

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUBISTA E
*Behandlung klimakterischer Symptome nach Brustkrebs mit
Livial(R) - Die LIBERATE-Studie*

*Journal für Menopause 2003; 10 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Österreich), 16-19*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

E. Kubista

BEHANDLUNG KLIMAKTERISCHER SYMPTOME NACH BRUSTKREBS MIT LIVIEL® – DIE LIBERATE-STUDIE

Treatment of Climacteric Symptoms After Breast Cancer with Liviel® – the LIBERATE Study

Summary:

After and during breast cancer treatment many women develop severe climacteric symptoms. This symptoms are engraved due to the antihormonal or chemotherapeutic agent used for therapy. Estrogen and gestagen containing compounds cannot be used in patients after breast cancer due to the oncologic situation. No studies on this field

exist so far. Tibolone has very favourable inhibiting effects in pre-clinical and clinical studies concerning the growth of breast-cancer-cell-lines and breast tumours. Therefore, a unique international, multicentric prospective randomised trial was started to evaluate the safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients in respect to tumour-growth and climacteric symptoms.

Alle diese Substanzen haben, vor allem wenn sie in der Prä- und Perimenopause bzw. frühen Postmenopause eingesetzt werden, oft sehr unangenehme Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen, wie die gut bekannten klimakterischen Symptome neurovegetativer Art: Hitzegefühl, Wallungen, Nachtschweiß, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen.

Die Zahl der Frauen mit diesen Beschwerden nimmt also aus zwei Gründen zu: Immer mehr junge Frauen erkranken an Brustkrebs, und es kommen vermehrt antiestrogene Substanzen und Chemotherapie zur Behandlung von Brustkrebs zum Einsatz. Manchmal wird die klimakterische Symptomatik als so gravierend empfunden, daß die Lebensqualität stark absinkt oder sogar die Compliance für therapeutische Maßnahmen, die für die Brustkrebsbehandlung unbedingt erforderlich sind, in Frage gestellt wird.

Zum Wohle dieser Frauen ist es daher für den behandelnden Arzt und vor allem den Gynäkologen ein unbedingt Anliegen, eine Erleichterung oder gar Abhilfe dieser stark ausgeprägten Wechselsymptome als therapeutische Maßnahme herbeiführen zu können. Der klassische Ansatz der Hormontherapie mit Estrogenmonotherapie oder Estrogen-Gestagen-Kombination stößt primär auf Skepsis, da in Zellkulturen und bei Tierversuchen Estrogene und Estrogen-Gestagen-Kombinationen eindeutig eine wachstumssteigernde Wirkung auf Brustkrebszellen und vor allem auch auf Mammakarzinomzelllinien haben. Trotzdem wurden Erfahrungen klinischer Art über den Einsatz von Estrogenmonotherapie und Estrogen-Gestagen-Kombinationen bei Frauen nach Brustkrebs berichtet. Bei diesen Studien handelt es sich aber ausschließlich um Beobachtungsstudien, die keinerlei Randomisierung aufweisen und außerdem mit einer geringen Fallzahl über stark wechselnde Zeiträume durchgeführt wurden. Der wissenschaftliche

ZUSAMMENFASSUNG

Viele Frauen leider unter einer onkologischen Therapie nach Brustkrebs an einem mehr oder minder abrupten Übertritt in das Klimakterium. Diese klimakterischen Symptome werden durch die entsprechende Therapie in vielen Fällen noch verstärkt, da die antiestrogene Wirkung die Symptome vermehrt. Aber auch nach Chemotherapie treten derartige Beschwerden vermehrt auf. Eine an und für sich wirksame Behandlung mit weiblichen Hormonen ist nach Brustkrebs aus onkologischen Gründen nicht vorstellbar. Es gibt auch keine Studien bezüglich der Sicherheit der Anwendung dieser Substanzen. Tibolon zeigt in klinischen und präklinischen Studien ein günstiges Wirkungsprofil im Hinblick auf das Wachstum von Mammakarzinomen. In einer internationalen, multizentrischen prospektiv randomisierten Studie wird derzeit die Sicherheit von Tibolon bei Frauen nach Brustkrebs untersucht und die Wirksamkeit gegen klimakterische Symptome überprüft.

EINLEITUNG

Brustkrebs ist die häufigste Erkrankung bei Frauen, die Brustkrebsrate ist nach wie vor in vielen Ländern im Steigen, wobei ein Nord/Süd- und West/Ost-Gefälle festzustellen ist. Verursacht ist die Zunahme der Häufigkeit durch verschiedene Faktoren, die im einzelnen nicht geklärt sind. Einer der Hauptfaktoren ist dabei sicherlich das zunehmende Lebensalter der Frauen, da Brustkrebs besonders häufig nach dem 50. Lebensjahr auftritt. Aber auch schon vor dem 50. Lebensjahr ist die Häufigkeit der Erkrankung stark im Steigen.

Bei der Behandlung von Brustkrebs in der adjuvanten Phase werden verschiedene Therapiemaßnahmen gesetzt. Es ist dies entweder eine Kombination verschiedener Chemotherapeutika oder der Einsatz von antihormonellen Substanzen. Es sind in erster Linie die GNRH-Analoga zu nennen sowie die seit Jahrzehnten im Einsatz befindlichen Antiestrogene wie Tamoxifen und die seit kurzer Zeit sehr erfolgreich verwendete Substanzklasse der Aromatasehemmer.

Wert dieser Studien ist daher nicht gegeben. Eine einzige prospektiv randomisierte Studie, die zu diesem Thema initiiert wurde und seit Jahren läuft, war bisher nicht in der Lage, ausreichend Patientinnen zu rekrutieren. Es herrscht daher ein echtes Defizit an Daten für den Einsatz von hormonell wirkenden Substanzen zur Behandlung der klimakterischen Probleme von Patientinnen nach Brustkrebs.

Anders als bei der konventionellen HRT liegen für Tibolon sehr interessante und ermutigende Daten aus *In-vitro*-Beobachtungen und Studien an Tieren vor. Auf klinischem Gebiet zeigen sich günstige Effekte, da unter einer Tibolon-Therapie die Dichte des Brustdrüsengewebes abnimmt und damit die Proliferationsrate sinkt (vgl. Abb. 1).

Vor dieser Studie wurde eine Pilotstudie durchgeführt, bei der prospektiv randomisiert Tibolon gegen Placebo überprüft und dabei die Wirksamkeit gegen klimakterische Beschwerden untersucht wurde. Außerdem wurde der Einfluß von Tibolon

auf Patientinnen unter Tamoxifen bezüglich der Endometriumdicke verglichen.

In dieser Studie erhielten jeweils 32 Frauen 1 Tablette Tibolon (2,5 mg täglich) und die andere Gruppe Placebo. Alle Patientinnen standen unter Tamoxifen-Therapie und hatten eine intakte Gebärmutter. Die Studiendauer war 12 Monate. Die Auswertung dieser Pilotstudie erbrachte eine signifikant positive Wirkung von Tibolon auf klimakterische Beschwerden, wie Schweißausbrüche, Wallungen und Nachtschweiß und zeigte bei keiner der Patientinnen eine Proliferation im Bereich des Endometriums. Auch bei dieser Pilotgruppe trat kein Fall von Brustkrebs auf.

Diese Ergebnisse aus *In-vitro*- sowie Tier- und experimentellen Untersuchungen, aus klinischen Studien und aus der Pilotstudie haben dazu geführt, daß nach Vorlage in den Ethikkommissionen im Jahr 2002 eine multinationale, weltweite, prospektiv randomisierte Studie (LIBERATE-Studie) gestartet werden konnte. Insgesamt sollen 2600 Patientinnen eingeschlossen werden, 1300 im Tibolon-Arm und 1300 im Placebo-arm (Abb. 2).

STUDIENZIELE (TAB. 1)

Primäres Ziel dieser klinischen Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von Tibolon (Liviel®) bei Frauen mit klimakterischen Symptomen, die innerhalb der letzten 5 Jahre aufgrund eines primären Mammakarzinoms operativ behandelt wurden. Es soll gezeigt werden, daß Liviel® hinsichtlich der Rezidivrate eines Mammakarzinoms während einer Studiendauer von 4 Jahren Placebo nicht unterlegen ist. Das sekundäre Ziel dieser klinischen Studie ist die Evaluierung folgender Wirkungen von Liviel® im Vergleich zu Placebo:

1. Allgemeine Überlebensrate (overall survival)
2. Wallungen und andere klimakterische Symptome
3. Knochendichte
4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität
5. Gesundheitsstatus und Index

PATIENTINNEN (TAB. 2)

Teilnehmen an dieser Studie können alle Patientinnen mit einem histo-



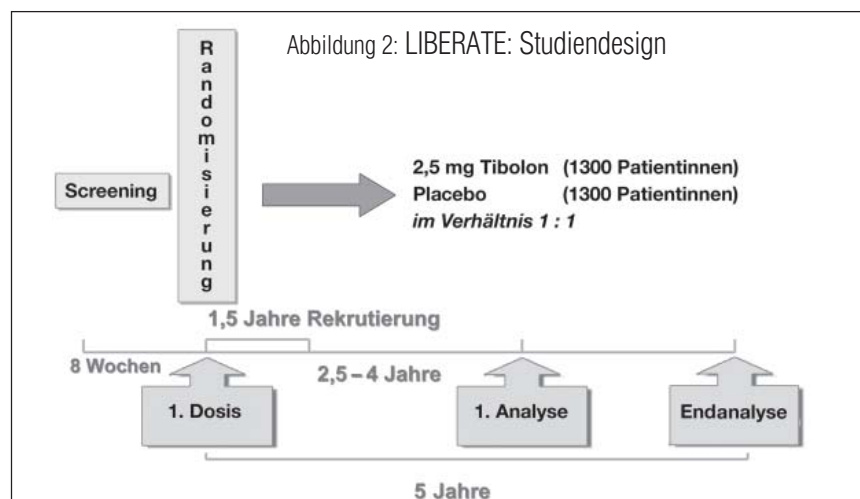
Tabelle 1: LIBERATE: Studienziele

Primäres Ziel

- Rezidivfreies Überleben (RFS) unter Tibolon (non-inferiority zu Placebo)

Sekundäre Ziele

- Gesamtüberleben (OS)
- Hitzewallungen + andere klimakt. Symptome
- Knochendichte
- Lebensqualität + Gesundheitsstatus



logisch bestätigten und operierten invasiven Mammakarzinom Stadium T1–T3, lymphknotenpositiven oder -negativen Lymphknotenstatus, **unabhängig** vom Hormonrezeptorstatus. Alle Patientinnen, deren letzte Monatsblutung mindestens 12 Monate vor Studienstart stattgefunden hat, oder Frauen, bei denen eine beidseitige Ovariectomie durchgeführt wurde, können eingeschlossen werden. Bei Frauen nach einer Hysterektomie mit intakten Ovarien sollten adäquate FSH- und E2-Werte vorliegen (FSH über 40 IUE/µl und E2 unter 20 pg/ml).

Alle Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden können in die Studie eingeschlossen werden. Die menopausalen Beschwerden können durch die natürliche Menopause, durch eine Ovariectomie oder eine Mammakarzinombehandlung (z. B. Chemotherapie, Antiöstrogen-therapie, Aromatasehemmertherapie oder andere hormonelle Therapien) hervorgerufen worden sein.

Ausgeschlossen sind lediglich Patientinnen, die älter als 75 Jahre sind, und Patientinnen mit duktalem *Carcinoma in situ* (DCIS). Ebenso ausgeschlossen sind Patientinnen mit einem T4-Stadium (Brustwandinfiltration und Hautinfiltration) sowie Patientinnen mit Fernmetastasen.

Die chirurgische Behandlung des primären Mammakarzinoms darf **nicht länger als 5 Jahre** zurückliegen.

Tabelle 2: LIBERATE: Welche Patientinnen suchen wir?

- Postmenopausale Frauen mit Wechselbeschwerden
- Z. n. primärem Mammakarzinom (T1–3, N0–2, M0)
- OP < 5 Jahre zurückliegend
- Keine Metastasen / Rezidiv, kein DCIS
- Antitumorale Begleitmedikation erlaubt
- Endometrium unauffällig
- Wash-out von Hormonen: E2/Pg > 8 Wochen
- Informiertes Einverständnis der Patientin

STUDIENZENTREN (ABB. 3)

In Österreich liegt diese wichtige Studie in der Hand der Gynäkologen. Es gibt mehrere Zentren – 3 in Wien, 2 in Graz, je 1 in Innsbruck und Salzburg –, an die man Patientinnen nach Brustkrebs, welche sich in der Postmenopause befinden, überweisen kann und soll. Nur so werden wir in einigen Jahren verlässliche Ergebnisse darüber haben, ob uns mit Tibolon eine wirksame und ungefährliche Alternative zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden bei Frauen nach Brustkrebs zur Verfügung steht. Möglicherweise lassen diese Ergebnisse auch einen Rückschluß darauf zu, inwieweit Tibolon bei Frauen ohne Brustkrebs zur Anwendung kommen kann.

Die kürzlich veröffentlichte Million Women Study (MWS), wo ein erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Tibolon gefunden wurde, ist für diese Fragestellung möglicherweise nicht ganz repräsentativ, da die Therapiegruppe mit Tibolon äußerst klein ist (nur 6 % aller Teilnehmerinnen) und außerdem begründete Annahme besteht, daß aufgrund der beruhigenden Daten aus *In-vitro*-Studien und tierexperimentellen Untersuchungen sowie auch aus er-

sten klinischen Erfahrungen Tibolon bevorzugt bei Frauen mit einem Risiko für Brusterkrankungen zum Einsatz kam und damit eine Patientenselektion vorliegt, die das Ergebnis beeinträchtigt. Außerdem handelt es sich bei der LIBERATE-Studie um eine völlig andere Studienpopulation als in der Million Women Study. Dort waren nur gesunde Patientinnen eingeschlossen, während es in der LIBERATE-Studie ausschließlich an Brustkrebs erkrankte Patientinnen sind, die noch dazu in der Mehrzahl unter einer onkologischen Therapie stehen. Die LIBERATE-Studie ist den Gynäkologen wichtig, da ein modernes Patientenmanagement in der Onkologie nicht nur die unmittelbare onkologische Therapie umfassen soll, sondern auch alle anderen Begleitumstände einschließen muß, vor allem im Bereich der Menopause mit ihren Beschwerden und Problemen. Eine Maßnahme, welche die Compliance der Patientinnen für therapeutische Maßnahmen erhöht und das Wohlbefinden verbessert, ist äußerst begrüßenswert und stellt einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung onkologischer Patientinnen dar. Ausschließlich prospektiv randomisierte Studien werden uns in die Lage versetzen, relevante und gültige Aussagen für die Zukunft zu machen.

Literatur beim Autor.



**Univ.-Prof. Dr. med. Ernst Kubista**

1944 geboren in Wien. 1969 Promotion. 1971 Beginn der medizinischen Tätigkeit an der 1. Universitäts-Frauenklinik in Wien. 1975 Organisation eines Ambulanzdepartments an der Frauenklinik für Brusterkrankungen. 1976 Anerkennung der Spezialisierung als Facharzt. 1979 Aufbau der operativen Tätigkeit bei Brustkrebs sowie einer Nachsorge- und Behandlungseinrichtung an der Klinik. 1982 Habilitation an der Klinik für Frauenheilkunde über die Plazentadurchblutung. 1988 Titularprofessor an der Klinik. 1990–1992 Vorstand der 1. Universitäts-Frauenklinik. Seit 1993 Vorstand der Abt. für Spezielle Gynäkologie an der Frauenklinik u. außerordentlicher Universitätsprofessor. 1994–1999 Stellvertretender Klinikvorstand. 1999 Zusatzfacharzt für Humangenetik.

Auslands- und Forschungsaufenthalte: 1975–1978 mehrere Aufenthalte in Paris zum Studium der Thermographie. 1979 onkologische Studien unter Einschluß der Behandlung von Brustkrebspatientinnen am Sloan-Kettering-Cancer-Center, Memorial Hospital, New York. 1980 Aufenthalt am All-Union-Forschungsinstitut in Moskau, Studium der elektrischen Schmerztherapie.

Publikationen: Zahl der Originalarbeiten: ca. 350, einige Buchbeiträge, über 600 Vorträge.

Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Gesellschaften.

Wissenschaftliche und medizinische Schwerpunkte: Analgesie in der Geburtshilfe, IVF, seit 1985 Onkologie und Spezialisierung im Bereich Mammakarzinom, Brusterkrankungen und endokrinologische Onkologie.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Ernst Kubista
Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien; E-Mail: ernst.kubista@akh-wien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

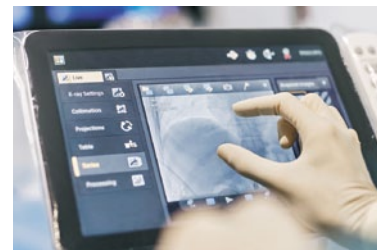
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)