

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

EGARTER CH, HUBER JC, LEHNER H, SATOR MO
*Effizienz und Verträglichkeit sowie seltene Nebenwirkungen einer
Tibolon-Behandlung bei postmenopausalen Frauen*

Journal für Menopause 1998; 5 (2) (Ausgabe für Schweiz), 26-32
Journal für Menopause 1998; 5 (2) (Ausgabe für Österreich)
23-29

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



EFFIZIENZ UND VERTRÄGLICHKEIT SOWIE SELTENE NEBENWIRKUNGEN EINER TIBOLON-BEHANDLUNG BEI POSTMENOPAUSALEN PATIENTINNEN

Summary

Tibolone (Liviel®) is a synthetic steroid analogue for the treatment of postmenopausal symptoms. The purpose of this study was to assess the tolerability and side effects of tibolone after 4 months of treatment in a large collective of patients. 1,189 postmenopausal patients were included in this study. Tibolone significantly relieved all of the classical climacteric complaints. The proportion of patients with

bleeding problems dropped significantly from 15.9 % to 6.8 %. Other complaints, such as headache, vertigo, nervousity, breast tenderness, and hirsutism were also significantly less frequent than before treatment. Only few women reported other rare side effects of tibolone, and only 14.4 % of women discontinued treatment prematurely. It is concluded that tibolone provides an efficient and safe means of treating the postmenopausal syndrome in every-day practice.

ZUSAMMENFASSUNG

Tibolon (Liviel®) ist ein synthetisches Steroidanalogon, das zur Behebung menopausaler Symptome eingesetzt wird. In dieser Studie sollten die Verträglichkeit sowie Nebenwirkungen dieses Präparats in einer 4-monatigen Untersuchung an einem großen Kollektiv eruiert werden. 1189 postmenopausale Patientinnen wurden nach entsprechender Aufklärung einbezogen, und es zeigte sich eine signifikante Besserung aller üblichen klimakterischen Beschwerden. Die Rate an Patientinnen mit Blutungsproblemen sank von 15,9 % auf 6,8 % unter Tibolon signifikant ab. Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Brustspannen, Hirsutismus etc. waren ebenfalls signifikant weniger häufig unter einer Tibolon-Therapie zu verzeichnen. Seltene Nebenwirkungen wurden nur in Einzelfällen genannt, und bei nur 14,4 % der Patientinnen wurde die Behandlung vorzeitig beendet. Tibolon erwies sich auch unter den

Bedingungen der täglichen Praxis als wirksames und sicheres Präparat.

EINLEITUNG

Im Rahmen der Hormonersatztherapie (HRT) bei klimakterischen Frauen hat man sich primär ausschließlich auf Östrogene konzentriert und sie aufgrund ihrer vielfältigen und günstigen Auswirkungen mit Recht für einen großzügigen Einsatz im Wechsel empfohlen. Wegen der möglichen Stimulierung der Gebärmutter Schleimhaut kombiniert man heute im wesentlichen die Östrogen-Therapie mit einer Gestagen-Behandlung.

Weiteren Steroidhormonen, nämlich den Androgenen, wurde in der Vergangenheit viel weniger Aufmerksamkeit geschenkt. Obwohl die vielfältigen Wirkungen der männlichen Sexualhormone bei der Frau noch nicht vollständig geklärt sind, weiß man heute, daß durch einen Androgen-Mangel Libidostörun-

gen bzw. Störungen der Sexualität auftreten können [1] und auch wahrscheinlich die psychische Leistungsfähigkeit vermindert wird. Darüber hinaus haben die männlichen Sexualhormone einen Einfluß auf die Lipolyse und auch auf den Knochenstoffwechsel [2].

Tibolon (Liviel®) ist ein neues, synthetisches Steroidanalogon, das im Gegensatz zu den bisherigen im Klimakterium eingesetzten Hormonen sowohl mit den östrogenen als auch mit den gestagenen und androgenen Rezeptoren reagieren kann. Dies liegt im wesentlichen an den Metaboliten, wobei insgesamt drei Metaboliten nachgewiesen werden konnten. Diese Metaboliten mit ihren unterschiedlichen Angriffspunkten erklären auch die vielfältigen Wirkungen von Tibolon [3].

Die hormonelle Aktivität führt, wie in zahlreichen Untersuchungen gezeigt werden konnte [4, 5], zu einer Behebung von klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen, und zwar in einem ähnlichen Ausmaß wie bei anderen Hormonersatztherapien. Tibolon wird dabei üblicherweise gut vertragen, und die Rate an Nebenwirkungen ist insgesamt sehr gering. Allerdings ist Tibolon ein synthetisches Steroid, das im Organismus nicht vorkommt, und der Zweck der vorliegenden Untersuchung war es, bei einer großen Anzahl von postmenopausalen Patientinnen die generelle Verträglichkeit zu eruierten und seltene Nebenwirkungen zu dokumentieren.

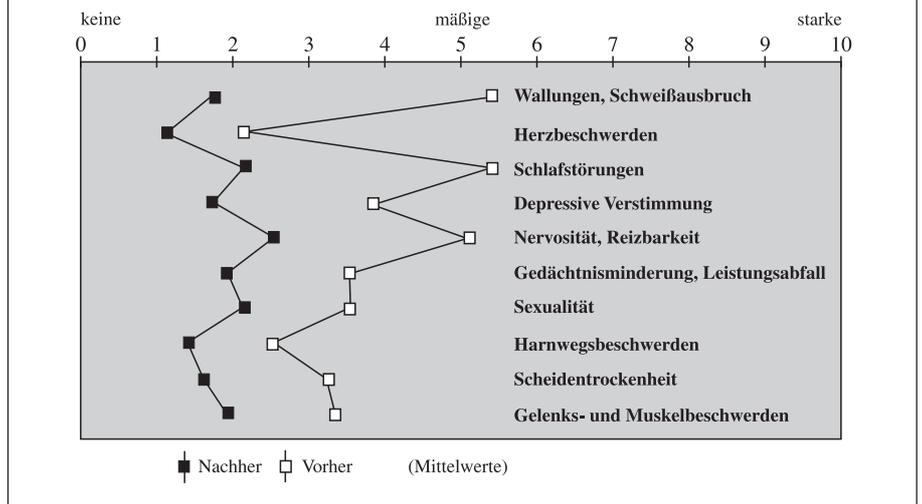
PATIENTINNEN UND METHODIK

Von Jänner bis Dezember 1996 wurden postmenopausale Frauen, die wegen klimakterischer Beschwerden einer HRT unterzogen werden sollten und keine Kontraindikationen bezüglich einer Hormongabe aufwiesen, von insgesamt 281 Ärzten nach entsprechender Zustimmung für die Studie rekrutiert.

Vor Beginn der Behandlung wurden der Blutdruck sowie das Körpergewicht erhoben, und die Patientinnen wurden bezüglich eventuell vorhandener Beschwerden (Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Brustspannen, Hirsutismus, Ödeme, Gewichtszunahme, Hautprobleme, Schlaflosigkeit und Blutungen) befragt. Darüber hinaus konnten noch beliebige andere Beschwerden genannt werden.

Die subjektive Stärke der klimakterischen Symptome wurde im einzelnen anhand der „Menopause Bewertungsskala“ von Hauser et al. [6] erhoben. Im Anschluß daran sollten die Patientinnen über einen Zeitraum von 4 Monaten Tibolon (2,5 mg Liviel® 1x1 Tablette täglich) einnehmen. Bei der Nachuntersuchung wurden wiederum Blutdruck, Gewicht sowie die Beschwerden während der Tibolon-Einnahme erhoben und neuerlich eine Beurteilung der Stärke der klimakterischen Symptome durchgeführt. Weiters wurden Daten zu eventuellen Begleitmedikationen bzw. Begleiterkrankungen und unerwünschte Ereignisse registriert.

Abbildung 1: Menopause Bewertungsskala nach Hauser et al [6].



Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA und McNemar's Test. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

ERGEBNISSE

Insgesamt 1189 postmenopausale Frauen wurden zur Behandlung ihrer klimakterischen Beschwerden in die Studie einbezogen. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug $55,5 \pm 6$ Jahre.

Wie in Abbildung 1 grafisch dargestellt, wurde unter der Therapie mit Tibolon eine signifikante Reduktion klimakterischer Beschwerden festgestellt. Die subjektive Intensität der angegebenen Beschwerden ist dabei neben Wallungen und Schweißausbrüchen vor allem in bezug auf Schlafstörungen und Nervosität bzw. Reizbarkeit am ausgeprägtesten.

Sowohl alle einzelnen angegebenen Beschwerden als auch der

Summenscore aller anhand der Menopause-Bewertungsskala erhobenen Beschwerden ($37,5 \pm 17,0$ versus $18,3 \pm 12,5$) konnten hochsignifikant ($p < 0,001$) gesenkt werden.

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wiesen im Vergleich vor und während der Therapie mit Tibolon keine statistisch auffälligen Veränderungen auf. In insgesamt 7 (0,6 %) Fällen kam es jedoch zu einem stärkeren Blutdruckanstieg; 5 dieser Patientinnen setzten das Präparat deshalb ab.

Bezüglich des Körpergewichts waren Veränderungen in beiden Richtungen zu verzeichnen. Insgesamt zeigte sich eine geringe Tendenz zur Gewichtszunahme von $0,7 \pm 3,2$ kg bei einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht vor Therapiebeginn von $68,6 \pm 10,8$ kg und während der Therapie auf $69,3 \pm 10,8$ kg.

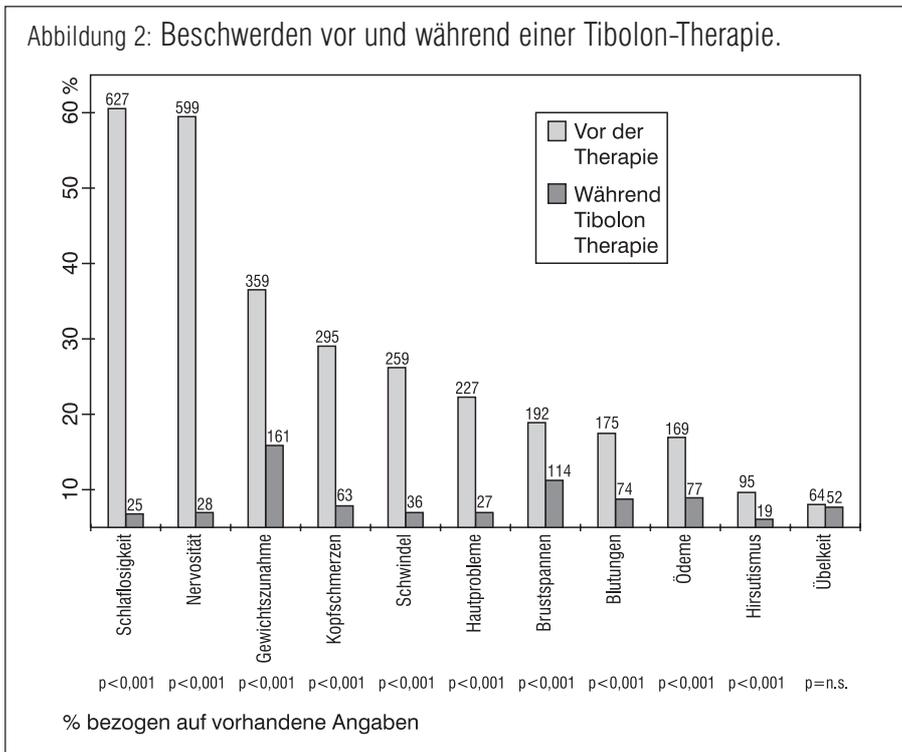
15,9 % der Patientinnen mit Uterus in situ wiesen vor Behandlungsbeginn eine vaginale

Tabelle 1: Blutungen vor und während einer Tibolon-Therapie.

	Vor Tibolon-Therapie n (%)*	Während Tibolon-Therapie n (%)*	Signifikanz
Schmierblutungen	55 (5,0)	47 (4,3)	n.s.
Metrorrhagie	47 (4,3)	11 (1,0)	p<0,001
Beides	28 (2,5)	3 (0,3)	p<0,005
Unspezifisch	45 (4,1)	13 (1,2)	p<0,001

* (%) bezogen auf vorhandene Angaben

Abbildung 2: Beschwerden vor und während einer Tibolon-Therapie.



Blutung auf; nur 6,8 % der Patientinnen gaben am Ende des 4. Behandlungsmonats eine Blutung an. Die Häufigkeit von Schmierblutungen, Metrorrhagie und unspezifischen Blutungen vor und während der Therapie zeigt Tabelle 1, wobei in 8 der 11 Fälle (1,0 %), in denen es zu einer Metrorrhagie während der Tibolon-Therapie kam, das Präparat abgesetzt wurde. In zwei Fällen mußte aufgrund

einer stärkeren Blutung eine Curettage durchgeführt werden, die in einem dieser Fälle histologisch einen Korpus-Polypen ergab. Insgesamt traten unter der Tibolon-Therapie mit 6,8 % signifikant weniger Blutungen auf, als vor Therapiebeginn bestanden hatten.

Die Häufigkeit von eventuell bestehenden Beschwerden vor und während der Tibolon-Thera-

pie, die spezifisch abgefragt wurden, sind in Abbildung 2 zusammengefaßt. Hier zeigte sich, daß vor allem der Schlaflosigkeit und Nervosität bei postmenopausalen Patientinnen spezielle Bedeutung zukommt. Interessanterweise gaben 32,6 % der Frauen bereits vor Behandlungsbeginn Probleme mit einer Gewichtszunahme an, die dann trotz der gezeigten leichten Zunahme des Körpergewichtes von etwa 0,7 kg bei der zweiten Befragung von signifikant weniger Frauen (14,6%) erneut angegeben wurden. Mit Ausnahme des Symptoms Übelkeit, bei dem keine Änderung der Inzidenz zu verzeichnen war, wurden alle genannten Nebenwirkungen signifikant seltener unter der Tibolon-Therapie beobachtet.

Seltene Nebenwirkungen wie Venen- oder Beinbeschwerden bzw. Ödeme oder androgenbedingte Nebenwirkungen, die in Einzelfällen genannt wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Insgesamt 46 Patientinnen (3,9%) kamen nicht zur vereinbarten Abschlußuntersuchung, und bei insgesamt 171 (14,4%) wurde die Tibolon-Behandlung entweder aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen oder auf Wunsch der Patientin vorzeitig abgebrochen.

DISKUSSION

Die vorliegende, an einem großen Patientenkollektiv unter den Bedingungen der täglichen Praxis durchgeführte Untersuchung bestätigt die bisherigen

Studien bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit der hormonellen Substitutionstherapie mit Tibolon [5, 7]. Es kommt zu einer signifikanten Verminderung der Häufigkeit und der Intensität typischer postmenopausaler Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche und zwar in einem ähnlichen Ausmaß wie bei Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapien [4]. Darüber hinaus werden Symptome wie Schlafstörungen oder Nervosität offenbar besonders günstig beeinflusst (Abbildung 2).

Aber auch eine bestehende depressive Verstimmung oder die subjektive Einschätzung einer Gedächtnisminderung und der Sexualität konnten in dieser großen Anzahl von Patientinnen signifikant gebessert werden. Libidoverlust ist, wie man aus verschiedenen Untersuchungen weiß, ein gewisses Problem in der Postmenopause, und man nimmt an, daß Veränderungen des Androgen-Spiegels hier eine Rolle spielen [1]. Obwohl die Meßbarkeit der Libido nicht ganz einfach ist und eine reine Frequenzaufzeichnung bezüglich des Geschlechtsverkehrs nicht unbedingt einen Rückschluß auf die Verschlechterung der Libido zuläßt, weiß man aus verschiedenen nicht-parametrischen Untersuchungen, daß es in der Postmenopause zu einer Abnahme der Libido kommt. Diesbezüglich wurde auch Tibolon untersucht, und es zeigte sich im Vergleich zu Placebo, daß es unter einer Therapie mit Tibolon zu einer signifikanten Zunahme der Libido kommt [8]. Da das Tibolon ein 19-Nortestosteron-Abkömmling ist und eine geringe androgene Partialwirkung auf-

Tabelle 2: Sonstige angegebene Nebenwirkungen vor und während einer Tibolon-Therapie.

	Vor Tibolon-Therapie n (%)*	Während Tibolon-Therapie n (%)*
Beinbeschwerden/Ödeme	–	8 (0,7)
Venenbeschwerden	5 (0,4)	8 (0,7)
Haarausfall	7 (0,6)	9 (0,8)
Akne	1 (0,1)	4 (0,3)
RR-Anstieg	1 (0,1)	7 (0,6)

* (%) bezogen auf alle Patientinnen

weist, kann diese Verbesserung auch theoretisch erklärt werden.

Alle speziell abgefragten Nebenwirkungen traten in der vorliegenden Untersuchung während der Tibolon-Therapie hochsignifikant seltener auf, mit Ausnahme der Übelkeit, bei der es zu keiner wesentlichen Änderung kam (Abbildung 2).

Obwohl die Ergebnisse bezüglich des erhobenen Körpergewichts eine Zunahme von etwa 0,7 kg durch die Tibolon-Therapie zeigten, gaben signifikant weniger Frauen (32,6 % versus 14,6 %) bei der zweiten Befragung Probleme mit einer Gewichtszunahme an. Die Veränderung des Körpergewichts bzw. bereits die Furcht vor einer Gewichtszunahme stellt sicherlich ein wesentliches Problem in bezug auf die Compliance der Patientinnen bei einer längerdauernden Hormontherapie dar [9]. Andererseits ergaben kontrollierte Studien zwischen Tibolon und Placebo keinen signifikanten Unterschied in bezug auf das Körpergewicht. Dies weist darauf hin, daß es offenbar generell bei Frauen in

dieser Lebensphase im Durchschnitt zu einer leichten Zunahme des Körpergewichts von etwa 0,5 bis 1 kg kommt [10].

Ein wesentlicher Vorteil der Therapie mit Tibolon liegt sicherlich in der aus vielen Untersuchungen bereits bekannten geringen Rate an vaginalen Blutungen [4, 11]. Auch wir konnten bei dieser großen Probandinnenanzahl nur eine sehr geringe Blutungsinzidenz von 6,8 % feststellen. Wenn Blutungen auftreten, so sollte man, wie auch andere diesbezügliche Untersuchungen ergaben, an das Vorhandensein eines Polypen im Corpus uteri [12] bzw. an submuköse Myome [13] denken. Auch in dieser Untersuchung wurde in einem Fall mit Blutung und anschließender Curettage histologisch ein Korpuspolyp nachgewiesen.

Bei den eruierten seltenen Nebenwirkungen liegt offenbar individuell eine gewisse Empfindlichkeit gegenüber der gestagenen Wirkung des Präparats vor, wie die Bein- und Venenbeschwerden zeigen. Gelegentlich dürfte dies auch gegenüber der androgenen

Wirkung in Form einer Verstärkung von Akne und Haarausfall auftreten (Tabelle 2). Bezüglich der vereinzelt Fälle von stärkerem Blutdruckanstieg ist bekannt, daß es bei oraler Verabreichung einer Hormonersatztherapie in etwa 8 % zur Erhöhung der Renin-Substrat-Produktion kommen kann, was die Entwicklung einer Hypertonie begünstigt [14]. In der vorliegenden Untersuchung kam es nur in 0,6 % der Fälle zu derartigen Blutdrucksteigerungen. Insgesamt zeigt sich mit 3,1 % eine sehr geringe Inzidenz aller seltenen Nebenwirkungen, was diese synthetische Substanz auch in der täglichen Praxis als sicheres Präparat erscheinen läßt.

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, daß das Präparat Tibolon zuverlässig klimakterische Symptome beseitigt bzw. in ihrer Intensität entscheidend vermindert und so zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität von Frauen in der Postmenopause beiträgt. Es handelt sich um ein Präparat mit einem relativ einzigartigen Wirkprofil und einer geringen Nebenwirkungsrate, das ein interessantes Beispiel einer neuen und innovativen Substanz in bezug auf die Hormonersatztherapie darstellt.

DANKSAGUNG

Wir danken den vielen KollegInnen für die Erhebung und Herrn Prof. Dr. M. Schemper und Frau A. Kaider (Institut für Medizinische Computerwissenschaften) für die Bearbeitung der Daten



Univ. Prof. Dr. Christian Egarter

1981 Promotion an der Medizinischen Fakultät Innsbruck. Von 1983 bis 1988 Facharztausbildung an der I. Univ. Frauenklinik. 1990 Habilitation mit dem Thema „Konservative Behandlung der Tubargravidität“. 1991 bis 1993 Primarius an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Krankenhaus Vöcklabruck (Oberösterreich). 1993 Rückkehr an die Univ. Frauenklinik/Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie und seither zuständig für wissenschaftliche Forschung. Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte: Prostaglandine und Zytokine, endokrinologische Gynäkologie.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Christian Egarter
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

sowie der Firma Organon für ihre Unterstützung.

Literatur

1. Sherwin B, Gelfand M, 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.
2. Dequeker J, Geusens P. Anabolic steroids, muscle function, and bone. In: Duursma SA, Raymakers JA, Scheven BAA (eds). *Update on osteoporosis*. Education Permanente Stichting 1990; 69–76.
3. Tax L. Hormone replacement therapy? Livial® (Org OD 14), a new possibility. In: Schönbaum E (ed). *The climacteric hot flush*. Prog Basic Clin Pharmacol Karger, Basel 1991; 143–59.
4. Egarter Ch, Huber J, Leikermoser R, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23: 55–62.
5. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial®) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71–6.
6. Hauser GA, Huber J, Keller PJ et al. Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopause Rating Scale). *Zentralbl Gynäkol* 1994; 116: 16–23.
7. Milner M, Sinnott M, Gasparo D, Kelly A, Barry-Kinsella C, Harrison R. Climacteric symptoms, gonadotropins, sex steroids, and binding protein with conjugated equine estrogen-progestin and tibolone over two years. *Maturitas* 1996; 3: 208–13.
8. Palacios S, Menendez C, Jurado AR, et al. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1995; 22: 155–61.
9. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy – compliance issues. *Fertil Steril* 1994; 62: 1575–60S.
10. Hänggi W, Lippuner K, Jaeger Ph, et al. The influence of postmenopausal hormone replacement therapy on body composition. *World Congress on Osteoporosis*, Amsterdam, Mai 1996.
11. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 53–6.
12. Ginsburg J, Prelevic GM. Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. *Maturitas* 1996; 24: 107–10.
13. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, et al. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: The importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 330–4.
14. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615–20.

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](#)