

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Für Sie gelesen

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 74-75

**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 Purkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. Claudia Machold

Tibolon (Livial®) zeichnet sich durch seine gewebe selektive Wirkung aus, die sich durch seine drei Hauptmetaboliten erklärt. Livial kann an Östrogen-, Androgen- und Gestagenrezeptoren binden. Das Hauptziel einer individuellen Hormonersatztherapie ist die Erleichterung postmenopausaler Symptomatik. In Kombination mit klimakterischen Beschwer-

den kann Tibolon auch zur osteoporosepräventiven Wirkung eingesetzt werden. Die fehlende Stimulation von Brustgewebe und Endometrium und die damit verbundene geringe Ausprägung von Nebenwirkungen sind gute Voraussetzungen dafür. Im Folgenden werden drei Arbeiten besprochen, die unterschiedliche Themen

haben: Zunächst berichten wir über das Design sowie die Resultate der THEBES-Studie, einer grossen Studie zur endometrialen Sicherheit von Tibolon. Des Weiteren wird eine Studie über die Häufigkeit des Auftretens von irregulären Blutungen unter Tibolon zusammengefasst.

C. Machold

Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study (THEBES): Design of the Trial and Endometrial Histology at Baseline in Postmenopausal Women

Archer DF et al. *Fertil Steril* 2007; 88: 866–78.

Endometrial Effects of Tibolone

Archer DF et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911–8.

Einleitung

Östrogene können zu einem erhöhten Risiko endometrialer Hyperplasie und karzinomatöser Entartung führen. Die Zusatzgabe von Progesteron wirkt dem zwar entgegen, ist allerdings mit einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. In-vitro-Studien zeigten keine endometriumstimulierende Wirkung von Tibolon. Entsprechend wurde in früheren klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Proliferation, Hyperplasie oder gar Karzinomen des Endometriums unter Tibolon beobachtet. Jedoch wurde in einer im Jahre 2005 publizierten Beobachtungsstudie, die in Grossbritannien durchgeführt wurde (Million Women Study), über ein erhöhtes Endometriumkarzinom-Risiko unter Livial berichtet. Ziel von THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints) war es, die endometriale Sicherheit von Tibolon in einer kontrollierten Studie zu untersuchen.

Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. 3240 postmenopausale Frauen in einem Alter von durchschnittlich 54 Jahren wurden 1:1:2 randomisiert. Eine Gruppe erhielt Tibolon 1,25 mg, eine Gruppe 2,5 mg (Dosis zur Therapie postmenopausaler Symptome) und die Kontrollgruppe CEE-MPA (0,625 mg + 2,5 mg/d; das in den USA am häufigsten verschriebene Östrogen/Progesteron-Präparat).

Eingeschlossen waren gesunde Frauen mit intaktem Uterus und atrophem bzw. inaktivem Endometrium. Ausschlusskriterien waren u. a. eine Endometriumdicke ≥ 6 mm, Metaplasie, Endometriumpolypen, Karzinom oder sonstige Histopathologie, unklare vaginale Blutungen und verschiedene akute Erkrankungen resp. Erkrankungen in der Anamnese. Im Zuge der Randomisierung wurde eine Endometriumbiopsie entnommen sowie ein klinischer Status erhoben, eine gynäkologische Untersuchung inklusive transvaginalem Ultraschall und PAP-Abstrich durchgeführt, zudem Routinelabor und Mammographie. Diese Untersuchungen wurden bei den jährlichen Kontrollen wiederholt.

Das endometriale Gewebe wurde von zwei unabhängigen Pathologen gemäss den histologischen Kriterien, die nach Blausteins Pathology of the Female Genital Tract (neueste Edition) festgelegt sind, bewertet. Über 99 % der randomisierten 3240 Frauen zeigten beim Screening ein atrophes Endometrium in der Biopsie. Endometriale Hyperplasie fand sich in 0,18 % der Fälle, kein Karzinom wurde detektiert.

Weitere Endpunkte waren vaginale Blutungen, Brustspannen, vaginale Trockenheit, Gewichtsveränderungen, Änderung der Lebensqualität, Änderungen der mammographischen Brustdichte und unerwünschte Nebenwirkungen.

Resultate

Die Inzidenz (einseitiges 95%-Konfidenzintervall) eines abnormalen Endometriums am Studienendpunkt war 0,0 (0,5), 0,0 (0,4) bzw. 0,2 (0,5) in den Tibolon-Gruppen 1,25 mg, 2,5 mg bzw. in der CEE/MPA-Gruppe. Ausserdem zeigte sich in der THEBES-Studie unter Tibolon ein besseres vaginales Blutungsmuster als unter CEE/MPA. 75 % der Frauen in der Tibolon-Gruppe hatten zu keiner Zeit während der Studie Blutungen oder Zwischenblutungen verglichen mit 45 % der Frauen in der CEE/MPA-Gruppe. Brustschmerzen waren weniger signifikant in den Tibolon-Gruppen (2,3 %) als in der CEE/MPA-Gruppe (9,7 %).

Diskussion und Schlussfolgerung

THEBES ist eine grosse, kontrollierte Studie, die initiiert wurde, um die endometriale Sicherheit von Tibolon Level I evidenzbasiert zu zeigen. Als Kontrolle hatte man mit CEE-MPA ein kontinuierlich-kombiniertes Präparat gewählt, dessen Sicherheit bezüglich Endometrium gut dokumentiert ist. Zusammenfassend bestätigte die THEBES-Studie frühere Ergebnisse, dass Tibolon bei postmenopausalen Frauen weder endometriale Hyperplasie noch Endometrium-Karzinome induziert. Tibolon verursachte weniger vaginale Blutungen und weniger Brustschmerzen als CEE/MPA.

Tibolon and Low-Dose Continuous Combined Hormone Treatment: Vaginal Bleeding Pattern, Efficacy and Tolerability

Hammar ML et al. BJOG 2007; 114: 1522–9.

Einleitung

Hormontherapie (HT) ist der Goldstandard zur Behandlung postmenopausaler Symptome. Das Auftreten von Zwischenblutungen unter kontinuierlich-kombinierter HT führt verständlicherweise zu mangelhafter Compliance seitens der betroffenen Frauen. Um das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu optimieren, wurden Kombipräparate mit niedrigeren Dosierungen entwickelt (z. B. Activelle® = 1 mg Estradiol + 0,5 mg Norethisteronacetat). Diese hatten im Vergleich zu den konventionellen Kombinationen zu deutlich weniger irregulären Blutungen geführt – ein Vergleich mit Tibolon stand noch aus und ist Gegenstand vorliegender Studie.

Studiendesign

572 gesunde postmenopausale Frauen mit klimakterischen Symptomen im Alter zwischen 45 und 65 Jahren wurden in diese multizentrische, doppelblinde Vergleichsstudie eingeschlossen. Die Teilnehmerinnen wurden 1:1 in die Gruppen Tibolon 2,5 mg bzw. 1 mg E₂ + 0,5 mg NETA randomisiert. Vorangegangene HT war erlaubt, verlangte aber je nach Ap-

plikationsart eine bestimmte Wash-out-Periode. Im Rahmen des Screenings erfolgte eine allgemeine klinische Untersuchung, eine gynäkologische Untersuchung einschliesslich transvaginalen Ultraschall und eine Mammographie.

Als primärer Endpunkt war das Auftreten vaginaler Blutungen (inkl. Schmierblutungen) definiert, sekundäre Endpunkte waren Hitzewallungen und unerwünschte Nebenwirkungen.

Kontrollen wurden nach 12, 24 und 48 Wochen durchgeführt und die von den Frauen geführten Tagebücher ausgewertet.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Blutungsrate war in der Tibolon-Gruppe niedriger als in der E₂/NETA-Gruppe: In Periode I (Monat 1–3) und Periode III (Monat 7–9) war der Unterschied statistisch signifikant. In den ersten drei Monaten war die durchschnittliche Anzahl von Blutungs-episoden doppelt so hoch in der E₂/NETA-Gruppe als in der Tibolon-Gruppe. In beiden Gruppen nahm die Häufigkeit von Blutungen mit der Zeit ab.

Beide Präparate führten zu einer deutlichen Abnahme von Hitzewallungen (von durchschnittlich 6/d auf ≤ 1/d in Woche 48) – es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Mit einer Häufigkeit von durchschnittlich 28 % je Gruppe traten verschiedene

potenziell arzneimittelinduzierte Nebenwirkungen auf: In der Tibolon-Gruppe v. a. Kopfschmerzen und Gewichtszunahme, in der E₂/NETA-Gruppe Brustspannen, vaginale Blutungen und Kopfschmerzen, wobei die Inzidenz von brustassoziierten Beschwerden signifikant höher war als die unter Tibolon.

Diskussion

Es ist noch nicht völlig klar, welche Mechanismen zu irregulären Blutungen unter HT oder Tibolon führen – Faktoren wie Alter, in dem die Menopause einsetzte, Zeitspanne seit Beginn der Menopause, Östrogen/Progesteron-Verhältnis des Präparates, Dauer der Therapie, Endometriumatrophie, endometriale Angiogenese dürften eine Rolle spielen. Die deutlich geringere Inzidenz vaginaler Blutungen unter Tibolon dürfte sich jedoch gut aus seiner fehlenden östrogenen Wirkung auf das Endometrium bedingt durch den gewebe selektiven Mechanismus erklären.

Schlussfolgerung

Tibolon verursacht – v. a. in den ersten drei Monaten – signifikant weniger vaginale Blutungen als das niedrigdosierte E₂/NETA-Kombinationspräparat bei ebenso vorteilhafter Wirkung auf vasomotorische Symptomatik. Dies ist insofern von klinischer Relevanz, als niedrigere Blutungsraten verständlicherweise mit einer besseren Patientinnen-Compliance einhergehen.

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](#)