

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Historische Meilensteine bei der Entwicklung von Tibolon

(Livial (R))

Kloosterboer HJ

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 38-46

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Historische Meilensteine bei der Entwicklung von Tibolon (Livial®)

H. J. Kloosterboer

■ Einführung

Tibolon (statt der Originalbezeichnung Org OD-14 wird hier der Einfachheit wegen der generische Name Tibolon verwendet) ist seit seiner Erstzulassung 1987 in den Niederlanden inzwischen in 91 Ländern mit der Indikation zur Behandlung klimakterischer Beschwerden verfügbar. In weiteren 55 Ländern besteht eine Zulassung zur Osteoporose-Prävention.

Nach seiner Markteinführung ging die präklinische und klinische Forschung weiter, da sich die Wissenschaftler mit der Frage beschäftigten, warum eine Einzelverbindung ein derartig selektives Wirkmuster auf verschiedene Gewebe entfalten konnte. Mittlerweile gilt Tibolon mit seinen Eigenschaften als einzigartiges Mittel zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden mit knochenschützenden Eigenschaften.

Aufgrund seiner gewebe selektiven Wirkung wurde es der Wirkstoffklasse STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator), den gewebe selektiven Regulatoren der Estrogenaktivität, zugeordnet. Wir wollen hier die Höhepunkte der Entwicklung von Tibolon nachzeichnen, die letztendlich zur STEAR-Klassifizierung führte. Selbst nach seiner Erstzulassung wurden bemerkenswerte neue Eigenschaften der Verbindung entdeckt, insbesondere in Bezug auf das Brustgewebe. Zudem haben die Fortschritte auf dem Gebiet der Grundlagen- und klinischen Forschung dazu geführt, dass sich die Einschätzung insbesondere bezüglich des kardiovaskulären Risikos und der Senkung des HDL-Spiegels geändert hat. Darüber hinaus mussten aufgrund der Einführung neuer Leitlinien zusätzliche klinische Studien durchgeführt werden.

Die Entwicklung von Tibolon kann in drei Hauptperioden unterteilt werden, in denen jeweils verschiedene Meilensteine erreicht wurden (Tab. 1). Zunächst konzentrierte sich die Entwicklung auf die Indikation zur Behandlung menopausaler Beschwerden, im weiteren Verlauf ging es um die Frage der Indikation zur Prävention und Behandlung der Osteoporose.

- 1964–1989: Die Zeit der Entdeckung: Nach der Synthese der Verbindung wurden die Eigenschaften der Verbindung in klassischen Bioassays nachgewiesen. Die erste erfolgreiche klinische Studie liess überraschenderweise gewebe selektive Eigenschaften der Verbindung erkennen; Prävention von Verlust an Knochensubstanz sowie klimakterischer Beschwerden ohne Stimulierung des Endometriums.
- 1990–1999: In dieser Zeit erbrachte die aufschlussreiche Grundlagenforschung wichtige Entdeckungen zur Wirkung von Tibolon auf das Brustgewebe. Die Ergebnisse erster Vergleichsstudien mit Estrogen/Gestagen-Verbindungen ergaben, dass Tibolon eine ähnliche Wirkung bei klimakterischen Beschwerden besitzt und weniger Blutungsbeschwerden und Stimmungsschwankungen verursacht. In diesem Jahrzehnt wurden zahlreiche neue Studien initiiert, deren Ergebnisse in dem darauf folgenden Jahrzehnt verfügbar waren.
- 2000 bis heute: Die Ergebnisse einer Anzahl von grossen Dosisfindungsstudien zu Hitzewallungen und Auswirkungen auf den Knochen waren jetzt verfügbar, ebenso wie Resultate einer grossen Vergleichsstudie mit zwei Dosierungen von Tibolon zur Wirkung auf das Endometrium. Aufgrund seiner gewebe selektiven Wirkung wurde Tibolon als Vertreter der STEAR-Klasse eingeordnet, und die Bestimmung von Tibolon-Metaboliten im Zielgewebe bestärkte dieses Konzept.

■ 1964–1989: Die Entdeckung von Tibolon und seiner grundlegenden Eigenschaften

Synthese (1964) und erstes Profil von Tibolon (1969)

Tibolon wurde 1964 entwickelt und 1965 von N. P. van Vliet (Organon 1966 [1]) patentiert. Es handelte sich um eine Modifikation in der Struktur der Gestagen-Derivate von 19-Nortestosteron. Insbesondere die Einführung der 7 α -Methylgruppe

Tabelle 1: Meilensteine* bei der Entwicklung von Tibolon (Livial®)

Zeitraum von 1964–1989		1979	1980	1982	1987	1987
1964	1969					
Synthese von Tibolon (van Vliet und de Jongh)	Erstes Tibolon-Profil (Overbeek et al. 1969)	Metabolismus von Tibolon und Rezeptor-Affinität der Metaboliten (Data on File)	Erste klinische Studie (Lindsay et al. 1980)	Vollständiges präklinisches Profil (de Visser et al. 1982)	Erste Multicenter-Studie zu klimakterischen Beschwerden (Tax et al. 1987)	Erste Zulassung in den Niederlanden

* Präklinische Meilensteine sind rot gedruckt, klinische Meilensteine schwarz

in das Norethynodrel-Molekül, das eine 5–10-Doppelbindung statt einer 3–4-Doppelbindung wie in Norethisteron besitzt, führte zu einer drastischen Veränderung der gestagene Eigenschaften des Norethynodrels, wie sich später in klassischen Bioassays zeigte. Der Synthesemasstab von Tibolon wurde von van Vliet et al. [2] erhöht und die Tibolon-Synthese von Marinus Groen weiterentwickelt. 1988 wurden gereinigte Tibolon-Kristalle isoliert und für die pharmazeutische Formulierung von Livial eingesetzt. Die Einführung der 7 α -Methylgruppe verlieh der Verbindung stärkere estrogenische Eigenschaften, als jedes von 19-Nortestosteron abgeleitete Gestagen aufwies. Die Pharmakologen zeigten in klassischen Bioassays, dass die Verbindung die Aktivität aller drei Steroidhormone nachahmen konnte [3]. Es stellte sich heraus, dass Tibolon estrogenische und anabole Eigenschaften besaß, woraus auf eine positive Kalzium-Balance geschlossen wurde. Daher wurde seine positive Auswirkung auf Erkrankungen des Skelettsystems wie akute und chronische Störungen des Knochenwachstums (Knochenheilung nach einer Fraktur, Behandlung/Prävention von Osteoporose) postuliert. Seine estrogenischen Eigenschaften ließen erwarten, dass Tibolon sehr gut zur Behandlung und Prophylaxe von menopausalen und postmenopausalen Beschwerden geeignet sei. Letztere These wurde von Manuel Neves-e-Castro (Medizinischer Berater des Vorstands von Organon) und Pieter van Keep (Direktor der International Health Foundation) mit grossem Nachdruck unterstützt, und zu Anfang wurde die weitere Entwicklung unter dem Gesichtspunkt der Indikation zur Behandlung klimakterischer Beschwerden vorangetrieben. Die Pläne zur Entwicklung von Tibolon für diese Indikation stammten von Bert Tax (Total Development Plan) und Peter Kicovic (Clinical Investigation Plan).

Identifikation von Phase-I-Metaboliten und Rezeptorstudien (1979)

Die Entwicklung eines Radioimmunoassays für Tibolon scheiterte. Daher wurden Studien zu Metabolismus und Kinetik mit radioaktiv markiertem Tibolon durchgeführt. Diese Studien ergaben, dass nach oraler bzw. subkutaner Applikation bei verschiedenen Versuchsspezies Tibolon in vitro und in vivo kaum nachweisbar war und es sehr schnell in drei Hauptmetaboliten der Phase I (Hasenack 1979 und später, Data on File) umgesetzt wurde. Mit radioaktiv markiertem Tibolon und modernen Analyseverfahren liess sich nachweisen, dass Tibolon kurz nach Aufnahme nicht nachweisbar war und dass die Hauptme-

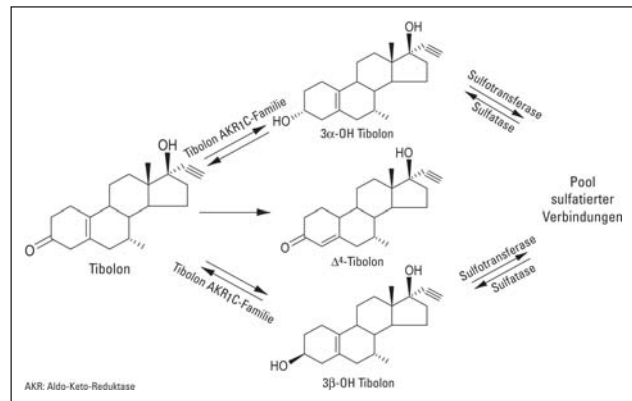


Abbildung 1: Metabolismus von Tibolon. Die Strukturen der individuellen sulfatierten Steroide sind nicht dargestellt.

taboliten zwei Hydroxy-Metaboliten und ein dritter Metabolit mit einer 3-Keto- Δ^4 -Konfiguration waren (Abb. 1; Data on File und [4]). Die Gesamtwirkung aller dieser drei Metaboliten wurde für die Hormoneigenschaften im Zielgewebe verantwortlich gemacht. Die konjugierten und daher inaktiven Phase-2-Metaboliten von Tibolon wurden später entdeckt. Zu jener Zeit waren die Trennungstechniken alles andere als optimal, und bei einigen Metaboliten-Peaks bestanden Überschneidungen. Es folgten zahlreiche Studien unter Einsatz anspruchsvollerer Techniken, da man mehr über den Metabolismus von Tibolon sowie die Kinetik von Tibolon und seinen Metaboliten herausfinden wollte. Später wurden kinetische Daten zu Tibolon und seiner Metaboliten verfügbar (siehe Abschnitt Kinetik, 1991). Umfassende Metabolismus-Studien mit C14-markiertem Tibolon liessen Sulfatmetaboliten als die Hauptmetaboliten der Phase 2 erkennen. Tatsächlich zeigte sich, dass 80 % der Tibolon-Metaboliten Sulfatmetaboliten waren [5]. Glukuronidierte Tibolon-Metaboliten wurden nicht gefunden.

Bindungsstudien mit diesen Metaboliten wurden von der Gruppe um Bergink durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die zwei 3-Hydroxy-Metaboliten spezifisch an den Estrogenrezeptor (ER) binden und der dritte Metabolit (Δ^4 -Metabolit von Tibolon) an den Progesteron- und Androgenrezeptor bindet (Data on File und [6]). De Gooyer et al. [7] bestätigten die Rezeptorprofile von Tibolon und seiner Metaboliten in Transaktivierungs-Experimenten mit transfizierten Zelllinien, die humane Steroidrezeptoren und das Luciferase-Gen als Reporter gen exprimierten.

Tabelle 1: Fortsetzung

Zeitraum vom 1990–1999		1997–1999	Zeitraum 2000 bis heute		2004	2007	Zukunft
1990	1994		2001–2002	2001–2006			
Lokale Metabolisierung von Tibolon im Endometrium (Markiewicz et al. 1990)	Tibolon inhibiert DMBA-induzierte Tumore (Kloosterboer et al. 1994)	Ergebnisse aus Vergleichsstudien (Nathorst-Böös und Hammar 1997, Hammar et al. 1998, Dören et al. 1999)	Dosisfindungsstudien zum Knochen (Gallagher et al. 2001) und zu Hitzewallungen: (Landgren et al. 2002), Brustgewebe: Mammographische Dichte (Lundström et al. 2002)	HDL-Abnahme und kardiovaskuläre Sicherheit (Clarkson et al. 2002) Gleiches Thema (Bots et al. 2006, von Eckhardstein et al. 2003)	STEAR-Konzept	Konzentrationen der Metaboliten im Gewebe (Verheul et al. 2007) Endometriale Sicherheitsstudie THEBES (Archer et al. 2007)	LIBERATE, LIFT

Erste klinische Versuche mit Tibolon (1980)

Die erste Multicenter-Studie mit Tibolon mit Indikation zur Behandlung der Osteoporose wurde 1971 begonnen und schlug fehl, weil die Messungen zur Knochendichte innerhalb der einzelnen Zentren nicht standardisiert waren und die Ergebnisse der verschiedenen Zentren unterschiedliche Ergebnisse zeigten. 1973 wurde eine neue Osteoporose-Studie (unterstützt von Organon Laboratories Limited) in Zusammenarbeit mit Lindsay (Western Infirmary) in der sog. „Bone Metabolism Unit“ in Glasgow initiiert. In diesem Zentrum waren zuvor Veröffentlichungen zur positiven Wirkung von Estrogen auf den Knochen erschienen, und zwar unter Zuhilfenahme einer standardisierten Methode zur Knochendichtemessung im mittleren Punkt des Os metacarpale III mit Hilfe der Photon-Absorptiometrie. Unter Anwendung dieser speziellen Technik zeigte sich in dieser randomisierten Doppelblind-Studie an Frauen in der Postmenopause, dass es unter Tibolon über einen Zeitraum von zwei Jahren zu keinem Knochensubstanzverlust kam, während in der mit Placebo behandelten Gruppe der Frauen eine signifikante Abnahme des Knochenmineralgehalts zu verzeichnen war. Ursprünglich war zu Beginn der Studie eine höhere Dosierung von Tibolon verabreicht worden (zweimal 2,5 mg/Tag); nach drei Monaten wurde diese Dosierung auf 2,5 mg täglich herabgesetzt (zweimal 1,25 mg/Tag). Unter der 2,5-mg-Tibolon-Dosierung kam es zu einer signifikanten Abnahme der menopausalen Beschwerdesymptomatik (Hitzewallungen und Schweissausbrüche) sowie zu Stimmungsaufhellungen. Durchgeführte Endometrium-Biopsien, die in enger Zusammenarbeit mit David McKay Hart (Stobhill General Hospital, Glasgow) analysiert wurden, ergaben keinen Hinweis auf endometriale Hyperplasie. Mit der zusätzlichen positiven Wirkung auf klimakterische Beschwerden und Stimmungsschwankungen hatte man nicht gerechnet. Diese 1980 veröffentlichte Studie gab der Entwicklung von Tibolon neuen Schub [8].

Präklinisches Gesamtprofil von Tibolon (1982)

Tibolon besass ein interessantes Hormonprofil, welches in jener Zeit ausschliesslich in vivo mit klassischen Bioassays [9] nachgewiesen werden konnte. Die Versuche bestätigten, dass das Molekül mehrere Hormon-Eigenschaften besass. Die estrogenische Wirkung entsprach 10 % der Wirkung des Ethinylestradiols, während die gestagene Wirkung lediglich 12 % der Wirkung von Norethisteron entsprach. Die androgene Wirkung entsprach 2 % der Wirkung von Methyltestosteron, ein Wert, der sehr viel geringer war, als die Bindungsstudien von Tibolon und seinen Metaboliten hatten erwarten lassen. In diesen Studien hatte sich eine relative Bindungsaffinität von ca. 30 % (DHT = 100 %) für den Δ^4 -Metaboliten [7] gezeigt. Dies gilt als Indiz dafür, dass die geringe androgene Wirkung auf den raschen Abbau des Metaboliten zurückzuführen ist.

Tibolon zeigte eine inhibitorische Wirkung auf die vermehrte Hypophysensekretion nach Ovariectomie, Ovulationshemmung, Prävention von Knochensubstanzverlust und Wiederherstellung des männlichen Geschlechtstriebes nach Kastration. Die Einführung der 7 α -Methylgruppe führte zu einer gesteigerten estrogenen Wirkung der Verbindung, während die gestagene Wirkung im Vergleich zu Norethynodrel abnahm (die letztere Verbindung wird in vivo in Norethisteron umgewandelt) und

die androgene Wirkung unverändert blieb. Die geringe gestagene Wirkung von Tibolon wurde mit seiner gleichzeitigen estrogenen Wirkung erklärt. Später konnten de Gooyer et al. [7] tatsächlich nachweisen, dass die gestagene Wirkung in Gegenwart von Anti-Estrogen zunahm.

Da zunächst keine klinischen Vergleichsstudien von Tibolon mit Estrogenen vorgenommen wurden, legte man zunehmende Bedeutung auf die Frage, ob die in der ersten klinischen Studie gefundene Wirkung von Tibolon im Vergleich zu Estrogenen auf ähnliche Weise zustande kam. Daher wurden einige grundlegende Studien durchgeführt, um die estrogenische Wirkung von Tibolon auf das Gehirn zu erforschen.

- Jelinek et al. [10]: In vorangegangenen Studien fand man, dass Hitzewallungen bei Rhesusaffen ähnlich wie unter Ethinylestradiol (EE) unter Tibolon verringert werden konnten. Nach Ovariectomie wurden an der Kopfhaut von Affenweibchen Temperaturunterschiede von etwa 0,5°C beobachtet. Diese Temperaturunterschiede konnten unter der Therapie mit EE reduziert werden, womit gezeigt werden konnte, dass dieser Effekt auf die Estrogenwirkungen zurückzuführen war. Auch unter Tibolon kam es zu einer Abnahme dieser Temperaturschwankungen bei Rhesusaffen.
- Genazzani et al. [11]: Unter Tibolon kam es bei kastrierten Ratten in ähnlicher Weise wie unter Estrogenen zu einer Erhöhung des peripheren und hypophysären Gehalts an β -Endorphin (eines der wichtigsten biologisch aktiven endogenen Opioidpeptide, die bei Verhalten, Analgesie, Temperaturregulation und der neuroendokrinen Regulation eine Rolle spielen).

In diesen Studien zeigte sich deutlich die estrogenische Wirkung von Tibolon auf das Gehirn. Gleichfalls besitzt Tibolon eine estrogenische Wirkung auf den Knochen. Ederveen et al. [12] fanden 2001, dass die Tibolon-Wirkung auf den Knochen durch Anti-Estrogene verhindert werden konnte, woraus sie schlossen, dass die Wirkung von Tibolon auf den Knochen via Estrogenrezeptor erfolgt. Auf die Erklärung für das Ausbleiben eines estrogenen Effekts auf das Endometrium bei Frauen in der Postmenopause, während im Ratten-Uterus ein estrogenischer Effekt beobachtet werden konnte, wird später eingegangen (siehe nächstes Jahrzehnt: 1990er-Jahre).

Erste veröffentlichte Multicenter-Studie zu Hitzewallungen (1987)

Die Gesamtwirkung von Tibolon auf klimakterische Beschwerden wurde in einer Studie an 256 Frauen in der Postmenopause über 6 Wochen in einer doppelblinden Crossover-Studie im Vergleich zu Placebo untersucht [4]. Als Ergebnis wurden signifikante Wirkungen von Tibolon bei klimakterischen Beschwerden bzw. bei Stimmungsschwankungen gefunden. In einer offenen Multicenter-Studie zeigten Punnonen et al. [13], dass bei der Mehrzahl der Patientinnen nach dreimonatiger Behandlungsdauer keine stimulierende Wirkung auf das Endometrium stattfand. Wurde im Anschluss an die Behandlung mit Tibolon 10 Tage lang Tibolon plus Lynestrenol verabreicht, kam es bei ganz wenigen Frauen zu einer Abbruchblutung. In der Übersichtsarbeit von Tax et al. [4] zeigte sich nochmals die gewebe-

selektive Wirkung von Tibolon, die Lindsay et al. [8] in ihrer Studie beobachtet hatten.

Die Gabe einer einzigen Verbindung zur Linderung klimakterischer Beschwerden erschien relativ revolutionär und wurde in der Welt der Wissenschaft mit Zurückhaltung aufgenommen. Es war klar, dass es weiterer Forschung bedurfte, um den Wirkmechanismus dieser Verbindung ergründen zu können. Die Schlussfolgerungen aus dem ersten Übersichtsartikel lauteten:

- 2,5 mg Tibolon führte bei Frauen im gebärfähigen Alter zu Ovulationshemmung und bei Frauen in der Postmenopause zu Unterdrückung der Ausschüttung von Gonadotropinen.
- Bei mit Tibolon behandelten Frauen in der Postmenopause zeigte sich faktisch keine Stimulierung des Endometriums. Gelegentlich kam es zu sehr geringer Proliferation, und nach zwei Jahren wurde keinerlei endometriale Hyperplasie beobachtet.
- Es zeigte sich eine schwache Stimulierung in Form von vaginalem Scheidensekret.
- Tibolon verhinderte den Verlust an Knochensubstanz und verbesserte vasomotorische Beschwerden.
- Tibolon war gut verträglich, und die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen wie Veränderung des Körpergewichts und vaginale Blutungen war gering.

Die Schlussfolgerung der Übersichtsarbeit war, dass Tibolon ein effektives und sicheres neues Präparat zur Behandlung klimakterischer Beschwerden darstellte [4].

■ 1990–1999: Neue Ergebnisse in Bezug auf Brustgewebe und Ergebnisse aus Vergleichsstudien

Lokaler Metabolismus von Tibolon im Endometrium (1990)

Die Erkenntnis, dass die Behandlung mit Tibolon im Gegensatz zu Estrogenen keine Auswirkungen auf das Endometrium hatte, machte weitere Grundlagenforschung erforderlich. Markiewicz et al. [6] konnten aufzeigen, dass die gestagene Wirkung von Tibolon und seinem Δ^4 -Metaboliten der Wirkung des natürlichen Progesterons in Fragmenten des menschlichen Endometriums ähnelte. Die gleiche Wirkung von Tibolon bei gleichzeitiger geringer Rezeptoraffinität war Anlass für die Annahme, dass Tibolon zu dem Δ^4 -Metaboliten abgebaut werde. Die beiden 3-Hydroxy-Metaboliten wiesen bei dem Test zum Nachweis estrogener Aktivität eine Estrogenwirkung auf. Überraschenderweise führten die 3 β -Hydroxy-Metaboliten zu einer Erhöhung der 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 β -HSD) und Akkumulierung von Glykogen, die beide der gestagene Wirkung unterliegen. Diese Untersuchungen durch die Gruppe um Gupide lieferten erste Hinweise darauf, dass Tibolon und seine Metaboliten lokal im Endometrium metabolisiert werden. Dieser Metabolismus wurde als Erklärung dafür angesehen, dass bei Patientinnen eine Atrophie des Endometriums beobachtet wurde. Tang et al. [14] gelang mit Hilfe radioaktiv markierten Tibolons der Nachweis für die Umwandlung. Einige Jahre später konnten Blom et al. [15] die Bildung des Δ^4 -Isomers im menschlichen Endometrium-

gewebe nachweisen, ihnen gelang jedoch nicht der Nachweis einer Beteiligung des 3 β -HSD-Enzyms. Das Δ^4 -Isomer wurde nicht im Rattenuterus gebildet. Daher war diese Spezies zum Nachweis der Sicherheit von Tibolon im Endometrium nicht geeignet.

Kinetik von Tibolon und seiner Metaboliten (1991)

Bis 1990 wurden die meisten Studien zur Pharmakokinetik mit radioaktiv markiertem Tibolon durchgeführt. Von 1991 an konnten die Tibolon-Metaboliten mittels gaschromatographischer/massenspektrometrischer Verfahren bestimmt werden. Trotzdem musste mit Hilfe des deuterierten Δ^4 -Isomers als internem Standard die nicht enzymatische Umwandlung von Tibolon in das Δ^4 -Isomer berücksichtigt werden.

Lediglich Peak-Höhen von Tibolon und Δ^4 -Isomere konnten bestimmt werden, und die beiden Haupt-3-OH-Metaboliten besaßen eine Halbwertszeit von 7–10 Stunden (h). Die Ergebnisse dieser Studie zur Dosis-Proportionalität wurden 2002 veröffentlicht [16]. Wichtig in diesem Zusammenhang erscheint die Tatsache, dass Tibolon und der Δ^4 -Metabolit 6 h nach Tabletteneinnahme nicht mehr nachweisbar waren. Es hat bis zum Jahr 2007 gedauert, bis Daten zur Kinetik der Sulfat-Metaboliten verfügbar wurden [17].

Tibolon-Wirkung auf DMBA-induzierte Tumore (1994)

Die Tibolon-Wirkung auf durch 7,12-Dimethylbenz(a)anthracen (DMBA, eine Tumor-induzierende Substanz) hervorgerufene Tumore bei gesunden Ratten wurde zuerst von der Gruppe um Klijn (Daniel den Hoed Clinic, Rotterdam) untersucht und bei Organon wiederholt. Besonders im Prophylaxe-Protokoll zeigte Tibolon eine starke inhibitorische Wirkung auf die Tumorentwicklung. Aufgrund positiver Auswirkungen durch Tibolon in diesem Brusttumor-Modell [18] wurden weitere Studien mit Tibolon in Bezug auf Brustgewebe initiiert. Die Gruppe um Pasqualini untersuchte die Wirkung von Tibolon und seiner Metaboliten auf den sog. „Sulfatase Pathway“, dem eine entscheidende Rolle bei der Exposition von Estrogenen im Brustgewebe von Frauen in der Postmenopause zugeschrieben wurde. Bei verblindeten Tests einer grossen Anzahl von Verbindungen erwiesen sich Tibolon und seine Metaboliten als sehr starke Inhibitoren des „Sulfatase Pathways“ [19]. Dies konnte durch eine Studie von de Gooyer et al. [20] bestätigt werden, die gleichzeitig aufzeigte, dass die Inhibition des „Sulfatase-Pathways“ in Knochenzellen nicht stattfand. Gompel et al. [21, 22] untersuchten Tibolon und seine Metaboliten in normalen Zellen des Brustgewebes. Tibolon und der Δ^4 -Metabolit zeigten eine antiproliferative Wirkung, wobei die 3 α -Hydroxy-Metaboliten in einem geringfügig anderen Medium mit wenig Wachstumsfaktoren bei einer 10^{-6} M-Konzentration die gleiche Wachstumsstimulierung wie 10 nM E_2 aufwiesen. 3 β -Hydroxy-Tibolon führte zu keiner Stimulierung, was durch die Rückumwandlung dieses 3 β -Hydroxy-Metaboliten in Tibolon und/oder den Δ^4 -Metaboliten erklärt werden konnte. Dieser präklinischen Arbeit folgten rasch (nicht randomisierte) klinische Studien, in denen gefunden wurde, dass es unter Tibolon nicht zu einer Erhöhung der Dichte

des Brustgewebes kam [23–25], sehr wohl jedoch unter Einzelgabe von E_2 sowie unter E_2 + MPA (Medroxyprogesteronacetat) und CEE (konjugierte equine Estrogene) + MPA [25].

Vergleichsstudien (1997–1999)

Bisher waren Studien mit Tibolon zu Hitzewallungen hauptsächlich im Vergleich zu Placebo durchgeführt worden, und die Studiendauer war relativ kurz. Lediglich präklinische Ergebnisse lagen darüber vor, dass Tibolon auf das Gehirn und insbesondere auf die thermoregulatorischen Zentren als Estrogen wirkt. Tibolon weist allerdings keine typische estrogenen Struktur auf, und Kliniker konnten schwer verstehen, dass Tibolon eine vergleichbare klinische Wirkung auf Hitzewallungen besaß wie estrogenhaltige Präparate. Daher wurden zahlreiche Vergleichsstudien initiiert.

In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie an (437) postmenopausalen Frauen wurden von Hammar et al. [26] die Wirkungen von Tibolon und E_2 (2 mg)/NETA (1 mg; Norethisteronacetat) auf menopausale Beschwerden, Blutungsepisoden, Nebenwirkungen und Akzeptanz nach 4, 12, 24 und 48 Wochen bestimmt. Sowohl Tibolon als auch E_2 /NETA führten zu einer signifikanten Reduktion der mittleren Scores für Hitzewallungen, Schweißausbrüche und trockene Scheide. In der Tibolon-Gruppe im Vergleich zu der E_2 /NETA-Gruppe war eine deutlich geringere kumulative Inzidenz an Blutungen bzw. Schmierblutungen zu verzeichnen. Im Vergleich zu E_2 /NETA [27] hatte Tibolon positive Auswirkungen auf das Sexualleben. In einer prospektiven randomisierten doppelblinden Single-Center-Studie an 100 postmenopausalen Frauen analysierten Dören et al. [28] die Wirkung von 2,5 mg Tibolon bzw. einer kontinuierlich-kombinierten Therapie von 2 mg E_2 und 1 mg NETA bei Behandlungsbeginn und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Die Einnahme von Tibolon führte im Vergleich zu E_2 + NETA zu signifikant weniger Blutungen bzw. Schmierblutungen. Beide Therapien wiesen einen minimalen und nicht progressiven Anstieg der Dicke des Endometriums unter beiden Therapien auf. Das sekundäre Ziel dieser Studie [29] war die Untersuchung des Androgen-Status. Tibolon führte zu einer Erhöhung des freien Testosterons, die kontinuierlich-kombinierte Therapie von E_2 + NETA dagegen nicht. Damit liesse sich die von Nathorst-Böös und Hammar [27] beschriebene klinische Wirkung auf Stimmung und Libido erklären.

Diese Studien lassen die Schlussfolgerung zu, dass Tibolon ähnliche Wirkungen bei der Therapie von Hitzewallungen besitzt wie E_2 + NETA, jedoch ein besseres Wirkprofil in Bezug auf Blutungen sowie positivere Effekte auf das Sexualleben aufweist.

■ 2000 bis heute: Ergebnisse der Dosisfindungsstudien und die Geburt des STEAR-Konzepts

Dosisfindungsstudien (2001–2002)

Zur Bestimmung der optimalen Tibolon-Dosis waren Dosisfindungsstudien zu Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern unerlässlich.

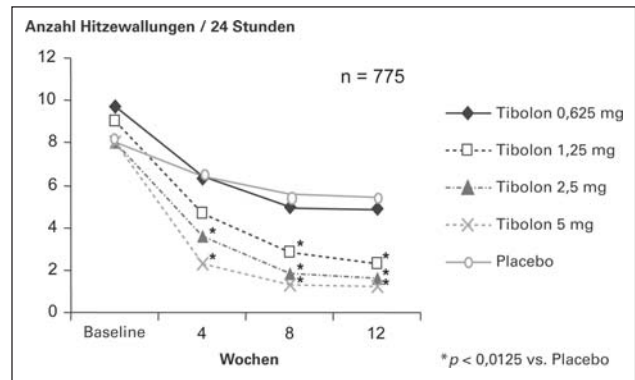


Abbildung 2: Verbesserung vasomotorischer Symptome (Anzahl der Hitzewallungen im 24-Stunden-Intervall) unter verschiedenen Dosen von Tibolon und Placebo (nach Daten aus [30]).

Landgren et al. [30] bestimmten die optimale klinische Dosis zur Behandlung klimakterischer Beschwerden (Abb. 2). Gesunde postmenopausale Frauen erhielten 12 Wochen lang randomisiert unterschiedliche Tagesdosen (0,625, 1,25, 2,5 bzw. 5,0 mg) Tibolon oder Placebo. Von Woche 4 an liess sich bezüglich der Frequenz der Hitzewallungen und Schweißausbrüche mit 2,5 bzw. 5,0 mg eine signifikant bessere Wirkung im Vergleich zu Placebo erzielen. Unter der Therapie mit der Dosierung von 1,25 mg Tibolon gab es im Vergleich zu Placebo erst ab der 8. Woche an statistisch signifikant weniger Hitzewallungen pro 24 Stunden. Die Inzidenz von Blutungen bei 5,0 mg war relativ hoch. Daher ging man von einer optimalen klinischen Tagesdosis von 2,5 mg Tibolon aus. In einer Subanalyse der Studie von Landgren et al. [31] von Frauen, die an starken Symptomen mit mindestens sieben Hitzewallungen und Schweißausbrüchen pro Tag litten, konnte gezeigt werden, dass Tibolon ebenso wirksam war wie in der Gesamtstudie.

Im vorherigen Jahrzehnt waren zahlreiche Studien durchgeführt worden, um die Wirkung von 2,5 mg Tibolon aufzuzeigen, und in einer Studie wurde darüber hinaus die Wirkung von 1,25 mg Tibolon analysiert (Übersicht in [32]). Es zeigte sich, dass Tibolon die Fähigkeit besitzt, Knochensubstanzverlust zu verhindern, die Leitlinien fordern jedoch die Kenntnis der minimalen effektiven Dosis.

Ziel der Studie von Gallagher et al. [33] war die Bestimmung der wirksamen Minimaldosis zur Verhinderung von Knochensubstanzverlust bei Frauen in der Frühphase der Postmenopause. Zwei Jahre lang wurden zwei kontrollierte randomisierte, placebo-kontrollierte doppelblinde Dosisfindungsstudien mit vier Dosierungen für Tibolon durchgeführt. Mit allen Tibolon-Dosierungen (ausser der 0,3 mg Tagesdosis) konnte während des zweijährigen Behandlungszeitraums ein progressiver Anstieg der Knochendichte (Bone Mineral Density = BMD) der Lendenwirbelsäule und des Gesamthüftknochens verzeichnet werden. Unter 0,3 mg Tibolon konnte die BMD des Gesamthüftknochens aufrechterhalten werden (Abb. 3). Allerdings zeigte sich nur bei einer Dosis von 1,25 mg bzw. 2,5 mg eine progressive Zunahme der BMD im Oberschenkelhals. Zur Prävention und Therapie der Osteoporose wurde eine Tagesdosis von 1,25 mg Tibolon empfohlen, da hierunter eine positive und statistisch signifikante Änderung der BMD im Bereich Wirbelsäule und Oberschenkelhals zu verzeichnen war. Daher wurde diese Dosierung der LIFT-Studie (Longterm Intervention on Fractures with Tibolone) zugrunde gelegt, einer Studie zum

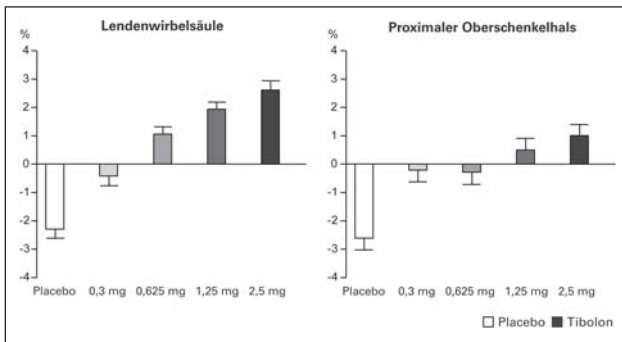


Abbildung 3: Änderungen (%) der Knochendichte der Wirbelsäule und des Oberschenkelhalses nach zwei Behandlungsjahren mit verschiedenen Dosen von Tibolon und Placebo (nach Daten aus [33]).

Frakturrisiko bei älteren Frauen, um die Zulassung für die Indikation zur Osteoporose-Therapie zu erhalten.

Brustgewebe und Ki-67 (2002)

Gompel et al. [21, 22] fanden, dass Tibolon und seine Metaboliten in der Lage waren, die Proliferation normaler Brustzellen zu hemmen. Die Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 war im Brustgewebe von ovariectomierten Affen nach zwei Jahren Tibolon-Therapie [34] nicht signifikant erhöht, während es unter CEE und mehr noch unter der Kombinationstherapie von CEE + MPA zu einem Anstieg kam. In einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie konnte mittels Feinnadel-Biopsie-Verfahren gezeigt werden, dass eine sechsmonatige Therapie mit Tibolon bzw. Placebo zu keinem Anstieg von Ki-67 führte, während es unter 2 mg E_2 + 1 mg NETA zu einem signifikanten Ki-67-Anstieg kam [35]. In der gleichen Studie konnte eine sehr viel ausgeprägtere und signifikante Wirkung unter E_2 + NETA auf die Dichte des Brustgewebes nachgewiesen werden [36]. Valdivia et al. [37] konnten in einer randomisierten untersucherblinden Studie nach einem Jahr Tibolon-Therapie einen Rückgang der Dichte des Brustgewebes nachweisen, mit einer Reduktion der Brustzellproliferation und Stimulierung der Apoptose, während die Kombination von CEE + MPA eine genau gegenteilige Wirkung auf diese Parameter aufwies. In einer vor kurzem durchgeführten Studie an Brustkrebs-Patientinnen über einen Zeitraum von zwei Wochen mit Tibolon wurde kein Anstieg von Ki-67 im Tumorgewebe beobachtet [38].

Kardiovaskuläre Sicherheit und HDL-Abnahme (2001–2006)

Tibolon hat auf den Lipidstoffwechsel eine andere Wirkung als Estrogene; es senkt sowohl HDL („high-density lipoproteins“) als auch Triglyzeride und führt zu einer geringen Abnahme des LDL („low-density lipoproteins“) [39]. Man ging davon aus, dass sich ein HDL-Abfall, wie er unter Tibolon beobachtet wurde, nachteilig auf das Herz-Kreislauf-System auswirken würde, allerdings fehlte die klinische Evidenz. Zandberg et al. [40] zeigten auf, dass Tibolon sogar bei cholesteringefütterten ovariectomierten Kaninchen eine atheroprotektive Wirkung entfaltete, die mit Estradiol mindestens vergleichbar war. Da der Lipidmetabolismus bei Kaninchen anderen Regulierungsmechanismen unterliegt als beim Menschen, wurden weiter

reichende Untersuchungen durchgeführt, um herauszufinden, ob die HDL-Abnahme zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt.

- In einer Zweijahresstudie an Affen, die cholesterinreiches Futter erhielten, wurden die Wirkungen von Tibolon, CEE und CEE + MPA auf die Bildung von Gefäßplaques untersucht [41]. Die Ergebnisse zeigten, dass trotz der beobachteten HDL-Abnahme bei den mit Tibolon behandelten Affen im Vergleich zu Placebo keine Zunahme der Gefäßschädigung zu beobachten war. HDL-Partikel im Serum von mit Tibolon behandelten Affen besaßen in grossem Masse die Fähigkeit, Cholesterin aus cholesterinbeladenen Zellen zu entfernen [42].
- In einer doppelblinden Vergleichsstudie über zwei Jahre bei mit Tibolon bzw. CEE + MPA behandelten postmenopausalen Frauen wurde die Wirkung auf die Intima-Media-Dicke der Karotiden (Carotid intima-media thickness = CIMT) ausgewertet [43]. Sowohl unter Tibolon als auch unter CEE + MPA kam es zu einer leichten, aber signifikanten Zunahme der CIMT im Vergleich zu Placebo. Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass das Risiko einer HDL-Abnahme bei Frauen, die Tibolon einnahmen, gleich hoch bzw. nicht höher war als bei Frauen, die CEE + MPA einnahmen.
- Die Fähigkeit des Blutplasmas von postmenopausalen Frauen, die drei Monate lang Tibolon erhielten, einen Cholesterinabfluss von kultivierten Zellen zu induzieren, wurde von von Eckardstein et al. [44] untersucht. Als Ergebnis der Studie zeigte sich, dass trotz der HDL-senkenden Wirkung von Tibolon der Cholesterinabfluss erhalten blieb, in etwa gleichem Ausmass wie bei Frauen, die Placebo erhielten.
- Darüber hinaus fanden Simoncini et al. [45] sowie Dubey et al. [46], dass die Metaboliten von Tibolon einen direkten positiven Einfluss auf menschliche Gefässzellen besaßen.

Aus den Ergebnissen dieser Studien kann man folgern, dass die Wirkung von Tibolon auf das Herz-Kreislauf-System mindestens neutral sei, langfristige klinische Studien müssen dies jedoch erst noch bestätigen. Die vorausgehenden Ergebnisse der LIFT-Studie haben zumindest keine Zunahme des Herzinfarkttrisikos bei älteren Frauen ergeben; überraschenderweise wurde ein erhöhtes Schlaganfallrisiko unter Tibolon bei diesen älteren Studienteilnehmerinnen (Durchschnittsalter 68 Jahre) mit Osteoporose beobachtet [47].

STEAR (2004)

Tibolon als Einzelverbindung hat bei postmenopausalen Frauen vergleichbare Effekte auf Gehirn, Knochen und Vagina wie Estrogene, während sich die Auswirkungen auf das Endometrium wesentlich voneinander unterscheiden. Tibolon führt nicht zu Endometrium-Hyperplasie. Durch Fehlen eines Phenol-A-Rings im Steroidskelett weist Tibolon eine völlig andere Struktur als Estrogene auf. Die Estrogenizität des Tibolons beruht auf enzymatischer Umwandlung [48], und zwar durch Ausbildung einer Hydroxylgruppe, welche für die Bindung an den Estradiol-Rezeptor wesentlich ist. Neben den zwei Estrogen-Metaboliten fand sich ein gestagener/androgener Metabolit in der Blutbahn. Obwohl dieser Metabolit nach Einnahme nur

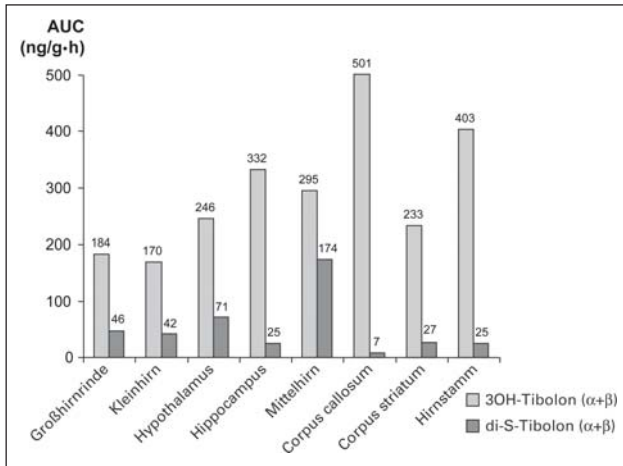


Abbildung 4: Hohe Exposition von Hirnarealen mit aktiven 3-OH-Tibolon-Metaboliten (gemessen als Area under the Curve [AUC = sog. Fläche unterhalb der Kurve]) bei mit Tibolon behandelten ovariectomierten Rhesusaffen (nach Daten aus [55]).

wenige Stunden lang nachweisbar war, ging man anfangs davon aus, dass er sehr wichtig war, um dem estrogenen Effekt auf das Endometrium entgegenzuwirken [6]. Daher war Tibolon oft als ein Estrogen-Gestagen-Wirkstoff betrachtet worden. Die Wirkungen von Tibolon auf das Brustgewebe entsprachen jedoch nicht einer derartigen Charakterisierung. Studien an Affen und die Wirkungen von Tibolon auf das Brustgewebe postmenopausaler Frauen wiesen keine Zunahme der Ki-67-Expression auf, wie bei einer Kombination von Estrogen + Gestagen beobachtet (s. oben). Auch die fehlende Zunahme der Brustgewebsdichte bei mit Tibolon behandelten postmenopausalen Frauen im Vergleich zu einer Zunahme der Dichte bei mit Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten behandelten Frauen unterstützt nicht die These, Tibolon sei eine Art Estrogen-Gestagen-Wirkstoff. Die Entdeckung durch die Pasqualini-Gruppe, dass das Sulfatase-Sulfotransferase-System durch Tibolon reguliert werde, sowie die bekannte Tatsache, dass mehr als 75 % der Tibolon-Metaboliten in sulfatierter Form vorlagen, unterstrichen die Bedeutung dieses Systems für die Wirkungsweise von Tibolon. Falany et al. [49] entdeckten, dass die Hydroxy-Metaboliten von Tibolon durch zahlreiche Sulfotransferase-Isoenzyme sulfatiert werden können. Man nahm an, dass die Sulfonierung der Hydroxy-Metaboliten ein wichtiger Regulationsmechanismus bei der Inaktivierung der estrogenen Aktivität von Tibolon in Zielgeweben wie Brust und Endometrium sei. Die Bestimmung von Tibolon-Metaboliten in diesen Zielgeweben bei Affen und postmenopausalen Frauen unterstrich die Bedeutung, die diesem Mechanismus beigemessen wurde (s. unten). Nach zahlreichen eingehenden wissenschaftlichen Diskussionen mit ausgewiesenen Experten kam man zu dem Schluss, dass Tibolon am besten als gewebe selektiver Regulator der Estrogenaktivität, also STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) bezeichnet werden kann [50–53].

Tibolon-Metaboliten im Gewebe (2007)

Tibolon und seine Metaboliten waren nur in der Blutbahn bestimmt worden [16], die Höhe ihrer Spiegel reflektierte jedoch in keiner Weise die möglichen Wirkungen von Tibolon und seiner Metaboliten auf die verschiedenen Gewebe. Bisher galt der Δ^4 -Metabolit als Hauptakteur im Endometrium, um den

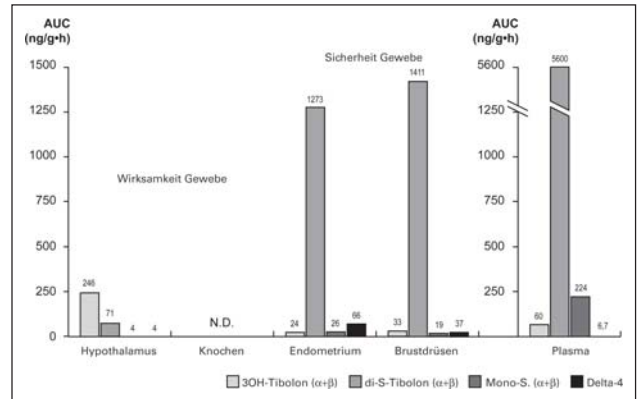


Abbildung 5: Selektive Gewebe- und Plasmaverteilung von Tibolon-Metaboliten (gemessen als AUC) bei voll entwickelten ovariectomierten weiblichen Rhesusaffen (nach Daten aus [54, 55]).

estrogenen Einflüssen der 3-Hydroxy-Metaboliten entgegenzuwirken. Die Bestimmung der Spiegel von Tibolon und seiner Metaboliten in Zielgeweben könnte Aufschluss über die wichtige Rolle des Δ^4 -Metaboliten bei der Gegenwirkung zur estrogenen Aktivität in dieser Frage liefern. Verheul et al. [54, 55] bestimmten die aktiven sowie die sulfatierten Tibolon-Metaboliten in verschiedenen Zielgeweben sowie im Blutplasma ovariectomierter, mit Tibolon behandelte Affen. In Gehirnanlagen war die Menge der freien estrogenen Metaboliten (3-OH-Tibolon) hoch, während die Menge der sulfatierten Metaboliten (di-S-Tibolon) niedrig war (Abb. 4). Diese Verteilung im Hypothalamus unterstützt die estrogenen Wirkungen von Tibolon auf die thermoregulatorischen Zentren. Im Gegensatz zu den Beobachtungen, die man im Gehirn gemacht hatte, war die Menge der freien estrogenen Metaboliten im Endometrium und im Brustgewebe niedrig und die der sulfatierten Metaboliten hoch (Abb. 5). Dasselbe Muster von aktiven und konjugierten Metaboliten in Brustgewebe und Endometrium war bei postmenopausalen Frauen beobachtet worden [56, 57]. Überraschenderweise zeigte sich, dass der endogene Estrogen-Metabolismus von Tibolon nicht beeinflusst wurde, was aufgrund der In-vitro-Studien der Gruppe um Pasqualini vorhergesagt worden war. Die Gegenwart und Modulation des Sulfatierungs-Desulfatierungs-Mechanismus der 3-Hydroxy-Metaboliten spielen daher bei der Regulierung der estrogenen Exposition eines Gewebes eine entscheidende Rolle. Diese Untersuchungen unterstützen das STEAR-Konzept in starkem Maße. Angesichts der relativ niedrigen Gewebekonzentrationen des estrogenen Δ^4 -Metaboliten im Endometrium ist dieser Metabolit bei der Gegenwirkung der estrogenen Aktivität in diesem Gewebe offensichtlich weit weniger wichtig als ursprünglich angenommen. Die Konjugation der estrogenen Tibolon-Metaboliten durch Sulfotransferasen, durch die aktive estrogenen 3-OH-Tibolon-Metaboliten im Endometrium in Estrogen-Rezeptor-inaktive Metaboliten umgewandelt werden, scheint eine Schlüsselrolle bei der Verhinderung der Stimulation des Endometriums einzunehmen (Abb. 6).

THEBES (2007)

Bei der von Völker et al. [58] durchgeführten Studie handelte es sich um eine prospektive, offene Multicenter-Studie an postmenopausalen Frauen zur Beurteilung der endometrialen His-

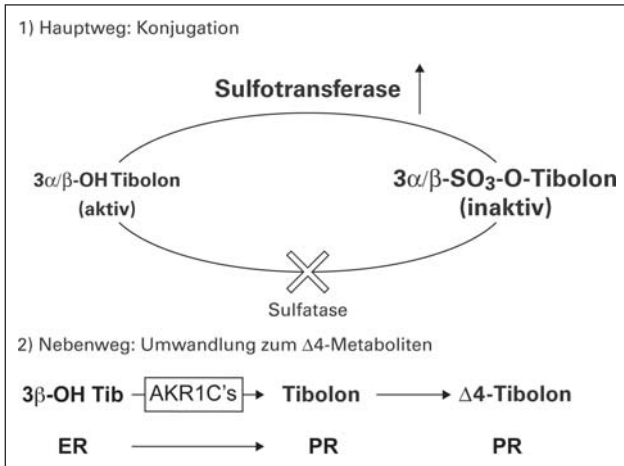


Abbildung 6: Mögliche Mechanismen der Modulation der Gewebeselektivität von Tibolon in Brust und Endometrium. Konjugation der beiden Hydroxymetaboliten durch Sulfotransferasen inaktiviert deren Bindung an den Estrogen-Rezeptor (inaktiv). Die Hemmung der Sulfatase-Aktivität durch Tibolon und dessen Metaboliten verhindert die Reaktivierung. (AKR: Aldo-Keto-Reduktase; PR: Progesteron-Rezeptor)

tologie zu Beginn der Studie und nach 12 bzw. 24 Behandlungsmonaten mit 2,5 mg Tibolon. Bei 98,2 % bzw. 91,9 % der Frauen wurde nach 12 bzw. 24 Monaten keine Stimulierung atrophischer Endometrien beobachtet. Ein Wechsel von atrophischem Endometrium zu schwach proliferativer Struktur fand sich bei 1,8 % bzw. 6,5 % nach 12 bzw. 24 Monaten. Die Inzidenz an Hyperplasie war mit der einer Kontrollpopulation vergleichbar. Der offene Charakter der Studie und auch der Einsatz nur eines Histopathologen entsprachen nicht mehr den bestehenden Leitlinien zum Ende der 1990er-Jahre. Daher wurde eine neue Studie konzipiert, und zwar THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study; [59]). Insgesamt 3240 postmenopausale Frauen wurden in dieser Doppelblind-Studie randomisiert einer Tibolon-Therapie (1,25 bzw. 2,5 mg) resp. einer CEE-plus-MPA-Therapie (0,625/2,5 mg/Tag) zugeordnet. Damit handelt es sich um die grösste, jemals durchgeführte Endometrium-Sicherheitsstudie. Primärer Endpunkt der Studie war die Bestätigung der endometrialen Sicherheit von oral verabreichtem Tibolon, sekundärer Endpunkt der Vergleich mit der oralen kontinuierlich-kombinierten CEE/MPA-Therapie. Die Ergebnisse der histologischen Auswertung zweier unabhängiger Histopathologen dieser Studie sind in Abbildung 7 dargestellt. Die Resultate von THEBES bestätigen frühere Beobachtungen, dass Tibolon bei postmenopausalen Frauen zu keiner endometrialen Hyperplasie oder endometrialen Karzinomen führt resp. mit einem besseren Blutungsmuster verbunden ist.

■ Aussichten

Die Ergebnisse der LIFT-Studie (Longterm Intervention on Fractures with Tibolone; einer Fraktur-Studie an einer älteren Population mit Osteoporose, um die Indikation zur Behandlung von Osteoporose zu erhalten) und der LIBERATE-Studie (Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence And Tolerability), einer Studie an Frauen mit Brustkrebs-Anamnese zur Behandlung starker klimakterischer Beschwerden, wurden bisher nur auszugsweise veröffentlicht [47, 60]. Mit der Volltextfassung wird in Kürze gerechnet.

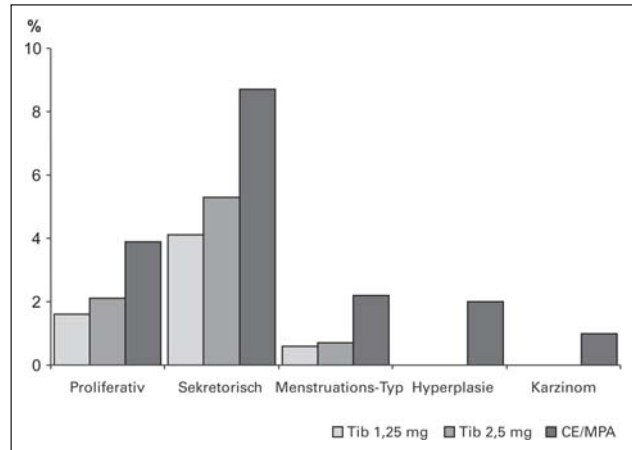


Abbildung 7: Histologische Ergebnisse (% von Frauen) von Endometriumbiopsien nach zwei Jahren Behandlung mit zwei Dosen Tibolon bzw. CEE/MPA (nach Daten aus [59]).

■ Danksagung

Der Autor möchte sich bei Martin Hund für seine Vorschläge und die kritische Durchsicht des Manuskripts sowie bei Bert Tax für die Überlieferung von historischem Material zu den frühen Jahren in der Entwicklung von Tibolon bedanken.

Literatur:

- Organon. Neth. Patent Application 1966: 6.406.797 Chem. Abstr. 64, 12759b.
- Van Vliet NP, Broess AIA, Peters JAM, van den Broek JAJ, Leemhuis JAJ, Zeelen FJ. An alternative synthesis of 17β-hydroxy-7α-methyl-19-nor-17α-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD14). *Recl Trav Chim Pays-Bas* 1986; 105: 111-5.
- Overbeek GA, van Vliet NP, van der Vies J, de Visser J, Crombag FJ, Assendorp R. The influence of steroids on the skeleton. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969; 182: 420.
- Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD14. *Maturitas* 1987 (Suppl 1): 3-13.
- Vos RM, Krebbers SF, Verhoeven CH, Delbressine LP. The in vivo human metabolism of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 106-12.
- 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.
- De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68: 21-30.
- Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980; 17: 1207-9.
- De Gooyer J, Coert A, Feenstra H, van der Vies J. Endocrinological studies with (7 alpha, 17 alpha)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 1010-7.
- Jelinek J, Kappen A, Schönbaum E, Lomax P. A primate model of human postmenopausal hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1224-8.
- Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani AD, Bergamaschi M, Grasso A, Volpe A. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas* 1987 (Suppl 1): 35-48.
- Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1651-7.
- Punnonen R, Liukko P, Cortes-Prieto J, Eydam F, Milojevic S, Trévoux R, Chryssikopoulos E, Franchi F, Luisi M, Kicovic PM. Multicentre study of effects of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in post-menopausal and oophorectomized women. *Maturitas* 1984; 5: 281-6.
- Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurbide E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 345-51.
- Blom MJ, Wassink MG, De Gooyer ME, Ederveen AG, Kloosterboer HJ, Lange J, Lambert JG, Goos HJ. Metabolism of tibolone and its metabolites in uterine and vaginal tissue of rat and human origin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 101: 42-9.
- Timmer CJ, Houwing NS. Dose proportionality of three different doses of tibolone. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 6-13.
- Verheul HA, Timmer CJ, Kloosterboer HJ. Pharmacokinetic parameters of sulfated tibolone metabolites in postmenopausal women after single and multiple doses of tibolone. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 573-9.
- Kloosterboer HJ, Schoonen WG, Deckers GH, Klijn JG. Effects of progestagens and Org OD14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 311-8.

19. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17: 135–40.
20. De Gooyer ME, Overkijft Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul AM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue-specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell End* 2001; 183: 55–62.
21. Gompel A, Kandouz M, Siomachkova M, Lombet A, Thevenin D, Mimoun M, Poutout Ph. Effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 (Suppl 1): 77–9.
22. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot JY, Kloosterboer HJ, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril* 2002; 78: 351–9.
23. Colacurci N, Mele D, Francis P de, Costa V, Fortunato N, Seta L de. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 235–8.
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. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 101–7.
26. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös 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.
27. 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.
28. Dören M, Rübige A, Coelingh Bennink HJ, 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.
29. Dören M, Rübige A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 75: 554–9.
30. Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002; 109: 1109–14.
31. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 2005; 14: 222–30.
32. Kloosterboer HJ, Ederveen AG. Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis: a comparison between tibolone, SERMs and estrogen (+/– progestogen) treatments. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 83: 157–65.
33. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4717–26.
34. Cline JM, Register TC, Clarkson TB. Effects of tibolone and hormone replacement therapy on the breast of cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002; 9: 422–9.
35. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, Söderqvist G, Skoog L, Carlström K, Tani E, Mol-Arts M, von Schoultz B. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7: 50–8.
36. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts 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.
37. Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín 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.
38. Kubista E, Planellas Gomez JV, Dowsett M, Foidart JM, Pohlodek K, Serreyn R, Nechushkin M, Manikhas AG, Semiglazov VF, Hagelucken CC, Singer CF. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+ patients: results from STEM trial. *Clin Cancer Res* 2007; 3: 185–90.
39. 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.
40. Zandberg P, Peters JL, Demacker PN, Smit MJ, de Reeder EG, Meuleman DG. Tibolone prevents atherosclerotic lesion formation in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1844–54.
41. Williams JK, Hall J, Anthony MS, Register TC, Reis SE, Clarkson TB. A comparison of tibolone and hormone replacement therapy on coronary artery and myocardial function in ovariectomized atherosclerotic monkeys. *Menopause* 2002; 9: 41–51.
42. Mikkola TS, Anthony MS, Clarkson TB, St Clair RW. Serum cholesterol efflux potential in postmenopausal monkeys treated with tibolone or conjugated estrogens. *Metabolism* 2002; 51: 523–30.
43. Bots ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE, OPAL Investigators. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 746–55.
44. Von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, Ragoobir J, Ezeh B, Helmond F, Miller N, Dieplinger H, Bennink HC, Assmann G. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 49–58.
45. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Garibaldi S, Genazzani AR. Tibolone activates nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4594–600.
46. Dubey RK, Gillespie DG, Grögl M, Kloosterboer HJ, Imthurn B. Tibolone and its metabolites induce antimotogenesis in human coronary artery smooth muscle cells: role of estrogen, progesterone, and androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 852–9.
47. Cummings SR, Bilezikian JP, Christian- sen C, Eastell R, Ettinger B, Delmas P, Grobbee DE, Johnson S, Kenemans P, Mosca L, Amari N, Seifert W, Verweij P, Stathopoulos V, Mol-Arts M. The effects of tibolone in older women: results of the LIFT trial. 34th European Symposium on calcified tissues 2007; Abstract LB3.
48. Steckelbroeck S, Jin Y, Oyesanmi B, Kloosterboer HJ, Penning TM. Tibolone is metabolized by the 3 α /3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities of the four human isozymes of the aldo-keto reductase 1C subfamily: inversion of stereospecificity with a delta5(10)-3-ketosteroid. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 1702–11.
49. Falany JL, Macrina N, Falany CN. Sulfation of tibolone and tibolone metabolites by expressed human cytosolic sulfotransferases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88: 383–91.
50. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S30–40.
51. Reed MJ, Kloosterboer HJ. Tibolone: a selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR). *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S4–6.
52. Clarkson TB, Anthony MS, Cline JM, Lees CJ, Ederveen AG. Multisystem evaluations of the long-term effects of tibolone on postmenopausal monkeys. *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S24–9.
53. Kenemans P. Tibolone: how does its mechanism of action translate into clinical effects. *Maturitas* 2004; 48 (Suppl 1): S1–3.
54. Verheul HA, Timmer CJ, van Iersel ML, Delbressine LP, Kloosterboer HJ. Pharmacokinetic parameters of tibolone and metabolites in plasma, urine, feces, and bile from ovariectomized cynomolgus monkeys after a single dose or multiple doses of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1112–8.
55. Verheul HA, van Iersel ML, Delbressine LP, Kloosterboer HJ. Selective tissue distribution of tibolone metabolites in mature ovariectomized female cynomolgus monkeys after multiple doses of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1105–11.
56. Kloosterboer HJ, Löfgren L, von Schoultz E, von Schoultz B, Verheul HA. Estrogen and tibolone metabolite levels in blood and breast tissue of postmenopausal women recently diagnosed with early-stage breast cancer and treated with tibolone or placebo for 14 days. *Reprod Sci* 2007; 4: 51–9.
57. Verheul HA, Blok LJ, Burger CW, Hanifi-Moghaddam P, Kloosterboer HJ. Levels of tibolone and estradiol and their nonsulfated and sulfated metabolites in serum, myometrium, and vagina of postmenopausal women following treatment for 21 days with tibolone, estradiol, or estradiol plus medroxyprogesterone acetate. *Reprod Sci* 2007; 14: 160–8.
58. Völker W, Coelingh Bennink HJ, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001; 4: 203–8.
59. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferency A, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911–8.
60. Kenemans P, Beckmann MW, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Selin R, Yip CH, Egberts J, Planellas Gomez J, Mulder R, van Os S. Efficacy and safety of tibolone in women with climacteric symptoms and a history of breast cancer: results of the LIBERATE trial. 12th World Congress on Menopause 2008; Abstract.

Korrespondenzadresse:

H. J. Kloosterboer
 N.V. Organon
 KC2, PO Box 20, Oss 5340 BH, The Netherlands
 E-Mail: lenus.kloosterboer@organon.com

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)