

Die individualisierte, gewebe selektive Hormontherapie mit Tibolon

Neueinführung von Tibolon 1,25 mg

ANNEGRET CZERNOTTA

Die Individualisierung der Hormonersatztherapie rückt mehr und mehr in den Vordergrund. Insbesondere gilt dies für die Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei postmenopausalen Frauen. Die Neueinführung von Tibolon 1,25 mg am Symposium in Interlaken geht genau in diese Richtung. Weltweit ist die Schweiz das erste Land, in dem Tibolon 1,25 mg erhältlich ist. In Interlaken wurden von namhaften Experten weitere Aspekte der Therapie klimakterischer Beschwerden diskutiert.

«Die Hormonersatztherapie (HRT) ist derzeit die potenteste Therapie klimakterischer Symptome. Mit den heute zur Verfügung stehenden HRT ist die individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Risikofaktoren möglich», meinte Dr. med. Daniel Wirthner, Lausanne.

Dass eine individualisierte Therapie heute realisierbar ist, bestätigte auch Prof. Håkan Olsson, Lund (SE): «Aufgrund der Daten der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für kombinierte Östrogen-Gestagen-Präparate zeigten, sollten diese nur über kurze Zeit eingesetzt werden. Tibolon und Östrogen allein (oral oder als Patch) scheinen das Brustkrebsrisiko nicht signifikant zu erhöhen und empfehlen sich als Therapie.»

Neueinführung Tibolon 1,25 mg

Im Mittelpunkt des Vortrags von Dr. Lenus Kloosterboer, Forschungslabor Organon, standen der Wirkungsmechanismus von Tibolon und die Neueinführung der Dosierung 1,25 mg. Tibolon ist die erste STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator)-Substanz (1). Nach oraler Verabreichung

wird Tibolon rasch zu drei Hauptverbindungen metabolisiert. Zwei dieser Metaboliten haben eine überwiegend östrogene Wirkung. Der dritte Metabolit (Δ^4 -Isomer) weist hauptsächlich gestagene und androgene Wirkungen auf. «Tibolon übt östrogene Aktivität in einer gewebe selektiven Weise aus, die zur Linderung klimakterischer Symptome und zur Prävention von Knochenverlust führt, ohne die auf Östrogen ansprechenden Gewebe wie Brust und Endometrium zu stimulieren», so Kloosterboer (2). Die Neueinführung von Tibolon 1,25 mg ist auf mehrere Studiendaten zurückführbar. In der Studie von Landgren et al. (3) zeigte sich, dass unter Tibolon Hitzewallungen in der Konzentration von 5 mg, 2,5 mg und 1,25 mg nach 8 Wochen gut unterdrückt werden konnten. Unter Livial 2,5 mg ist der Wirkungseintritt jedoch schneller sowie die Wirkung auf klimakterische Beschwerden stärker als unter Livial 1,25 mg.

Unter der Dosierung von 5 mg zeigten sich allerdings vermehrt Schmierblutungen. In Bezug auf die Knochendichte zeigt sich, dass Tibolon in den Dosierungen von 2,5 und 1,25 mg zu einer deutlichen Zunahme der Knochendichte führt (4). Frakturraten fehlen bislang; die derzeit laufende LIFT-Studie wird darüber Aufschluss geben.

Neueinführung von Tibolon 1,25 mg

- Startdosis ist immer Tibolon 2,5 mg. Denn sie ist am schnellsten und wirkungsvollsten in der Behandlung klimakterischer Beschwerden.
- Die neue Dosierung 1,25 mg ist indiziert nach individueller Absprache, beispielsweise im Rahmen der jährlichen Kontrolle.
- Wenn die Osteoporoseprophylaxe in Kombination mit klimakterischen Beschwerden im Vordergrund steht, soll nach frühestens drei Monaten auf Livial 1,25 mg umgestellt werden.

Sexualität in der Menopause

Dass Sexualität in der Menopause ein Puzzle aus einem komplexen Zusammenspiel interpersoneller, psychologischer, kultureller und biologischer Faktoren ist, wurde aus dem Vortrag von Dr. med. Rosella Nappi, Pavia, deutlich. Bei vielen Frauen verschlechtert sich die Sexualität während der Menopause. Eine Abnahme der Androgene und des Sexualhormonbindenden Globulins, welche zur Bildung von DHEA-S führen, spielen hierbei eine wichtige Rolle, da sie zur Libidoabnahme,

Aus den Workshops: **Mammografische Dichte**

Die Brustdichte ist ein wichtiger Risikofaktor. Die Mammografiebefundung erfolgt heute nach der Klassifikation des American College of Radiology (ACR) in BI-RADS™ (Breast Imaging Reporting Data System). Die ACR-Typen-Klassifikation (in BI-RADS™) in Typ 1 bis 4 gibt Aussagen zum Parenchymmuster der Brust. Die ACR-Klassifikation Typ 1 lässt auf eine sehr geringe Brustdichte schliessen. Die ACR-Klassifikation 4 hingegen zeigt eine sehr dichte Brust, in der praktisch nichts mehr erkannt werden kann und welche den wichtigsten Risikofaktor für ein Mammakarzinom ausser Alter, Geschlecht und genetischer Prädisposition darstellt, erklärte Prof. Renzo Brun del Re, Lindenhofspital Bern.

In Bezug auf die Neubewertung der Mammosonografie zitierte er die neueste Übersichtsarbeit von Hille et al. (8), wonach «die Sonografie nach klinischer Untersuchung der Brust und in Abhängigkeit von Symptomen das primäre bildgebende Verfahren werden sollte. Ein primärer oder zur Mammografie alternativer Einsatz der Mammosonografie erscheint bei Frauen unter 50 Jahren, bei Frauen mit dichten Brüsten und in Hochrisikokollektiven plausibel, aber nicht abgesichert.»

Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

Hormonersatztherapie und Brustkrebsrisiko

Ein Gespräch mit Prof. Håkan Olsson, Departement Onkologie, Lund (SE), über die Sicherheit der heutigen HRT in Bezug auf das Brustkrebsrisiko.

Herr Prof. Olsson, das Brustkrebsrisiko unter HRT wird kontrovers diskutiert. Wie sehen die Daten bezüglich Sicherheit der HRT aus?

Prof. Håkan Olsson: Wir wissen heute, dass bei bestimmten Risikofaktoren, wie Alter oder Brustsymptomatik, das Brustkrebsrisiko ansteigt. Bezüglich Uterus wissen wir, dass nach Hysterektomie nur Östrogene eingesetzt werden dürfen und eine Therapie nur mit einem kleinen Risiko für Brustkrebs assoziiert ist. Die Therapie mit Tibolon bei Frauen mit Uterus stellt für mich aufgrund der Gewebespezifität – das Endometrium wird fast nicht stimuliert, ebenso die Brust – eine gute Option dar (6).

In der Million Women Study (7) war das Brustkrebsrisiko auch unter Tibolon mit einem relativen Risiko von 1,45 (95%-Konfidenzintervall 1,25–1,68) erhöht. Wie ist dieses Ergebnis zu verstehen?

Dies könnte auf einen Selection-Bias zurückführbar sein. Tibolon wurde nur sehr wenigen Frauen verordnet und dann auch noch primär Hochrisikopatientinnen mit familiärer Disposition oder Symptomen unter einer anderen HRT. Wir müssen die Daten aktuell laufender Studien mit Tibolon abwarten, um zu wissen, ob unter Tibolon das Risiko für beispielsweise Brustkrebs erhöht ist. Bislang hat das Safety Committee erlaubt, die Studien weiterzuführen, was darauf hindeutet, dass Tibolon eine sichere Behandlung darstellt.

Gerade bei Frauen nach Brustkrebs mit klimakterischen Beschwerden ist es oft schwer, eine geeignete HRT zu finden. Wie sieht die Datenlage in Bezug auf Tibolon aus?

Dafür müssen wir die Daten der LIBERATE-Studie abwarten, die 2006 zur Verfügung stehen werden. Im tumoralen Brustgewebe ist speziell die Konzentration von Östrogensulfatase sehr hoch. Ein grosser Teil der Mammakarzinome sind hormonabhängig. Tibolon hat weniger östrogene Wirkung auf die Brust. LIBERATE wird uns sagen können, ob deshalb Tibolon die HRT zur Behandlung klimakterischer Frauen nach Mammakarzinom ist.

Wie sollten postmenopausale Frauen bezüglich des Brustkrebsrisikos begleitet werden?

Surrogatmarker für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko sind die Brustdicke, Brustempfindlichkeit und eine Proliferation des Brustgewebes. Zu Therapiebeginn sollte eine Mammografie erfolgen, dann als Vergleichsparameter eine Mammografie drei Monate nach Therapie zur Überprüfung der Brustdicke. Die Therapie muss den Untersuchungsbefunden angepasst werden.

Welche Hoffnung setzen Sie in einen Gentest, den Sie am Symposium angesprochen haben?

Die Analyse von Polymorphismen könnte in Zukunft Aufschluss darüber geben, welche Frau für eine HRT geeignet ist oder nicht. Damit liesse sich für Frauen das Risiko für ein Karzinom stark minimieren.

aber auch zur Dyspareunie führen können. Zur Therapie der sexuellen Symptomatik stehen verschiedene Behandlungsmodalitäten zur Verfügung. Systematische Reviews plazebokontrollierter Studien zeigen jedoch, dass die Wirkung dieser Medikamente in der Praxis nicht durch eine adäquate Evidenz unterstützt wird. «Zwar verbessern östrogene HRT die vaginale Atrophie, allerdings ohne Einfluss auf die Libido zu nehmen», erklärte Nappi. Tibolon hingegen hat durch das Δ^4 -Isomer eine androgenwirksame Komponente. In mehreren Studien verbesserte sich unter Tibolon neben einem verbesserten vaginalen Blutfluss auch das sexuelle Verlangen und Wohlbefinden. Derzeit läuft die LISA-Studie, die weitere Informationen zur Sexualität im Klimakterium unter Tibolon 2,5 mg bei Frauen mit sexueller Dysfunktion liefern wird. Die medikamentöse Therapie sei allerdings nicht alles, resümierte Nappi: «Die weibliche Sexualität ist multidimensional. Wichtig ist das Gespräch zwischen der Frau und dem behandelnden Arzt, um eine Vertrauensbasis zu schaffen, damit eine individualisierte Therapie überhaupt möglich ist.»

Guidelines für Tibolon

Zum Schluss stellte der Plenumsvorsitzende Prof. Martin Birkhäuser, Bern, klinische

Empfehlungen und praktische Guidelines für Tibolon der internationalen Konsensusgruppe unter dem Vorsitz von Prof. Peter Kenemans vor, die im Rahmen des 14. Amsterdamer Menopause-Symposiums im Oktober 2004 erarbeitet wurden. Der Konsensus lautet, dass (gekürzte Fassung):

- Tibolon eine wertvolle Möglichkeit der Behandlung postmenopausaler Frauen mit vasomotorischen Symptomen, herabgesetzter Sexualität/Libido, Stimmungsproblemen, bei Verlust von Knochenmasse, Mastodynie, Myomen und erhöhter Brustdicke darstellt
- für Brustkrebs das absolute Risiko, wenn überhaupt vorhanden, klein ist (mit Östrogen identisch), auf jeden Fall deutlich geringer als unter der kombinierten Östrogen/Gestagen-Therapie
- Tibolon nicht bei Frauen ohne klimakterische Symptome angewandt werden soll
- die gleichen Kontraindikationen gelten wie für die Östrogen-Gestagen-Kombination

Quelle:

Einführungssymposium *Livial 1,25 mg, Postmenopausale Symptome und individuelle Behandlungsmöglichkeiten*, Interlaken, 15.–16. 1. 2005

Referenzen:

1. Reed M.J. und Kloosterboer H.J.: *Tibolone: a selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR)*. *Maturitas* 2004; 48 Suppl. 1: S4–S6.
2. Kloosterboer H.J.: *Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone*. *Maturitas* 2004; 48 Suppl. 1: S30–S40.
3. Landgren M.B. et al.: *Dose-response analyses of effects of tibolone on climacteric symptoms*, *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1109–1114.
4. Gallagher C. et al.: *Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies*, *The Journal of Endocrinol Metab* 86: 4717–4726.
5. Palacios S. et al.: *Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone*. *Maturitas* 1995; 22: 166–161.
6. Lundström E., et al.: *Effects of tibolone and a continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density*. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717–722.
7. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
8. Hille H. et al.: *Neubewertung der Mammasonografie in der gegenwärtigen Mammakarzinomdiagnostik*. *Ultraschall Med* 2004; 25: 411–417.

Weitere Informationen: Organon AG, Churerstrasse 158, 8808 Pfäffikon SZ

Annegret Czernotta