

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KENEMANS P, SPEROFF L

Tibolon: Klinische Empfehlungen und praktische Richtlinien

Journal für Menopause 2005; 12 (2) (Ausgabe für Schweiz), 10-15

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



Tibolon: Klinische Empfehlungen und praktische Richtlinien

Ein Bericht der Internationalen Tibolon-Konsensusgruppe*

P. Kenemans, L. Speroff im Namen der Internationalen Tibolon-Konsensusgruppe

Ein internationales multidisziplinäres Gremium von Experten auf dem Gebiet der Behandlung menopausaler Beschwerden traf sich anlässlich des 4. Amsterdamer Menopause-Symposiums im Oktober 2004, um innerhalb des breiten Spektrums der derzeit verfügbaren postmenopausalen Therapieoptionen den speziellen Stellenwert von Tibolon, einem synthetischen Steroid mit einem spezifischen klinischen Profil, zu ermitteln. Das Gremium kam zu der übereinstimmenden Bewertung, daß Tibolon eine nützliche Therapieoption für Frauen mit klimakterischen Beschwerden ist.

Tibolon bessert vasomotorische Symptome, wirkt sich positiv auf das sexuelle Wohlbefinden und die Stimmung aus und hat einen günstigen Einfluß auf die vaginale Atrophie und auf urogenitale Symptome. Die Prävention des Knochenverlusts unter der Therapie mit Tibolon ist derjenigen unter einer Estrogentherapie (ET) und Estrogen-Gestagen-Therapie (EPT) vergleichbar. Da Tibolon selten eine Endometriumproliferation verursacht, ist keine zusätzliche Gabe eines Gestagens erforderlich. Tibolon ist darüber hinaus gut verträglich, da es nur eine geringe Inzidenz von Vaginalblutungen und Brustschmerzen verursacht.

Tibolon bewirkt keine Zunahme der mammographischen Dichte. Die absoluten Zahlen von Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Mammakarzinom werden sowohl unter der Therapie mit Tibolon als auch unter einer ET als niedrig eingeschätzt bzw. ein solches Risiko ist mit Tibolon und ET nicht vorhanden, und das Risiko unter Tibolon sollte signifikant geringer sein als unter einer EPT. Möglicherweise ist daher Tibolon bei gewissen Frauen, bei denen keine Hysterektomie durchgeführt wurde, einer EPT vorzuziehen.

Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz schlug das Gremium eine Reihe von Subgruppen von postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen vor, bei denen Tibolon einen zusätzlichen Nutzen haben könnte; hierzu gehören Frauen mit sexueller Dysfunktion, Verstimmungszuständen, Myofibromen und Beschwerden im Bereich des Urogenitaltrakts sowie Frauen mit Brustspannen oder einer hohen mammographischen Brustdichte bei Anwendung einer EPT.

Schlüsselwörter: Tibolon, Richtlinien, Konsensus-Statement, Empfehlungen, Stimmung, Sexualität, Brustdichte

Tibolon: Recommandations cliniques et directives pratiques. Un rapport du groupe consensuel international sur le Tibolon. À l'occasion du 4^e symposium sur la ménopause organisé à Amsterdam, un groupe multidisciplinaire international d'experts dans le domaine du traitement des troubles ménopausiques s'est réuni en octobre 2004 pour évaluer, au sein du large spectre des options de traitements postménopausiques actuellement disponibles, l'importance particulière du Tibolon, un stéroïde synthétique présentant un profil clinique spécifique. Cette commission s'est accordée à déclarer unanimement que le Tibolon représente une option thérapeutique utile pour les femmes souffrant de troubles climatiques.

Le Tibolon améliore les symptômes vasomoteurs, agit positivement sur le bien-être sexuel et l'humeur. Il influence favorablement l'atrophie vaginale ainsi que les symptômes urogénitaux. Dans le cadre d'un traitement au Tibolon, la prévention de la perte osseuse est comparable à celle rencontrée par traitement œstrogénique (ET) ou œstroprogestatif (EPT). Le Tibolon ne provoque que rarement une prolifération de l'endomètre, ce qui rend superflue toute administration supplémentaire de progestatif. Par ailleurs, le Tibolon est bien toléré car il n'a qu'une faible incidence au niveau des saignements vaginaux et des douleurs mammaires.

Le Tibolon ne provoque aucune augmentation de la densité mammographique. En chiffres absolus, le nombre de femmes présentant un risque accru de carcinome mammaire est jugé faible voire inexistant, que ce soit par traitement au Tibolon ou par traitement œstrogénique. En outre, il semblerait que le risque soit nettement plus faible par traitement au Tibolon que par traitement œstroprogestatif. Tout cela prêche à penser qu'il pourrait être intéressant de préférer un traitement au Tibolon à un traitement œstroprogestatif chez certaines femmes n'ayant subi aucune hystérectomie.

Sur la base de l'évidence présente, la commission a donc proposé tout un éventail de sous-groupes de femmes postménopausiques présentant des symptômes vasomoteurs, pour lesquelles le Tibolon pourrait être utile. Il s'agit de femmes souffrant de dysfonction sexuelle, de troubles affectifs, de myofibromes et de troubles au niveau du système urogénital ou encore de femmes présentant une tension mammaire ou une haute densité mammographique au cours d'un traitement œstroprogestatif. **J Menopause 2005; 12 (2): 10–5.**

Mots clés: Tibolone, directives, déclaration de consensus, recommandations, humeur, sexualité, densité des seins

Ein internationales multidisziplinäres Gremium von Experten auf dem Gebiet der Behandlung menopausaler Beschwerden traf sich anlässlich des 4. Amsterdamer Menopause-Symposiums (2.–4. Oktober 2004), um den speziellen Stellenwert von Tibolon innerhalb des Spektrums der derzeit verfügbaren postmenopausalen Therapieoptionen zu ermitteln. Tibolon ist eine außergewöhnliche Substanz, die weltweit häufig zur Behandlung klimakterischer Symptome eingesetzt wird. Das Medikament ist in 90 Ländern zur Behandlung klimakterischer Symptome und in 45 Ländern zur Prävention der Osteoporose zugelassen.

Tibolon hat aufgrund eines gewebe-selektiven Metabolismus, der Enzymregulierung und/oder Rezeptorbindung und -aktivierung spezifische Wirkungen in verschiedenen Geweben. Tibolon wird nach oraler Gabe in drei aktive Metaboliten umgewandelt: die 3 α -OH- und 3 β -OH-Tibolon-Metaboliten haben estrogenische Wirkungen auf Knochen, Vagina und klimakterische Symptome, während das Δ^4 -Isomer gestagene und androgene Eigenschaften aufweist und eine Stimulation des Endometriums verhindert. Das Brustgewebe wird aufgrund der Wirkungen auf die lokale Enzymaktivität, die die Bildung aktiver Estrogene ver-

*Diese Empfehlungen der Tibolon-Konsensusgruppe wurden primär veröffentlicht in Maturitas 2005; 51: 21–8 und sind auch zu finden unter www.sciencedirect.com. Nachdruck der deutschen Übersetzung mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Mitglieder der Internationalen Tibolon Konsensus-Gruppe: M. Birkhäuser, N. Bundred, H. Burger, A. R. Genazzani, P. Kenemans (chair), L. Kiesel, A. O. Mueck, M. Neves e Castro, S. Palacios, L. Speroff (co-chair), J. C. Stevenson, M. J. van der Mooren, B. von Schoultz

Hinweis: ET (estrogen therapy) ist die Abkürzung für postmenopausale Hormontherapien, die ausschließlich aus Estrogenen bestehen. Einige Mitglieder der Gruppe hätten die Abkürzung ERT bevorzugt. Eine kombinierte Hormontherapie wird als EPT (estrogen/progestogen therapy) bezeichnet (einige hätten die Abkürzung HRT bevorzugt).

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Peter Kenemans, Vrije Universiteit Amsterdam, Medisch Centrum, De Boelelaan 1118, NL-1081 HV Amsterdam; E-Mail: kenemans@vumc.nl

hindern, ebenfalls nicht stimuliert. Tibolon wird als ein gewebe selektiver Regulator der Estrogenaktivität (STEAR, Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) klassifiziert [1].

Angesichts der Ergebnisse der „Women’s Health Initiative“- (WHI) Studie zur Estrogentherapie (ET) ohne Gestagenzusatz [2] und nach der Kritik [3, 4] der Untersuchungsergebnisse aus der „Million Women Study“ (MWS) [5] besteht nun ein Bedarf, den Expertenrat in bezug auf die Anwendung einer postmenopausalen Hormontherapie neu zu formulieren. Mehrere wissenschaftliche Gesellschaften, z. B. EMAS und IMS, haben ihre Konsensus-Statements und Positionspapiere in jüngster Zeit aktualisiert [6, 7]. Diese Berichte liefern keine systematischen praktischen Leitlinien und erwähnen selten Tibolon. Da Tibolon ein anderes Profil hat als die herkömmliche ET, Estrogen-Gestagen-Therapie (EPT) und selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs), besteht ein Bedarf an eigenen Empfehlungen, die eine praktische Hilfe für Gynäkologen und Allgemeinärzte in der klinischen Alltagspraxis bieten.

Das Gremium wertete Tibolon übereinstimmend als nützliche Therapieoption für Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Zusätzlich zur Besserung klimakterischer Symptome hat Tibolon positive Auswirkungen auf das sexuelle Wohlbefinden und die Stimmung. Es ist gut verträglich und verursacht nur eine geringe Inzidenz von Vaginalblutungen und Brustschmerzen. Im Hinblick auf das Mammakarzinom geht aus einer Neubewertung der jüngsten Daten hervor, daß die absoluten Zahlen von gefährdeten Frauen unter einer ET und Tibolon gering sind, sofern überhaupt ein Risiko besteht, und daß das Risiko unter Tibolon geringer ist als unter einer EPT. Möglicherweise dürfte daher Tibolon bei Frauen, bei denen keine Hysterektomie durchgeführt wurde, einer EPT vorzuziehen sein. Bezüglich einer ET könnte dies auch für die hysterektomierten Frauen gelten, die für sexuelle Probleme und Verstimmungszustände stärker disponiert sind.

Evidenz

Wirksamkeit

Klimakterische Symptome

Randomisierte, placebokontrollierte Studien bestätigen, daß Tibolon Hitzewallungen, Schweißausbrüche und andere typische Symptome wie Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit unter Kontrolle bringen kann. Es hat sich in bezug auf die Besserung klimakterischer Symptome als ebenso wirksam erwiesen wie verschiedenste EPT/ET [8–10], obgleich die Wirkung etwas langsamer eintreten kann. Darüber hinaus kann es als Add-back-Therapie zur Behebung von Estrogenmangelsymptomen bei Frauen angewendet werden, die eine Therapie mit einem Gonadotropin-releasing-hormone-(GnRH) Agonisten zur Behandlung von Myomen oder einer Endometriose erhalten [11, 12].

- **Konsensus:** Tibolon ist bei der Behandlung klimakterischer Symptome ebenso wirksam wie die derzeit angewendeten EPT/ET (Evidenzgrad: bewiesen).

Urogenitale Symptome

Tibolon bewirkt nachweislich eine Rückbildung der vaginalen Atrophie (Zunahme des Karyopyknose-Index und des Zellreifewerts) sowie eine günstige Beeinflussung des

Zervixschleims [13]. Mit Tibolon behandelte Frauen berichten über signifikant geringere vaginale Trockenheit, Dyspareunie und Harnwegssymptome.

- **Konsensus:** Mit Tibolon ist eine Behandlung der vaginalen Atrophie und eine Besserung urogenitaler Symptome möglich (Evidenzgrad: bewiesen).

Libido und Sexualität

Die Wirkungen von Tibolon auf zirkulierende Androgene unterscheiden sich von den Wirkungen von oralen Standardhormontherapien. Unter der Therapie mit Tibolon sind die Spiegel von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) eher verringert als erhöht; die Konzentrationen von freiem Testosteron sind daher signifikant erhöht im Gegensatz zu der Abnahme, die unter einer Standard-EPT beobachtet wird. Für Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) wurde ebenfalls eine Zunahme nachgewiesen [14]. Darüber hinaus hat das Δ^4 -Isomer von Tibolon androgene Wirkungen. Diese Eigenschaften von Tibolon tragen zu einem günstigen Effekt auf sexuelles Wohlbefinden, einschließlich Verbesserung von Libido, Erregbarkeit, sexuellen Fantasien und vaginaler Lubrikation, bei [15–17]. Verglichen mit einer EPT führte Tibolon zu einer signifikant stärkeren Besserung von Koitusfrequenz, Genuß und Befriedigung [18]. Ähnliche signifikante Verbesserungen wurden unter der Therapie mit Tibolon und einer Kombination von Estrogen und Androgen in bezug auf Orgasmushäufigkeit und sexuelle Reaktionsfähigkeit berichtet, wenn ein Vergleich mit einer ET und Kontrollen erfolgte [19].

- **Konsensus:** Tibolon hat eine positive Wirkung auf das sexuelle Wohlbefinden und es wirkt sich diesbezüglich günstiger aus als eine orale EPT/ET. Es wurden bisher jedoch keine randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, in denen speziell die Wirkungen von Tibolon bei weiblicher sexueller Dysfunktion untersucht worden wären (Evidenzgrad: möglich/biologisch plausibel).

Stimmung und Depression

Die ausgeprägt günstigen Wirkungen von Tibolon auf die Stimmung werden auf die Normalisierung der β -Endorphin-Spiegel und die androgenen Eigenschaften des Medikaments zurückgeführt [15, 20]. In einer Vergleichsstudie mit EPT erwies sich Tibolon als wirksamer in bezug auf die Besserung von Verstimmungszuständen [21]. Es kann auch synergistisch mit Psychopharmaka wirken und dadurch zu einer rascheren Besserung bei Frauen mit Depression oder Psychose führen. Da die Anwendung von Antidepressiva häufig mit einer sexuellen Dysfunktion verbunden ist, können die Wirkungen von Tibolon auf die Sexualität zusätzliche Vorteile bei diesen Frauen haben.

- **Konsensus:** Tibolon hat einen positiven Einfluß auf die Stimmung (Evidenzgrad: Expertenmeinung/biologisch plausibel).

Lebensqualität

Günstige Wirkungen auf klimakterische und urogenitale Symptome, Schlaf, Libido und Stimmung, kombiniert mit geringen Raten von Vaginalblutungen und Brustspannen, dürften erwartungsgemäß zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Aus einer Reihe von Studien, in denen spezifische Skalen zur Bewertung von Lebensqualität und Wohlbefinden eingesetzt wurden, geht hervor, daß bei den meisten Frauen unter Tibolon signifikante Verbesserungen fest-

stellbar sind [9, 22]. Dies wurde während der langfristigen klinischen Alltagserfahrung mit Tibolon bestätigt. Eine solche erfahrungsbasierte Evidenz ist wichtig bei der Beurteilung der Gesamtwirkungen.

- **Konsensus:** Die klinische Erfahrung mit Tibolon weist darauf hin, daß es die Lebensqualität verbessert (Evidenzgrad: Expertenmeinung).

Prävention des Knochenverlusts

Randomisierte, kontrollierte Studien belegen, daß Tibolon zu einer wirksamen Zunahme der Knochenmineraldichte (BMD) führt und einen Knochenverlust verhindert [23, 24]. Günstige Wirkungen sind an Schenkelhals sowie Wirbelsäule feststellbar. Diese günstigen Wirkungen sind während einer Langzeittherapie (10 Jahre) [25] sowie bei Frauen in der frühen und späten Postmenopause, bei Frauen mit bestehender Osteoporose sowie bei Frauen nachweisbar, die eine Therapie mit GnRH-Agonisten erhalten [11, 12, 26–28].

- **Konsensus:** Tibolon verhindert den Knochenverlust ebenso wirksam wie eine EPT/ET (Evidenzgrad: bewiesen).

Bisher liegen keine Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zum Frakturrisiko vor.

Sicherheit und Verträglichkeit

Verträglichkeit für das Brustgewebe

Tibolon verursacht signifikant weniger Brustspannen und Mastalgie als eine EPT; ein Therapieabbruch aus diesen Gründen ist bei Frauen, die Tibolon einnehmen, deutlich weniger wahrscheinlich als unter einer EPT [8, 9, 23, 29]. Frauen mit EPT-induziertem Brustspannen oder Mastalgie profitieren offenbar von einer Umstellung auf Tibolon [30].

- **Konsensus:** Tibolon verursacht weniger Brustspannen und Mastalgie als eine EPT (Evidenzgrad: bewiesen).

Mammographische Dichte

Tibolon bewirkt keine Zunahme der mammographischen Dichte [29, 31]. Eine natürlich auftretende erhöhte mammographische Dichte gilt als unabhängiger Risikofaktor für Brustkrebs. Derzeit ist unklar, ob die EPT-induzierte Mammadichte ein Surrogatmarker für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko ist; eine erhöhte mammographische Dichte kann jedoch Mammatomen auf Vorsorge-Mammogrammen maskieren und dadurch die Früherkennung verzögern [32]. Außerdem führt eine erhöhte mammographische Dichte zu einer erhöhten Rate von Wiedereinbestellungen der Frauen, was zu deren Ängsten beiträgt [33, 34].

- **Konsensus:** Tibolon bewirkt keine Zunahme der mammographischen Dichte (Evidenzgrad: bewiesen).

Sicherheit für das Brustgewebe

Wie aufgrund des Wirkmechanismus angenommen wurde, zeigen randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, daß Tibolon eine andere klinische Wirkung auf das Brustgewebe hat als eine EPT. Im Gegensatz zur EPT verursacht Tibolon keine Zunahme der Proliferation von Brustgewebe, während es gleichzeitig die Apoptose stimuliert [31, 35].

Ausgehend von den gepoolten Daten aus allen Phase-III/IV-Studien zu Tibolon wurde kein erhöhtes Brustkrebsrisiko im Vergleich zu Placebo festgestellt (relatives Risiko [RR] 0,50; 95%-Konfidenzintervall 0,11–2,54) [36]. Aus der MWS wurde allerdings über ein erhöhtes RR für Brustkrebs unter der Therapie mit Tibolon berichtet (relatives Risiko [RR] 1,45; 95%-Konfidenzintervall 1,25–1,67); dies war jedoch signifikant ($p < 0,0001$) geringer als das unter einer EPT feststellbare RR [5]. Eine andere epidemiologische Studie anhand der britischen General Practice Research Database (GPRD) zeigte kein erhöhtes Risiko unter der Therapie mit Tibolon (relatives Risiko [RR] 1,02; 95%-Konfidenzintervall 0,78–1,33) [37]. Diese Studie wurde jedoch nur in Form einer erweiterten Zusammenfassung und noch nicht als vollständiger Artikel veröffentlicht.

Obgleich die beste Evidenz, die derzeit zur Auswirkung von Tibolon auf das Mammakarzinom vorliegt, aus der MWS stammt, werden die aus dieser Beobachtungsstudie berichteten Risiken wahrscheinlich überschätzt [3, 4]. Neuere Daten aus einer prospektiven Studie zeigen [2, 33], daß die absolute Zunahme des Brustkrebsrisikos geringer ist als in der MWS berichtet wurde, und daß die Risiken unter Tibolon und ET wahrscheinlich geringer sind als unter einer EPT.

- **Konsensus:** Es werden randomisierte, kontrollierte Studien abgewartet, in denen die Brustkrebsinzidenz und Tibolon untersucht werden, ehe ein fundierter Schluß in bezug auf Tibolon und Brustkrebs gezogen werden kann (Evidenzgrad: nicht schlüssig).

Endometrium

Die selektive lokale Verstoffwechselung von Tibolon in den Δ^4 -Metaboliten, der gestagene Eigenschaften aufweist, verhindert eine Proliferation des Endometriums; dadurch erübrigt sich die zusätzliche Gabe eines Gestagens. Die gewebe selektive Wirkung von Tibolon auf die Sulfatase reduziert auch die estrogene Aktivität im Endometrium.

Tibolon führt zu einer geringen Inzidenz von Vaginalblutungen. Randomisierte kontrollierte Studien zeigen, daß bei Frauen, die Tibolon erhalten, signifikant weniger irreguläre Vaginalblutungen auftreten und die Amenorrhö-Rate höher liegt als bei Frauen, die eine EPT erhalten [8, 9, 38].

Die histologische Untersuchung des Endometriums bei tibolonbehandelten Frauen zeigt keine Hyperplasie und ein hochgradig atrophisches Endometrium [39, 40]. Bei einem Vergleich mit Frauen, die eine EPT erhalten, ergibt sich keine signifikante Zunahme der Endometriumdicke [38, 41]. Im Gegensatz zur EPT verursacht Tibolon keine Zunahme von Größe oder Volumen von Myomen [42].

- **Konsensus:** Unter Tibolon kommt es nur selten zu einer Stimulation des Endometriums; die zusätzliche Gabe eines Gestagens ist nicht erforderlich. Tibolon führt zu einer hohen Amenorrhö-Rate und zu einer geringeren Inzidenz von irregulären Vaginalblutungen als eine kontinuierliche EPT (Evidenzgrad: bewiesen).

Herz-Kreislauf-System

Klinische Endpunktdaten aus randomisierten kontrollierten Studien liegen für Tibolon derzeit nicht vor.

Einige Surrogat-Endpunkte für eine arterielle Erkrankung verändern sich in günstiger Richtung (Triglyzeride, Lipoprotein(a), Low-density-Lipoprotein-Cholesterin, Partikelgröße, Parameter der endothelialen Funktion, Gefäßtonus), andere hingegen nicht (High-density-Lipoprotein-Cholesterin, C-reaktives Protein) [43].

Für einige Risikomarker einer venösen thromboembolischen Erkrankung (APC-Resistenz, Antithrombin, Protein C, Fibrinogen, Faktor VII, Plasminogen, PAI-1, PAP-Komplex, TDP) ergeben sich potentiell günstige Wirkungen oder keine Veränderungen, wohingegen andere Marker (F1+2, TAT, D-Dimer) prokoagulatorische Veränderungen zeigen [44].

- **Konsensus:** Kardiovaskuläre, klinische Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien liegen noch nicht vor. Surrogat-Endpunkt-Studien in Bezug auf eine arterielle Erkrankung und venöse thromboembolische Erkrankungen sind unschlüssig hinsichtlich Nutzen oder Risiko (Evidenzgrad: unschlüssig).

Allgemeine Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Tibolon ist erwiesen. Häufigste Nebenwirkungen sind Leukorrhö, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Vaginalblutung und Brustschmerzen. Vaginalblutungen und Brustschmerzen treten unter Tibolon jedoch signifikant seltener auf als unter einer kontinuierlichen EPT. Ein Vergleich mit den prätherapeutischen Werten in einer Studie mit über 1000 Frauen ergab, daß die Anwendung von Tibolon zu einer signifikanten Reduktion verschiedenster Beschwerden führte, einschließlich der Gewichtszunahme [45]. Studien belegen, daß Tibolon die bei postmenopausalen Frauen typischerweise auftretende Zunahme der Körperfettmasse und Abnahme der fettfreien Körpermasse verhindert [46, 47].

- **Konsensus:** Tibolon ist gut verträglich. Es hat keine bedeutende klinische Auswirkung auf das Körpergewicht (Evidenzgrad: bewiesen).

Empfehlungen

Das Gremium wertete Tibolon übereinstimmend als nützliche Therapieoption für Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Zusätzlich zur Besserung klimakterischer Symptome hat Tibolon zumeist positive Auswirkungen auf das sexuelle Wohlbefinden und die Stimmung. Es ist gut verträglich und verursacht nur eine geringe Inzidenz von Vaginalblutungen und Brustschmerzen. Im Hinblick auf das Mammakarzinom geht aus den jüngsten Daten hervor, daß die absoluten Zahlen von gefährdeten Frauen gering sind. Das Risiko unter Tibolon ist dem unter einer ET vergleichbar und es ist wahrscheinlich geringer als unter einer EPT. Die WHI-Studie ergab kein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom unter einer alleinigen ET [2]. Während eine ET als sichere Therapiemöglichkeit für Frauen ohne Uterus bewertet werden kann, dürfte möglicherweise Tibolon bei Frauen, bei denen keine Hysterektomie durchgeführt wurde, einer EPT vorzuziehen sein. Bezüglich einer ET könnte dies auch für die hysterektomierten Frauen gelten, die für sexuelle Probleme und Verstimmungszuständen stärker disponiert sind.

Ausgehend von der vorliegenden Evidenz gab das Gremium die folgenden Empfehlungen:

• Postmenopausale Frauen mit vasomotorischen Symptomen, bei denen Tibolon einen zusätzlichen Nutzen haben dürfte

- Frauen mit verminderter Libido oder mit einer sogenannten weiblichen sexuellen Dysfunktion
- Frauen mit Verstimmungszuständen oder Frauen, die Psychopharmaka erhalten
- Frauen mit Risiko für einen beschleunigten Knochenichteverlust
- Frauen mit prämenopausalem Brustspannen oder Mastalgie
- Frauen mit hoher Mammadichte
- Frauen mit Uterusmyomen
- Frauen mit urogenitalen Beschwerden

• Frauen, die von einer Umstellung von einer EPT/ET auf Tibolon profitieren könnten

Nach dem Vorschlag des Gremiums könnten einige Gruppen von Frauen von einer Umstellung von einer herkömmlichen EPT/ET auf Tibolon profitieren:

- Frauen mit einer Zunahme von Brustschmerzen oder Mastalgie
- Frauen mit einer Zunahme der Mammadichte, die zu irrtümlichen Wiedereinbestellungen oder zu nicht auswertbaren Mammogrammen führt
- Frauen mit verminderter Libido
- Frauen mit Verstimmungszuständen
- Frauen mit Blutungsstörungen (sofern keine histopathologischen Gründe für die Blutung bestehen)

• Frauen ohne klimakterische Symptome, bei denen eine Behandlung zu erwägen ist

Das Gremium wies auch darauf hin, daß manche postmenopausalen Frauen ohne klimakterische Symptome oder mit nur leichten Symptomen von einer Behandlung mit Tibolon profitieren könnten:

- Frauen mit verminderter Libido
- Frauen mit Verstimmungszuständen
- Frauen mit Osteopenie

• Andere Gruppen von Frauen, bei denen eine Behandlung zu erwägen ist

Zusätzlich zu postmenopausalen Frauen mit natürlichem Eintritt der Menopause zog das Gremium die Anwendung von Tibolon auch bei jüngeren Frauen in Erwägung:

- Frauen mit vorzeitiger Menopause – für diese Gruppe wurde keine übereinstimmende Bewertung bezüglich der Anwendung einer EPT, ET oder von Tibolon erreicht. Mehrere Mitglieder kamen überein, Tibolon bei dieser Indikation anzuwenden, vor allem dann, wenn die Frauen an Verstimmungszuständen und sexuellen Problemen leiden; andere gaben jedoch der Anwendung einer EPT/ET den Vorzug.
- Frauen, die eine langfristige Add-back-Therapie mit GnRH-Agonisten wegen einer Endometriose erhalten; das Gremium stimmte darin überein, daß Tibolon sich bei diesen Frauen als vorteilhaft in Bezug auf eine Besserung der Estrogenmangelsymptome und die Prävention des Knochenverlusts erweisen kann.

Gegenanzeigen für Tibolon

Der Empfehlung des Gremiums zufolge sind für Tibolon dieselben Gegenanzeigen zu beachten wie für eine EPT/ET.

Schlußbemerkungen

Dieser Konsensus zu klinischen Empfehlungen und praktischen Richtlinien für die Anwendung von Tibolon bei postmenopausalen Frauen wurde von Experten mit Erfahrung auf dem Gebiet der postmenopausalen Hormontherapie und der Anwendung von Tibolon auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz formuliert.

Die beste verfügbare Evidenz ist, wie angegeben, nicht immer identisch mit der wünschenswerten „Grad-I“-Evidenz, die mit prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien erreicht wird. Man vertrat jedoch die Auffassung, daß in Bereichen, in denen diese optimalen Daten nicht vorliegen, dem Gynäkologen und Allgemeinarzt mit der Angabe „Es bedarf weiterer Forschung“ kein wirklich pragmatisches Instrument für die klinische Anwendung in der Alltagspraxis an die Hand gegeben würde.

Die Expertengruppe hat versucht, die verfügbare Evidenz in einem zweckmäßigen Dokument zusammenzufassen. Jede Entscheidung in der medizinischen Praxis muß jedoch auf die Patientin abgestimmt werden und nach einer adäquaten Beratung von Patientin und Arzt zusammen ausgehend von den individuellen Kenntnissen und der persönlichen Fachkenntnis getroffen werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Mehrere Autoren wurden von pharmazeutischen Unternehmen finanziell unterstützt, um öffentlich über die postmenopausale Hormontherapie zu sprechen, dafür oder dagegen. Mehrere Autoren erhielten eine finanzielle Förderung für Forschung und/oder Fortbildung von pharmazeutischen Unternehmen (die Hormontherapiepräparate vertreiben oder auch nicht) sowie aus nichtkommerziellen Quellen, von Forschungsräten und karitativen Organisationen zur Durchführung von Forschungsarbeit auf dem Gebiet Menopause und postmenopausale Hormontherapie.

Literatur:

1. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45–71.
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
3. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004; 7: 3–7.
4. Whitehead M, Farmer R. The Million Women Study: a critique. *Endocrine* 2004; 24: 187–94.
5. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
6. EMAS Revised Statement. *Maturitas* 2005; 51: 8–14.
7. IMS Revised Position Paper. *Maturitas* 2005; 52: 15–20.
8. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and con-

tinuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904–11.

9. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan H, Christau S, Helmond F. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 886–93.
10. Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho RM, Menegocci JC, Morais KM, Tomaz G, Wehba S. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric* 2002; 5: 60–9.
11. Lindsay PC, Shaw RW, Coelingh Bennink HJ, Kovic P. The effect of addback treatment with tibolone (Livial®) on patients treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996; 65: 342–8.
12. Palomba S, Affinito P, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Long-term administration of tibolone plus gonadotrophin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass and lipid profile. *Fertil Steril* 1999; 72: 889–95.
13. Morris EP, Wilson POG, Robinson J, Rymer JM. Long-term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 954–9.
14. Dören M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 75: 554–9.
15. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9: 162–70.
16. Palacios S, Menendez C, Jurado R, Castano JC, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1995; 22: 155–61.
17. Laan E, Van Lunsen RHW, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4: 28–41.
18. 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.
19. Castelo-Branco C, Vicente J, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba M, Casals E, Pons F, Balasch J, Vanrell JA. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34: 161–8.
20. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani AD, Bergamaschi M, Grasso O, Volpe A. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral β -endorphin in castrated rats and in postmenopausal women. *Maturitas* 1987; 17 (Suppl 1): 35–48.
21. 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.
22. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 35–43.
23. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-blind, 2-year comparison of tibolone with 17 β -estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 241–8.
24. Lippuner K, Haenggi W, Birkhauser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806–12.
25. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002; 5: 390–8.
26. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Coelingh Bennink HJT, Kicovic PM, Fauser BCJM. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19: 395–9.
27. 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.
28. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, Van der Schaaf DB, Prelevic G, Coelingh Bennink HJT. Double-blind, placebo controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 230–7.
29. Lundström E, Christow A, Svane G, Kersemaekers W, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, Von Schoultz B. Effects of tibolone and a continuous combined HRT regimen on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717–22.
30. Palomba S, Di Carlo C, Morelli M, Russo T, Noia R, Nappi C, Mastrantonio P, Zullo F. Effect of tibolone on breast symptoms resulting from

- postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2003; 45: 267–73.
31. Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavin 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.
 32. Thurfjell E. Breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 866.
 33. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.
 34. Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, Hilton E, Bailey S, Barrett N, Briers P, English R, Jackson A, Kutt E, Lavelle J, Rockall L, Wallis MG, Wilson M, Patnick J. Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the NHS breast screening programme: results from the Million Women Study. *BMJ* 2004; 328: 1291–2.
 35. Conner P, Christow A, Kersemaekers W. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effect of tibolone and continuous combined estrogen progestogen therapy. *Climacteric* 2004; 7: 50–8.
 36. Helmond FA, Kloosterboer HJ. Safety and tolerability profile of Livial. In: Genazzani AR (ed). *Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice*. The Parthenon Publishing Group, Boca Raton, 2002; 252–6.
 37. Allen DS, De Vries CS, Farmer RDT. Pharmaceutical content and regimen of hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11 (Suppl 1): 296.
 38. Dören M, Rübig A, Coelingh Bennink HJT, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 299–306.
 39. Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001; 4: 203–8.
 40. Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, De Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause* 2004; 11: 423–9.
 41. Haenggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, Birkhäuser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal hormone replacement therapy users. *Maturitas* 1997; 27: 133–43.
 42. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanonato G. A randomised study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 91–4.
 43. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000. *Fertil Steril* 2001; 75: 898–915.
 44. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2470–8.
 45. Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64: 281–6.
 46. Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhäuser MH, Horber FF. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 691–9.
 47. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women. *Endocrinology* 2001; 142: 4813–7.

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