

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

*Tibolon-Konsensus 2005: Ergebnisse des Experten-Hearings vom 4.
Dezember 2004 und Konsensus der Gesellschaften*

*Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Österreich)
34-36*

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



ERGEBNISSE DES EXPERTEN-HEARINGS VOM 4. DEZEMBER 2004 UND KONSENSUS DER GESELLSCHAFTEN

TIBOLON-
KONSENSUS
2005

Österreichische Gesellschaft für Senologie (ÖGS), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGO), Österreichische Menopausengesellschaft, Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie, Österreichische Röntgengesellschaft (OERG)

KONSENSUS

Tibolon ist eine synthetische Substanz, die in unterschiedlichen Geweben differente Wirkungen aufweist. **Tibolon** wird für die Behandlung schwerer klimakterischer Beschwerden empfohlen

- wenn Patientinnen vor Beginn einer HRT eine erhöhte mammo-graphische Brustdichte Grad 3 oder 4 aufweisen
- wenn Patientinnen während einer konventionellen HRT eine Zunahme der Brustdichte aufweisen oder über Brustschmerzen (Mastodynie) berichten
- wenn unter Behandlung mit frei verschreibbaren HRT-Präparaten uterine Blutungsstörungen auftreten
- wenn Libidostörungen und/oder depressive Verstimmungen sich durch konventionelle HRT nicht beheben lassen.

Tibolon bei postmenopausalen Patientinnen

Tibolon (Livial® 2, 5 mg täglich) ist ein Steroidanalogon, das im Gegensatz zu den bisherigen, im Klimakterium eingesetzten Hormonkombinationen, sowohl mit den estrogenen als auch mit den gestagenen und vor allem auch androgenen Rezeptoren reagieren kann. Dies liegt im wesentlichen an den Metaboliten, in die es nach oraler Einnahme abgebaut wird. Es konnten insgesamt 3 Metaboliten, der 3 α - und der 3 β -OH-Metabolit sowie das Δ_4 -Isomer nachgewiesen werden. Diese Metaboliten mit ihren unterschiedlichen Angriffspunkten erklären auch die vielfältigen klinischen Wirkungen von Tibolon [1]. Tibolon weist durch seine selektive Rezeptoraktivierung gewebespezifische Effekte auf und zeigt darüber hinaus eine selektive enzyminhibierende Wirkung.

Kontrolle klimakterischer Symptome mit Tibolon

Die estrogen Aktivität von Tibolon führt im selben Ausmaß wie die klassischen Estrogen/Progestagen Kombinationen (Hormone Replacement Therapy; HRT) zur Behebung typischer estrogenmangelbedingter Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Auch im Bereich der Scheide kommt es zu estrogenen Effekten und damit beispielsweise zur Besserung von Trockenheit und Dyspareunie. Generell scheinen androgen wirksamen Substanzen die sexuelle Motivierung und die Libido besonders günstig zu beeinflussen. Tibolon wurde diesbezüglich in einigen Studien mit klassischen HRT-Präparaten verglichen und zeigte eine größere Effizienz in Bezug auf die sexuelle Erlebnisfähigkeit sowie die Frequenz des Sexualverkehrs und Libidosteigerung [2]. Das ist sicherlich bezüglich der Einschätzung der Lebensqualität der betroffenen Frau günstig.

In Bezug auf das Herzkreislaufrisiko kommt es unter Tibolon-Therapie mit Ausnahme des HDL-Cholesterinspiegels zu einer Verbesserung einer Reihe von Risikoparametern wie Triglyzerid-, Lipoprotein(a)- und LDL-Cholesterinspiegel. Darüber hinaus besteht bezüglich des Risikos von venösen Thromboembolien eine positiv zu bewertende Steigerung der fibrinolytischen Aktivität sowie eindeutig ein anti-ischämischer Effekt. Die Insulinresistenz bleibt entweder unverändert oder wird günstig beeinflusst. Im Tiermodell kommt es im Vergleich zu einer reinen Estrogenverabreichung zu einer praktisch vollständigen Unterdrückung der Bildung atherosklerotischer Plaques. Klinische Studien mit harten Endpunkten wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind allerdings noch im Gange.

Endometrium unter Tibolon

Unter einer Tibolon-Therapie kommt es in der Postmenopause zu keiner

Stimulation des Endometriums, so daß nur selten vaginale Blutungen resultieren. Im Vergleich zur klassischen HRT ergab sich eine signifikante Verminderung an vaginalen Blutungsproblemen bei Frauen unter Tibolon, was durch die vornehmliche Metabolisierung im Endometrium zum Δ_4 -Isomer mit seiner progestagenen Wirkung erklärt werden kann [1]. Diese geringe Rate an vaginalen Blutungen stellt in Bezug auf die Langzeit-Compliance eine besonders günstige Voraussetzung dar. Frauen, die unter klassischer Therapie durch vaginale Blutungen sowie konsekutive operative Eingriffe verunsichert sind, profitieren deshalb ebenfalls von einer Umstellung auf Tibolon.

Effekt von Tibolon auf das Knochengewebe

Umfangreiche Untersuchungen der Wirkung von Tibolon auf den Knochenstoffwechsel zeigten einen estrogenen Effekt, wobei es nicht nur zur Prophylaxe des Knochenabbaus, sondern offenbar sogar zu einer signifikanten Zunahme der Knochenmasse kommt [1]. Neueste Untersuchungen ergaben, daß für den prophylaktischen Effekt bereits eine Dosierung von 1,25 mg täglich ausreicht.

Tibolon und seine Effekte auf das Brustgewebe

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen, etwa 1 Million Fälle werden weltweit jährlich diagnostiziert [3]. Obwohl die Inzidenz des Mammakarzinoms weiter zunimmt, bleiben die Mortalitätsraten jedoch relativ konstant, wahrscheinlich aufgrund einer Ausweitung mammographischer Screening-Untersuchungen, erhöhter allgemeiner Aufmerksamkeit der Frauen und sicherlich auch verbesserter Therapiemöglichkeiten [4, 5]. Das mammographische Screening weist den stärksten Effekt bezüglich der Senkung des Mortalitätsrisikos, allerdings hauptsächlich in der Altersgrup-

pe der 50- bis 70jährigen, auf [6]. Eine Erklärung dafür könnte die üblicherweise höhere Brustdichte bei jüngeren Frauen sein, die gelegentlich die Interpretation der mammographischen Bilder erschwert [7]. Longitudinale Studien haben darüber hinaus gezeigt, daß die mammographische Dichte einen unabhängigen Risikofaktor in bezug auf Brustkrebs darstellt [8] und diese Risikoassoziation ist bedeutender als praktisch jeder andere bekannte Risikofaktor bezüglich Brustkrebs [7].

Da die Inzidenz des Mammakarzinoms mit zunehmendem Alter zunimmt, ist – bei einer alternden Bevölkerung – auch von dieser Seite in Zukunft mit einer weiteren Häufung der diagnostizierten Fälle zu rechnen. Ungefähr $\frac{2}{3}$ aller Patientinnen mit Mammakarzinom sind in der Postmenopause, viele leiden unter entsprechenden klimakterischen Problemen, wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen. Da Tamoxifen in der Präventionsstrategie des ER-positiven-Mammakarzinoms einen wichtigen Platz einnimmt, tritt auch häufig eine Verschlechterung der klimakterischen Beschwerden und einer eventuell bestehenden Osteoporose ein, die manche Frauen sogar von der adjuvanten Therapie abhält [9, 10]. Weitere Therapieoptionen wie Ovariectomie oder GnRH-Analoga verstärken ebenfalls die klimakterische Problematik, sodaß man seit einiger Zeit auf der Suche nach geeigneten Substanzen ist, die die klimakterischen Beschwerden beseitigen, den Knochenmasseverlust stoppen und die Lebensqualität entscheidend verbessern.

Tibolon weist im Brustgewebe spezifische Effekte durch eine selektive Rezeptoraktivierung auf und zeigt darüber hinaus eine selektive enzym-inhibierende Wirkung [11–13].

Präklinische Daten ergaben einen durchaus günstigen Effekt von Tibolon bezüglich der Prävention bzw. der Behandlung des Mamma-

karzinoms. So konnte gezeigt werden, daß Tibolon im Tiermodell eine tumorunterdrückende Aktivität aufweist [14], darüber hinaus legen die Ergebnisse einiger *In-vitro*-Studien ebenfalls einen protektiven Effekt auf das Brustgewebe nahe [14–17]. Die verfügbaren präklinischen Daten lassen also von Tibolon im Gegensatz zur konventionellen HRT einen potentiell günstigen Effekt auf das Wachstum eines Mammakarzinoms bzw. sogar eine tatsächliche Senkung des Risikos erwarten. Dies wird teilweise auf die Unterdrückung der Sulfphatase im Brustgewebe zurückgeführt, die eine Verminderung der lokal im Brustgewebe gebildeten Estrogene bewirkt, sowie auch auf eine Stimulation der Apoptose und eine Inhibierung der Proliferation.

Im Vergleich zu diesen präklinischen Beobachtungen gibt es allerdings derzeit nur begrenzte klinische Daten hinsichtlich Mammakarzinomrisiko unter Tibolon. In der viel kritisierten „Million Women Study (MWS)“ [18] ergab sich für Tibolon eine ähnliche Risikosteigerung wie für eine Estrogenmonotherapie. Für die Estrogenmonotherapie konnte mittlerweile in der endgültigen Publikation der Ergebnisse des zweiten Armes der prospektiv randomisierten WHI-Studie allerdings Entwarnung gegeben werden [19]. Bezüglich der Tibolon-Ergebnisse in der MWS wird eine präferentielle Verschreibung durch die bekannten günstigen präklinischen Daten angenommen, was in diesen epidemiologischen Studien letztlich zu einer falschen Risikoeinschätzung führt [20].

Randomisierte und kontrollierte klinische Studien von Tibolon im Vergleich zu einer kontinuierlichen HRT-Kombinationstherapie haben jedenfalls ein signifikant geringeres Brustspannen ergeben [21]. Ein relativ häufig auftretender Nebeneffekt einer konventionellen HRT ist zudem die erhöhte Brustdichte. Dies könnte eine Erklärungsmöglichkeit für die leichte Zunahme der Inzidenz des

Mammakarzinoms unter einer konventionellen kombinierten HRT sein. Auch die Evaluierung einer Mammographie kann, wie erwähnt, durch eine erhöhte Brustdichte beeinflusst werden [7]. In einer nicht-randomisierten Studie von Valdivia & Ortega zeigte Tibolon im Gegensatz zu einer konventionellen HRT keine erhöhte Brustdichte [22] und dies wurde in einer jüngst publizierten, randomisierten Untersuchung insofern bestätigt, als es sogar zu einer Abnahme der Brustdichte unter Tibolon kam [23]. Andere Studien [24–28] brachten ähnliche Resultate bezüglich der mammographischen Brustdichte und des subjektiven Symptoms von Brustspannen hervor. In einer kleineren Untersuchung [25] an 20 postmenopausalen Frauen, die bereits *ohne* HRT eine klinisch tastbare mastopathische Veränderung an einer oder beiden Brüsten aufwiesen, zeigten unter Tibolon keine Veränderung des Wolfe-Scores sowie eine Verbesserung der subjektiven Einschätzung des Brustspannens und ebenfalls in einigen Fällen eine Reduzierung der mammographischen Dichte. Auch Langzeitstudien über 10 Jahre haben keine Zunahme der mammographischen Brustdichte mit Tibolon ergeben [29].

In einer kleineren Studie an postmenopausalen Patientinnen nach chirurgischer Therapie eines Mammakarzinoms wurde Tibolon auch hinsichtlich klimakterischer Beschwerden untersucht. In keinem einzigen Fall kam es zu einem Karzinomrezidiv und 8 Frauen nahmen Tibolon nach wie vor ein [30].

Der nächste Schritt in der klinischen Beurteilung von Tibolon ist nun der randomisierte, placebokontrollierte Einsatz bei Frauen nach Behandlung eines Mammakarzinoms in bezug auf die Rezidivhäufigkeit und Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. Diese Studie mit einem Steroidhormon ist derzeit weltweit die einzige Studie, die nach den WHI- und MWS-Ergebnissen nicht abgebrochen wurde.

Literatur:

1. Rymer J. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 213–20.
2. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; 26: 15.
3. Von Schoultz B. HRT and breast cancer risk – what to advise? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 205–8.
4. Pisani P. Breast cancer: geographic variation and risk factors. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1992; 11: 313–6.
5. Forbes JF. The incidence of breast cancer: the global burden, public health considerations. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 1): S1–20.
6. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lidgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet* 1993; 341: 973–8.
7. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Trichler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 7: 1133–44.
8. Bartow SA, Pathak DR, Mettler FA, Key CR, Pike MC. Breast mammographic pattern: A concatenation of confounding and breast cancer risk factors. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 813–9.
9. Fentiman IS, Howell A, Hamed H et al. A controlled trial of adjuvant tamoxifen, with or without prednisolone in postmenopausal women with operable breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 729–31.
10. Love RR, Cameron L, Connell BL, et al. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1842–7.
11. Markiewicz L, Gurbide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic, and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD 14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 535–41.
12. Markiewicz L, Hochberg RB, Gurbide E. Intrinsic estrogenicity of some progestagenic drugs. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 53–8.
13. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurbide E. Human endometrial β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 45: 345–51.
14. Kloosterboer HJ, Schoonen WGEJ, Deckers GH, Klijn JGM. Effect of progestagens and Org OD 14 in in-vitro and in-vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 311–8.
15. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova A, et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation, and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 (S1): 77–9.
16. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17: 135–40.
17. Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effects of Org OD14 (Livial) and its metabolites on 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells. *Anticancer Research* 1999; 19: 261–8.
18. Beral V and Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
19. WHI Steering Committee. Effects of conjugated equine-estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
20. Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. Editorial. *Maturitas* 2003; 46: 1–6.
21. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomized 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.
22. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estradiol, or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 101–7.
23. Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavý P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81: 617–23.
24. Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H, Ertungealp E. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870–5.
25. Eppel W, Egarter Ch, Vogl S, Wolf G. Mammographic densities and hormone replacement therapy with tibolone. *Maturitas* 2001; 40: 165–71.
26. Ozdemir A, Konus O, Nas T, et al. Mammographic density and ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. *Int J Gyn Obstet* 1999; 67: 23–32.
27. Colaruci N, Mele D, De Franciscis P, et al. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 235–8.
28. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderquist G, Mol-Årns M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717–22.
29. Bruce D, Robinson J, Mc Williams S, Reddy M, Fentiman I, Rymer J. Long-term effects of tibolone on mammographic density. *Fertil Steril* 2004; 82: 1343–7.
30. Ginsburg J, Prelevic G. Tibolone in postmenopausal women with a history of breast carcinoma. *J Br Menopause Soc* 1995; 1: 24–5.

ANHANG: TIBOLON-CONSENSUS-MEETING – WIEN, 4.12.2004

Teilnehmer:

Prim. Dr. Hans Concin, Bregenz
 Univ.-Prof. Dr. Christian Egarter, Wien
 Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, Wien
 Univ.-Prof. Dr. Ernst Kubista, Wien
 Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter, Wien
 Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Innsbruck
 Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Medl, Wien
 Prim. HR. Dr. Rainer Christian Menzel, Salzburg

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, Graz
 Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Salzer, Wien
 Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevela, Wien
 Dr. Irene Thiel, Weiz
 Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt, Innsbruck
 Univ.-Prof. Dr. Raimund Winter, Graz
 Univ.-Prof. Dr. Georg Wolf, Wien
 Univ.-Prof. Dr. Thomas Helbich, Wien

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