevoux R, Dieulangard P, Blum A. Efficacy and safety of Org OD 14 in the treatment of climacteric complaints. Maturitas 1983; 5: 89–96.
- Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17β-estradiol and dihydrogesterone. J Bone Miner Res 1997; 12: 806–12.
- Prelevic GM, Bartram C, Wood J, Okolo S, Ginsburg J. Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/progestogen therapy in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 1996; 10: 413–20.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2419–22.
- Gensens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LP. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org r^o OD 14) in women with established osteoporosis. Maturitas 1991; 13: 155–62.
- Rymer J, Fogelmann I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 53–6.
- Hauser GA. Klimakteriumsbeschwerden – Schema der Diagnostik und Evaluation. TW Gynäkologie 1996; 9: 398–403.
- Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. Maturitas 1996; 23: 55–62.
- Larsson-Cohn U, Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomized study comparing the effects of Livial and Kliogest in postmenopausal women with climacteric complaints. British Menopause Society, Exeter, 1996.
- Volpe A, Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Campanini D, Genazzani AR. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women. Maturitas 1986; 8: 327–34.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K. 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.
- Al Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. Obstet Gynecol 1999; 93: 258–64.
- Moor RA. Livial: a review of clinical studies. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106 (Suppl 19): 1–21.
- Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani AD, Bergamaschi M, Grasso A, Volpe A. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral B-endorphin in castrated rats and postmenopausal women. Maturitas 1987; 1: 35–48.
- Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas 1997; 26: 15–20.
- Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Castano R, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: Effects of Tibolone. Maturitas 1995; 22: 155–61.
- Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. Maturitas 1994; 18: 127–33.
- CCSI-Micromedex, Englewood, NJ, 2000.



Prof. Dr. med. Hans-Peter Zahradnik

Geboren 1943, Medizinstudium in Freiburg und Basel, Staatsexamen 1969 und Promotion 1970 (über „Intrakutane Vortestung und gezielte Prophylaxe der Nebenwirkungen von intravenös angewandten Röntgenkontrastmitteln“). Ausbildung in Theoretischer Medizin (1969–1972 an der Pharmakologie Freiburg) und in Gynäkologie und Geburtshilfe (1973–1978 an der Univ.-Klinik Freiburg). Habilitation 1978 über „Prostaglandine in Blut und Fruchtwasser des Menschen: ihre Bedeutung bei der Kontraktion des Uterus“; CII-Professur seit 1983. Derzeit Leiter der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Univ.-Frauenklinik Freiburg.

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](#)