

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KLOOSTERBOER HJ

STEAR: Eine neue Wirkstoffklasse

Journal für Menopause 2004; 11 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Schweiz), 17-23

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



STEAR: EINE NEUE WIRKSTOFFKLASSE

STEAR:
EINE NEUE
WIRKSTOFF-
KLASSE

Les STEAR : une nouvelle classe thérapeutique

Résumé

Les substances de la classe des STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) telles que la tibolone sont efficaces pour prévenir les pertes de substance osseuse et traiter les troubles associés à la ménopause sans stimuler l'endomètre ou le tissu des seins. Les effets sur les os, le cerveau et le vagin sont clairement œstrogéniques, mais le médicament ne déploie pas d'effets œstrogéniques dans le tissu des seins ou dans l'endomètre, parce que différents mécanismes empêchent leur manifestation dans ces tissus. La tibolone est le premier représentant de la nouvelle classe des STEAR. Elle est rapidement transformée dans ses trois dérivés actifs, dont deux – la 3 α -hydroxy-tibolone et la 3 β -hydroxy-tibolone – ont des effets œstrogéniques, tandis que le troisième, l'isomère delta-4, déploie des effets progestatifs et androgéniques. Les métabolites 3-OH sont les principales mo-

lécules actives dans la circulation, tandis que le métabolite aux effets progestatifs et androgéniques ne circule que peu de temps. Les effets que la tibolone et ses métabolites déploient spécifiquement dans les tissus visés proviennent du jeu de plusieurs mécanismes se manifestant de façon différente selon le type de tissu. La protection du tissu osseux provient d'une activation des récepteurs d'œstradiol, tandis que d'autres récepteurs de stéroïdes (notamment les récepteurs de progestérone et d'androgène, du moins chez le rat) ne sont pas impliqués. Chez la femme, la tibolone a montré la même efficacité que les œstrogènes en ce qui concerne la protection du tissu osseux. En raison des effets du métabolite progestatif (isomère delta 4), qui est très stable, en association avec des effets sur le système sulfatase (inhibition)/sulfotransférase (stimulation), la tibolone ne stimule pas l'endomètre. Chez les femmes ménopausées, on observe une atrophie de l'endomètre, et l'incidence de saignements est faible.

Les métabolites œstrogéniques de la tibolone exercent des effets bénéfiques directs sur le système cardio-vasculaire, et aucun effet indésirable de la tibolone n'a été observé dans des essais modèles *in vivo*. En résumé, la tibolone déploie des effets œstrogéniques sur le tissu osseux sans stimuler l'endomètre. On observe sous tibolone des effets directs de type œstrogénique sur le système cardio-vasculaire. Des effets indirects sur le profil lipidique par l'intermédiaire du foie n'entraînent pas d'autres effets cardio-vasculaires, et l'activité fibrinolytique accrue devrait plutôt permettre une moindre incidence de thrombo-embolies veineuses. En résumé, on peut donc conclure qu'en ce qui concerne l'endomètre et l'incidence de thrombo-embolies veineuses, le STEAR tibolone offre clairement des avantages par rapport au traitement aux œstrogènes ou aux associations œstrogène/progestatif.

ZUSAMMENFASSUNG

Substanzen der Wirkstoffklasse STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) wie Tibolon sind wirksam in der Vorbeugung von Knochenverlust und in der Behandlung klimakterischer Beschwerden, ohne das Brustgewebe oder das Endometrium zu stimulieren. Die Auswirkungen auf Knochen, Gehirn und Vagina sind eindeutige estrogenische Effekte, wobei sich jedoch diese estrogenische Aktivität im Brustgewebe und im Endometrium nicht manifestiert, weil sie in diesen Geweben durch diverse Mechanismen aufgehoben wird. Tibolon ist der erste Vertreter der neuen STEAR-Klasse. Es wird rasch in drei aktive Metaboliten umgewandelt: 3 α - und 3 β -Hydroxy-Tibolon, mit estrogenen Wirkungen, und das Delta-4-Isomer, das gesta-

gene und androgene Effekte aufweist. Die 3-Hydroxy-Metaboliten sind die wesentlichen aktiven Verbindungen in der Blutbahn, während der Metabolit mit gestagener/androgener Wirkung nur kurz vorhanden ist. Die gewebe selektiven Wirkungen von Tibolon und seinen Metaboliten ergeben sich aus der Wechselwirkung mehrerer Mechanismen, die sich in verschiedenen Geweben unterscheiden. Die knochenschützenden Wirkungen kommen durch Aktivierung des Estradiolrezeptors zustande, während andere Steroidrezeptoren, insbesondere der Progesteron- und der Androgenrezeptor – zumindest bei der Ratte – nicht beteiligt sind. Bei der Frau erweist sich Tibolon bezüglich seiner knochenschützenden Wirkung als ebenso wirksam wie die Estrogene. Tibolon stimuliert das Endometrium nicht, wegen der Wirkung des sehr stabilen gestagenen Metaboliten (Delta-4-Isomer) in Ver-

bindung mit einer Wirkung auf das System Sulfatase (Inhibition)/Sulfo-transferase (Stimulation). Bei postmenopausalen Frauen wird eine Atrophie des Endometriums beobachtet, die Inzidenz von Blutungen ist gering. Die estrogenen Metaboliten von Tibolon üben günstige direkte Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System aus, und *in vivo* sind in Modellversuchen keine negativen Nebenwirkungen von Tibolon ausfindig gemacht worden. Zusammenfassend hat Tibolon estrogenische Wirkungen auf den Knochen, stimuliert aber das Endometrium nicht. Mit Tibolon werden direkte estrogenartige Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet. Indirekte Wirkungen auf das Lipidprofil über die Leber führen nicht zu mehr kardiovaskulären Ereignissen, und die erhöhte fibrinolytische Aktivität dürfte eher zu einer geringeren Inzidenz an venösen Thromboembolien (VTE)

führen. Es kann also zusammenfassend geschlossen werden, dass die STEAR-Substanz Tibolon bezüglich Endometrium und/oder VTE-Inzidenz eindeutige Vorteile gegenüber der Estrogentherapie (ET) und der Estrogen/Gestagen-Therapie (EPT) aufweist.

EINLEITUNG

Estrogene erweisen sich zur Behandlung der klimakterischen Beschwerden von Frauen in der frühen Postmenopause als sehr wirksam und werden für diese Indikation seit längerer Zeit angewendet. Diverse Studien haben auch Hinweise auf positive Auswirkungen der Estrogene auf das Herz-Kreislauf-System sowie auf ein geringes Brustkrebsrisiko erbracht. Wo dieses vorhanden war, erwiesen sich die Überlebensraten als günstig, weil es sich um gut definierte Tumoren niedrigen Grades handelte. Allerdings haben nun die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studien HERS I und II [1–3] und WHI [4] die Einstellung der Verschreiber stark beeinflusst. Heute werden deshalb oft Alternativen in Betracht gezogen, wobei Tibolon eine Möglichkeit darstellt. Hier sollen die Auswirkungen der Estrogene und von Tibolon auf Knochen, Endometrium und Herz-Kreislauf-System beschrieben und die Ergebnisse mit denjenigen der Estrogentherapie (ET) und der Estrogen/Gestagen-Therapie (EPT) verglichen werden.

Bis vor kurzem waren zwei Hauptklassen von Aktivatoren der Estradiolrezeptoren bekannt, jede mit eigenen gewebespezifischen Effekten. Die Klasse der Estrogenverbindungen ist seit langem bekannt. Diese Präparate aktivieren den Estradiolrezeptor (ER) in allen Geweben, wo dieser vorhanden ist; die Reaktion ist meistens durch die Rezeptorkonzentration in den verschiedenen Geweben bestimmt. Die Klasse der selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulatoren

(Selective Estrogen Receptor Modulator = SERM) wurde erst vor einigen Jahren als solche erkannt, obschon die Verbindungen, die nun dieser Klasse zugeordnet werden, seit Jahrzehnten bekannt sind. Raloxifen war der erste Vertreter der SERM-Klasse. SERMs sind Teilagonisten des ER, weil nach der Bindung die Konformation verändert wird und in Abhängigkeit vom zellulären Kontext (Koaktivatoren und Korepressoren) in einem bestimmten Gewebe dieses teilweise aktiviert oder aber unstimuliert bleiben wird. Vor kurzem wurde Tibolon als erster Vertreter der Klasse der selektiven Regulatoren der estrogenen Aktivität (Selective Tissue Estrogenic Receptor Regulator = STEAR) vorgeschlagen [5]. Die Substanzen dieser Klasse modulieren die Estrogenaktivität je nach Gewebe unterschiedlich, vor allem indem sie die Verfügbarkeit des Liganden für den ER beeinflussen, ferner durch ihre Wirkung auf die Enzyme des Steroidstoffwechsels. Die Bildung eines gestagenen Metaboliten dürfte zur Regulierung der Estrogenreaktion beitragen. Bekanntlich induzieren Gestagene im natürlichen Menstruationszyklus während der Lutealphase Sulfotransferase und 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (HSD) Typ II. Diese Enzyme heben die Estrogenaktivität auf. Im Prinzip könnten die Vertreter aller drei Klassen die Estrogenreaktion auch auf molekularer Ebene über andere, nichtgenomische Wege beeinflussen, wie Mitogen Activated Kinasen (MAP-Kinasen).

Für die Behandlung postmenopausaler, an klimakterischen Beschwerden leidenden Frauen, eignen sich nur zwei dieser drei Klassen, nämlich die Estrogene und die STEARs. Die SERMs wirken nicht gegen klimakterische Beschwerden und können sogar Hitzewallungen verursachen. Raloxifen kann nachweislich Wirbelfrakturen vorbeugen [6]. In der MORE-Studie wurde auch nachgewiesen, dass die Inzidenz von Brustkrebs bei Frauen mit Osteoporose signifikant verringert ist [7]. Das

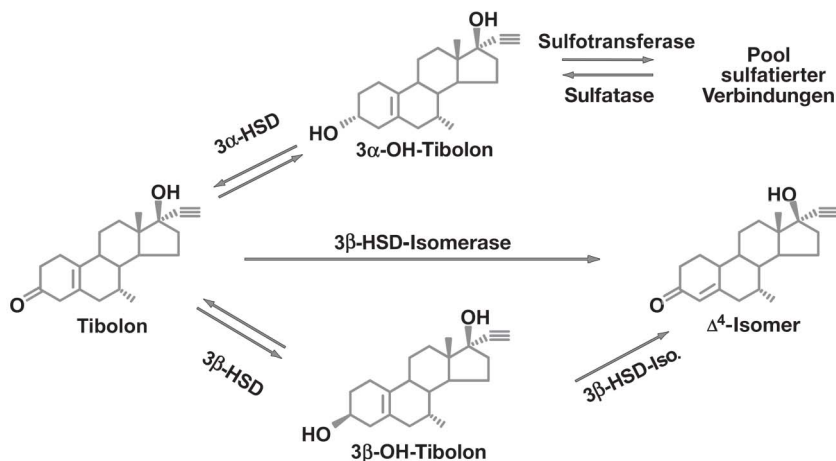
Endometrium wird durch SERMs ebenfalls nicht stimuliert, obschon bei der Langzeitbehandlung mit Tamoxifen endometriale Pathologien beobachtet wurden. Es ist gut belegt, dass sich Estrogene positiv auf klimakterische Beschwerden auswirken, aber sie stimulieren auch das Endometrium, weswegen der Zusatz eines Gestagens erforderlich ist, um der Proliferation vorzubeugen. Obschon lange geglaubt wurde, dass Estrogene keine Auswirkungen auf die Brust haben, muss diese Meinung in Zukunft möglicherweise revidiert werden, wenn die Ergebnisse des ET-Studienarms der WHI-Studie bekannt werden.

Es scheint heute weitgehend akzeptiert, dass die Estrogen/Gestagen-Therapie (EPT) einen leichten Anstieg des Brustkrebsrisikos bedingt. STEAR-Substanzen, wovon Tibolon der erste Vertreter ist, haben eine estrogene Wirkung auf Gehirn, Vagina und Knochen, stimulieren jedoch Brust und Endometrium nicht. Vertreter dieser Klasse sollten sich deshalb als eindeutig wirksam zur Bekämpfung klimakterischer Beschwerden und zur Osteoporoseprävention erweisen, ohne das Brustgewebe oder das Endometrium zu stimulieren. Ein solches Profil ist sehr gut geeignet für die Behandlung postmenopausaler Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Die typischen Eigenschaften von Tibolon sind nachfolgend beschrieben. Andere STEAR-Substanzen müssen nicht unbedingt die genau gleichen Merkmale hinsichtlich ihrer Wirkungsmechanismen aufweisen, obschon ein vergleichbares klinisches Profil sowie die Wirkung über den ER die Vorbedingungen für die Zugehörigkeit zu dieser Klasse sind.

TIBOLON: DER ERSTE VERTRETER DER STEAR-KLASSE

Tibolon ist zur Behandlung klimakterischer Symptome und zur Vorbeu-

Abbildung 1: Metabolismus von Tibolon. Tibolon wird in Leber und Darm durch die Enzyme 3 α -HSD und 3 β -HSD in 3 α -OH-Tibolon bzw. 3 β -OH-Tibolon umgewandelt. 3 β -HSD-Isomerase wandelt Tibolon in den Delta-4-Metaboliten um.



gung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen indiziert [8–10]; eine Dosis von 2,5 mg zur Prävention von Knochenverlust ist ebenso wirksam wie 1–2 mg Estradiol. Tibolon besitzt nicht die typischen, für die Bindung an den ER notwendigen Merkmale, d. h. einen aromatischen A-Ring mit Hydroxylgruppe, was bedeutet, dass offenbar zuerst eine Verstoffwechselung stattfindet. Es wurde auch nachgewiesen, dass Tibolon in Darm und Leber in zwei estrogenen 3-OH-Metaboliten umgewandelt wird (Abb. 1).

Die beiden estrogenen Metaboliten finden sich in hohen Konzentrationen in der Blutbahn wieder. Tibolon ist kein Substrat für das Enzym Aromatase, seine knochenschützenden Effekte bestehen in Aromatase-Knock-Out-Mäusen weiter [11, 12]. Diese Ergebnisse schliessen jede Aromatisierung aus, was auch durch die Abnahme von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) und High-Density Lipoprotein (HDL) bei postmenopausalen Frauen bestätigt wird. Zusätzlich stimmt die schwache Wirkung auf die Gonadotropin-Suppression bei Tibolon-Anwenderinnen im Vergleich zu Anwenderinnen von Estradiol plus Norethisteronacetat (NETA) [13] nicht mit dem Vorhandensein eines starken estrogenen Metaboliten überein. Ob schon Tibolon eine strukturelle Ver-

wandtschaft mit Norethisteron und Norethynodrel aufweist, besitzt es ein grundlegend anderes kinetisches hormonales Profil bei postmenopausalen Frauen. Die Halbwertszeit von Tibolon ist im Vergleich zu Norethisteron extrem kurz [14]. Der wesentliche strukturelle Unterschied besteht in der 7 α -Methyl-Gruppe, die offenbar eine wichtige Rolle im Metabolismus von Tibolon spielt. Tibolon wird vorwiegend in zwei estrogenen 3-OH-Metaboliten umgewandelt, nur ein kleiner Anteil wird zum Delta-4-Metaboliten metabolisiert, während Norethynodrel ausschliesslich zu Norethisteron umgesetzt wird. Norethisteron kann zu den estrogenen Metaboliten durch die Enzyme 3 α - und 3 β -HSD nach deren Reduktion durch die 5 α -Reduktase umgewandelt werden. Diese estrogenen Metaboliten binden an die ERs. Der Delta-4-Metabolit ist offenbar ein weit wirksames Gestagen, als aufgrund seiner Affinität zum Progesteronrezeptor (PR) erwartet werden könnte, da sich die gleichzeitige Verabreichung eines Gestagens zum Schutz des Endometriums vor der estrogenen Wirkung als nicht notwendig erweist. Die starke gestagene Aktivität des Delta-4-Metaboliten *in vivo* ergibt sich aus seiner metabolischen Stabilität, die auf die 7 α -Methyl-Gruppe zurückzuführen sein dürfte. Die Anwesenheit dieser Gruppe macht den

Metaboliten zu einem schlechten Substrat für die 5 α -Reduktase, deshalb wird er nicht inaktiviert, und seine Bindungsfähigkeit an den PR bleibt aufrechterhalten. Ferner könnten auch das Sulfatase-Sulfotransferase-System und/oder der lokale Metabolismus zur Verhinderung der Stimulierung des Endometriums beitragen.

Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, bestimmt die enzymatische Aktivität in einem bestimmten Gewebe die Verfügbarkeit der estrogenen 3-OH-Metaboliten. Die Wirkungen von Tibolon auf Knochen, Endometrium und Herz-Kreislauf-System werden nachfolgend ausführlicher erörtert, um die gewebe selektive Wirkungsweise im Vergleich zur ET hervorzuheben. Wie bereits beschrieben, haben Estrogene und Tibolon vergleichbare Effekte auf den Knochen, während sich ihre Auswirkungen auf das Endometrium und das Herz-Kreislauf-System wesentlich voneinander unterscheiden.

KNOCHEN

Die Osteoporose stellt ein schwerwiegendes Problem für das Gesundheitswesen dar. Sie kann als „verstecktes Leiden“ gesehen werden, das erst nach Jahren des Verlustes an Knochensubstanz durch Frakturen manifest wird. Am ausgeprägtesten ist der Knochenverlust in den ersten Jahren nach der Menopause. Zu diesem Zeitpunkt ist es verfrüht, den Knochenverlust durch Substanzen wie Bisphosphonate zu stoppen, da diese den Knochenumsatz drastisch herabsetzen und dadurch langfristig ein Verlust an Elastizität auftreten kann. Knochenerneuerung ist unerlässlich für die Aufrechterhaltung der Gesundheit des Knochengewebes. Als erste Substanzen zur Vorbeugung von Knochenverlust bei Frauen ohne Ovarialfunktion wurden Estrogene eingesetzt [15]. Gestagene und

STEAR: EINE NEUE WIRKSTOFF- KLASSE

Androgene haben ebenfalls eine positive Auswirkung auf den Knochen; anabole Steroide können sogar die Knochenmasse erhöhen.

Präklinische Studien mit Ratten [16, 17] und Affen [18] haben gezeigt, dass Tibolon bezüglich Knochen-dichte (Bone Mineral Density = BMD), Knochenmarkern und Knochenstärke vergleichbare Effekte wie die Estrogene hat. Studien mit Ratten, in denen Tibolon mit diversen Antihormonen kombiniert wurde, bestätigen, dass seine Wirkung auf das Knochengewebe über den ER und nicht den PR oder den Androgenrezeptor verläuft [16]. Bei Primaten erwies sich kortikaler Knochen von mit Tibolon behandelten Tieren als stärker als jener von Tieren, die mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) behandelt worden waren [18]. Die Wirkung von Tibolon auf den Knochen beruht auf den zwei 3-OH-Metaboliten und nicht auf einem aromatisierten Metaboliten, denn der Effekt von Tibolon in Aromatase-Knock-Out-Tieren ist ähnlich mit dem in Wildtyp-Tieren [19].

Vor mehreren Jahren, als nur die Wirkungen in klassischen Bioassays bekannt waren, bei denen die estrogene, androgene und gestagene Aktivität beobachtet werden konnte, wurde postuliert, dass ein solches Profil positive Auswirkungen auf das Skelett haben würde. Tatsächlich konnten dann Lindsay et al. auch nachweisen, dass Tibolon die Fähigkeit besitzt, Knochenverlust bei postmenopausalen Frauen zu verhindern [15]. Dieses Ergebnis wurde in mehreren anderen Studien bestätigt [8–10]. In diesen Studien wurde eine Dosis von 2,5 mg eingesetzt; in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien konnte jedoch nachgewiesen werden, dass eine Dosis von 1,25 mg eine ebenso gute Wirkung auf Wirbelsäule und Oberschenkelhals zeigte wie 2,5 mg [20, 21]. Es muss aber unterstrichen werden, dass sich mit 2,5 mg bessere Effekte auf die

Tabelle 1: Änderungen der Knochen-dichte (Bone Mineral Density, BMD), gemessen als mittlere prozentuelle Veränderung gegenüber den Ausgangswerten im Wirbel- und im Gesamthüftknochen, bei Frauen in der frühen Postmenopause nach dreijähriger Behandlung mit Tibolon oder CEE plus MPA (sequentiell) [26]

	Wirbel	Hüfte
Tibolon 2,5 mg	4, 6 %	3, 2 %
CEE 0,625 mg / MPA 10 mg	2, 6 %	0, 3 %
CEE: konjugierte equine Estrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat		

klimakterischen Beschwerden erzielten liessen als mit 1,25 mg [22].

Tibolon ist auch bei älteren Frauen wirksam und wird gut vertragen [23, 24]. Rymer et al. [25] haben die langfristigen Wirkungen von Tibolon untersucht und fanden, dass die Knochenmasse bei Frauen unter Tibolon-Behandlung wesentlich höher war (> 10 %) als bei Frauen, die Placebo erhielten. Die von den NIH initiierte WHI-Studie zeigte erstmals, dass EPT tatsächlich Wirbel- und Hüftfrakturen bei älteren menopausalen Frauen verhindern kann [4]. Eine placebokontrollierte Studie mit 1,25 mg Tibolon („Long-term Intervention of Fractures with Tibolone“: LIFT) mit mehr als 4.500 Studienteilnehmerinnen läuft derzeit. Es gibt wenige Vergleichsstudien mit Tibolon und EPT. Thiébaud et al. [26] haben nachgewiesen, dass Tibolon nach 3 Jahren eine bessere Wirkung auf BMD und Knochenmarker hatte als sequentielle CEE plus MPA (Tab. 1). Gallagher et al. fanden, dass nach 2 Jahren der Behandlung mit 2,5 mg Tibolon Wirbelsäulen- und Gesamthüft-BMD um 5,2 % bzw. 4,5 % zugenommen hatten [21]. Roux et al. fanden, dass mit Estradiol (2 mg) plus Norethisteronacetat (NETA) (1 mg) die Zunahme der BMD ausgeprägter war als mit Tibolon [27]; die estrogene Aktivität von NETA soll zu diesem Effekt beitragen.

ENDOMETRIUM

In dem klassischen Bioassay zur Bestimmung der Gestagenaktivität zeigte Tibolon eine erstaunlich schwache Aktivität. Auf dieser Grundlage wurde vorhergesagt, dass diese nicht genügen

würde, um der Stimulierung durch die estrogenen Metaboliten entgegenzuwirken. In der Ratte bewirkt Tibolon eine Zunahme des Gebärmuttergewichts. Im Licht dieser Ergebnisse war die Feststellung deshalb höchst unerwartet, dass in der ersten Knochen-Studie postmenopausaler Frauen anhand von Biopsien Endometriumatrophy beobachtet wurde. Markiewicz und Gurpide [28] gelang die Erklärung dieser Ergebnisse durch den Nachweis, dass Tibolon im endometrialen Gewebe postmenopausaler Frauen zum Delta-4-Metaboliten umgewandelt wird, der die gleiche Affinität für PR aufweist wie Norethisteron. Später konnten Blom et al. [29] bestätigen, dass im Uterus der Ratte kein Delta-4-Metabolit gebildet wird. Es scheint also bezüglich der Stimulierung des Endometriums bzw. der Gebärmutter eine eindeutige Artenspezifität zu bestehen. Bei der Frau ist die lokale Bildung des Delta-4-Metaboliten anscheinend äusserst wichtig. Blom et al. [29] zeigten auch, dass der Delta-4-Metabolit nicht zu inaktiven Metaboliten reduziert werden kann, wie das bei Norethisteron der Fall ist. Die 7 α -Methyl-Gruppe verhindert die Reduktion der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4 und 5. Dies bedeutet, dass *in vivo* die Wirkung bei der Frau sehr viel stärker ist als diejenige aufgrund der Rezeptorstudien vorhergesagt. Interessanterweise bewirkt Tibolon auch bei Primaten keine Stimulierung des Endometriums [30]. Ob 3 β -HSD oder 17 β -HSD für die Umwandlung von Tibolon zum Delta-4-Metaboliten verantwortlich ist, ist noch unklar.

Markiewicz und Gurpide [28] haben gezeigt, dass Tibolon verschiedene gestagene Parameter induziert, was die Bildung eines Metaboliten mit gestagener Wirkung bestätigt. Als Beispiel ist die Induktion von 17 β -HSD (Typ II) durch Tibolon und seine Metaboliten in Abbildung 2 dargestellt. Die Wirkung des 3 β -OH-Metaboliten ist überraschend, wurde aber in der Folge durch zahlreiche weitere

re Studien bestätigt. Obschon Tibolon selber auch eine Affinität für den PR besitzt, ist sie niedriger als die des Delta-4-Metaboliten. Blok et al. [31] konnten nachweisen, dass Tibolon und der Delta-4-Metabolit die Proliferation von mit PR transfektierten Ishikawa-Zellen gleich stark hemmten; metabolische Studien in diesen Zellen bestätigten die Umwandlung von Tibolon zum Delta-4-Metaboliten.

Im normalen Endometrium induzieren Gestagene estrogeninaktivierende Enzyme, wie die Sulfotransferase und 17 β -HSD (Typ II). Gemäß Markiewicz und Gurski [28] ist 17 β -HSD durch Tibolon induzierbar, während De Gooyer et al. [32] fanden, dass die Sulfatase wie im Brustgewebe gehemmt werden kann, wenn gleich nicht im gleichen Ausmass. Die Wirkungen auf diese Enzyme tragen ebenfalls zur Verhinderung einer estrogenen Stimulierung des Endometriums bei. In Abbildung 3 sind die beiden Wirkungsweisen schematisch dargestellt, mit denen der estrogenen Reaktion entgegengewirkt werden kann: 1. die Um-

wandlung von Tibolon zum Delta-4-Metaboliten, die unter Kontrolle von Gestagenen ist [28], und 2. die Regulierung des Sulfatase-Sulfotransferase-Systems und die Effekte auf die beiden 17 β -HSDs. Ob die Apoptose im Endometrium wie in der Brust durch Tibolon beeinflusst wird, ist noch nicht untersucht worden.

Dieser Mechanismus, der ein typisches Merkmal der Substanzen der STEAR-Klasse ist, erklärt, weshalb der Zusatz eines Gestagens nicht erforderlich ist. Klinisch verursacht

Tibolon weit weniger Blutungsbeschwerden als EPT [33]; die Mehrzahl der Frauen weist ein atrophes Endometrium auf, eine Hyperplasie tritt nicht auf [34].

HERZ-KREISLAUF-SYSTEM

Die Auswirkungen der Steroide auf das Herz-Kreislauf-System können in direkte und indirekte Effekte aufgeteilt werden. Die indirekten Wirkungen haben ihren Ursprung fast ausschliesslich in der Leber, es sind Effekte auf das Lipidprofil und die Hämostase (Blutgerinnung und Fibrinolyse). Eine Erhöhung des HDL-Cholesterins soll günstige Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben, da es eine wichtige Rolle im Rücktransport des Cholesterins aus den peripheren Geweben spielt. Allerdings dürften die Ergebnisse der WHI-Studie wegen des erhöhten Gefässrisikos, das unter der Behandlung mit CEE plus MPA bei Frauen über 60 beobachtet wurde

Abbildung 2: Induktion von 17 β -HSD (Typ II) durch Tibolon, seine Metaboliten und ein Referenzprogesteron in menschlichen Endometriumfragmenten; mod. nach [28].

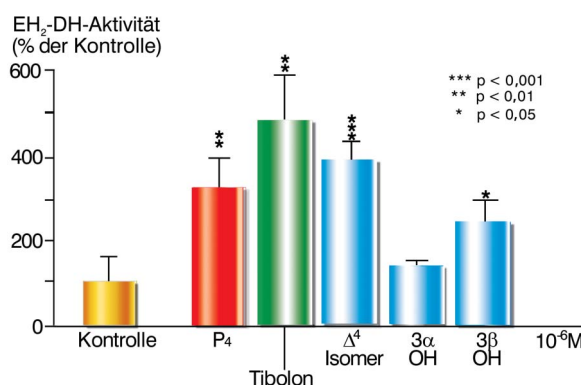


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Tibolon-Metabolismus und Enzymregulierung durch Tibolon und seine Metaboliten im Endometrium.

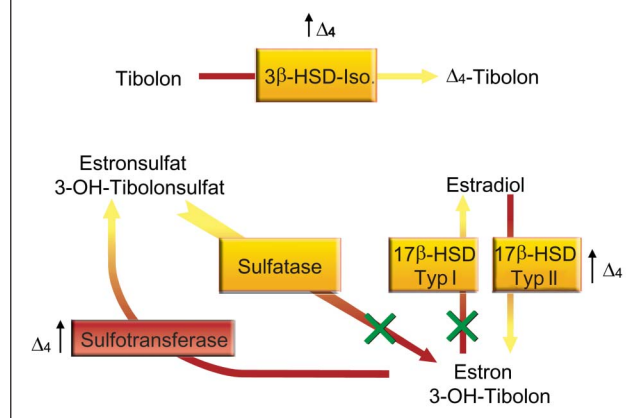
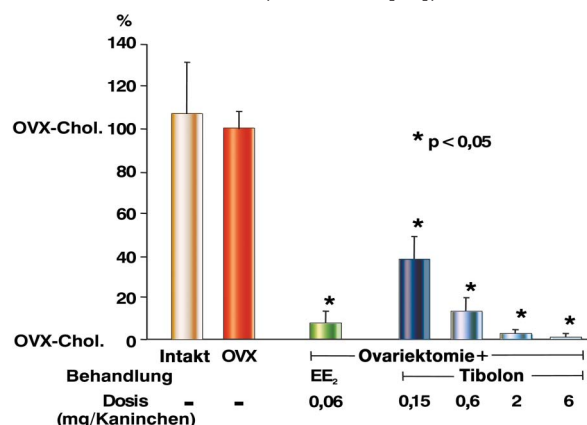


Abbildung 4. Effekt von Tibolon auf die Ablagerung von Cholesterin in den Gefässwänden ovariectomierter Kaninchen, die Cholesterin erhielten (mod. nach [38]).



[4], gewisse Zweifel bezüglich dieses Axioms aufkommen lassen. Ausschlaggebend wird sein, ob HDL-Partikel mit einem hohen Cholesteringehalt trotzdem gute Cholesterinakzeptoren bleiben. Es ist ohnehin von Vorteil, das gesamte Lipidprofil in Betracht zu ziehen statt sich auf einzelne Lipoproteinpartikel zu beschränken.

Das Lipidprofil unter Tibolon unterscheidet sich von demjenigen unter ET und EPT. Die Hauptunterschiede liegen beim HDL-Cholesterin und bei den Triglyzeriden [10]: Tibolon senkt beide Parameter, während ET und EPT den entgegengesetzten Effekt haben. Von Bedeutung ist diesbezüglich, dass Triglyzeride einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen, was im Rahmen der Debatte über Lipideffekte oft übersehen wird. Die Beobachtung, dass Serum von Frauen unter Tibolon [35, 36] die Fähigkeit, Cholesterin aus cholesterinbeladenen Zellen zu entfernen, im gleichen Ausmass besitzt wie das Serum von Frauen, die Placebo erhielten, erhöht noch die Zweifel darüber, ob sich eine Senkung von HDL-Cholesterin tatsächlich schädigend auswirkt. Anhand von zwei Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass Tibolon die Arteriosklerose nicht fördert [37–39]. Im Kaninchenmodell konnte mit Tibolon sogar eine Besserung – im gleichen Ausmass wie mit Estrogen – festgestellt werden (Abb. 4) [38]. Winkler et al. [40] haben gezeigt, dass Tibolon die fibrinolytische Aktivität fördert, wie eindeutig durch die verlängerte Gerinnungszeit unter Tibolon nachgewiesen ist, was nach den Autoren eine verringerte Inzidenz an VTE zur Folge haben könnte. Grosse randomisierte klinische Studien müssen dies jedoch bestätigen.

Im Vergleich zu den zahlreichen Studien mit Estrogen sind die direkten Effekte von Tibolon auf die Herz- und Gefässwand nicht weitreichend untersucht worden. Simoncini et al. [41] haben die Wirkungen auf die

Expression von Adhäsionsmolekülen studiert und eine eindeutige Hemmung durch die estrogenen Metaboliten gefunden, die durch ein Anti-estrogen aufgehoben werden konnte. Ferner fanden Dubey et al. [42], dass die Proliferation von Zellen der glatten Muskulatur durch Tibolon und seine drei aktiven Metaboliten gehemmt wird. Der Effekt auf Stickstoffoxidmetaboliten (NO) und auf die NO-Synthase sind ebenfalls für die Estrogene, nicht aber für Tibolon und seine Metaboliten, ausgiebig untersucht worden. Erhöhte Konzentrationen der NO-Metaboliten bei Tibolon-Anwenderinnen [43] suggerieren allerdings, dass Tibolon, oder zumindest seine estrogenen Metaboliten, eine positive Wirkung ausüben.

Herz-Kreislauf-Ereignisse werden in der LIFT-Studie als sekundäre Parameter untersucht; die Ergebnisse könnten die Hypothese bestätigen, dass sich Tibolon bezüglich dieser Faktoren neutral auswirkt, wie bereits früher berichtet [10].

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die STEAR-Substanz Tibolon weist ein interessantes klinisches Profil für die Behandlung von Frauen mit klimakterischen Beschwerden auf. Wie die Estrogene wirkt es präventiv auf den Knochenverlust, ohne aber das Endometrium zu stimulieren; die gleichzeitige Verabreichung eines Gestagens zur Hemmung der estrogenen Stimulierung erübrigt sich also. Ferner ist die Blutungsinzidenz gering. Tibolon erhöht die fibrinolytische Aktivität und dürfte deshalb die Inzidenz von VTE verringern, während die estrogenen Metaboliten positive direkte Auswirkungen auf die Herz- und Gefässwand ausüben. Die unter Tibolon beobachtete Abnahme von HDL-Cholesterin scheint keine schädigenden Effekte auf die Gefässwand nach sich zu ziehen. Allerdings müssen die Ergebnisse der

laufenden ausgedehnten randomisierten, klinischen Studien abgewartet werden, um schlüssige Daten über die Auswirkungen von Tibolon auf die Inzidenz von VTE zu erhalten.

Abschliessend kann also gesagt werden, dass das klinische Gesamtprofil dieser STEAR-Substanz bezüglich der hier diskutierten Gewebe Vorteile gegenüber ET und EPT aufweist.

Literatur

1. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
2. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.
3. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of Estrogen plus Progestin in healthy postmenopausal women. Principle Results from WHI RCT. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
5. Kloosterboer HJ, Edervreen AGH. Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis: a comparison between tibolone, SERMs and estrogen ($\pm$ progestogen) treatments. *J Ster Biochem Mol Biol* 2003; 83: 157–65.
6. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–17.
7. Dickler MN, Norton L. The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation – breast cancer as a secondary end point: implications for prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949: 134–42.
8. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16–23.

Helenius Jan Kloosterboer, PhD

Wissenschaftlicher Werdegang: Biochemie und klinische Chemie an der Universität Groningen. Promotion (PhD) 1978 mit einer Arbeit über die Regulation von Kreatinkinase im Skelettmuskel von Ratten während der Entwicklung. Abteilung für Pädiatrie, Labor für Entwicklung und Biochemie/Universität Groningen, Niederlande.

Zahlreiche Publikationen auf den Gebieten der Biochemie, Endokrinologie, Pharmakologie und der Entwicklung neuer Pharmaka.

Derzeit Projektmanager – MoA Tibolone.

Korrespondenzadresse:

H. J. Kloosterboer

N.V. Organon (KA5020), 5340 BH Oss, PO Box 20, The Netherlands

E-mail: lenus.kloosterboer@organon.com



STEAR: EINE NEUE WIRKSTOFF- KLASSE

9. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30: 295–305.

10. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (Suppl 19): 1–21.

11. Gooyer ME de, Oppers-Tiemissen HM, Leyssen D, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone is not converted by human aromatase to 7 α -methyl-17 α -ethynylestradiol (7 α -MEE); analyses with sensitive bioassays for estrogens and androgens and LC-MS/MS. *Steroids* 2003; 68: 235–43.

12. Jones MEE, Reutens AT, Boon WC, Ederveen AG, Kloosterboer HJ, Simpson ER. The aromatase knockout (ArKO) mouse as a model to study the oestrogenic action of tibolone. Abstract 157. Proceedings of the 46th Annual Scientific Meeting of the Endocrine Society of Australia, Melbourne, 2003; 112.

13. Doeren M, Ruebig A, Coelingh Bennink HJT, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with 'tibolone' and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 75: 554–59.

14. Timmer CJ, Houwing NS. Dose proportionality of three different doses of tibolone. *Pharmacother* 2002; 22: 6–13.

15. Lindsay R, MacKhart D, Kraszewski A, Coope J. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 1980; 280: 1207–9.

16. 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.

17. Ederveen AG, Spanjers CP, Quaijtaal JH, Kloosterboer HJ. Effect of 16 months of treatment with tibolone on bone mass, turnover, and biomechanical quality in mature ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1674–81.

18. Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5396–404.

19. Jones MEE, Reutens AT, Boon WC, Ederveen AG, Kloosterboer HJ, Simpson ER. The aromatase knockout (ArKO) mouse as a model to study the oestrogenic action of tibolone. Abstract 157. Proceedings of the 46th Annual Scientific Meeting of the Endocrine Society of Australia, Melbourne, 2003; 112.

20. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Coelingh Bennink HJT, Kicovic PM, Fauser BCJM. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical

bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19: 395–9.

21. 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.

22. Landgren MB, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1109–14.

23. Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997; 20: 151–5.

24. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419–22.

25. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002; 5: 390–8.

26. Thiébaud D, Bigler JM, Renteria S, Pache T, Welti AJ, Landry M, Burckhardt P. A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *J Menopause Sonderheft* 1999; 1: 19–26.

27. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-blind, 2-year comparison of tibolone with 17 β -estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 241–8.

28. Markiewicz L, Gurside E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestogenic effects of a steroidal drug (Org OD14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 535–41.

29. Blom MJ, Groot-Wassink M, Ederveen AGH, Kloosterboer HJ, Lambert JGD, Goos HJ. The metabolism of Org OD14 and its derivatives in rat and human target tissues for hormone replacement therapy. In: Blom MJ (Thesis). *Steroids and Steroid Analogues for Hormone Replacement Therapy; Metabolism in Target Tissues*. ISBN 90-393-2680-0; 2001. Chapter 5: 63–80.

30. Cline JM, Register TC, Clarkson TB. Comparative effects of tibolone and conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on the reproductive tract of female cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002; 9: 242–52.

31. Blok LJ, Ruiter PE de, Kuhne ECM et al. Progestagenic effects of tibolone on human endometrial cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2327–34.

32. de Gooyer ME, Overklot Vaupeel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183: 55–62.

33. Huber J, Palacios S, Berglund L et al. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 886–93.

34. Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001; 4: 203–8.

35. Von Eckardstein A, Schmidem K, Hövels A, Gülbahçe E, Schuler-Lüttmann S, Elbers J, Helmond FA, Coelingh Bennink HJT, Assmann G. Lowering of HDL cholesterol in postmenopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis* 2001; 159: 433–9.

36. Von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, et al. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 49–58.

37. 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.

38. Zandberg P, Peters JLM, Demacker PN, de Reeder EG, Smit MJ, Meuleman DG. Comparison of the antiatherosclerotic effect of tibolone with that of estradiol and ethinyl estradiol in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Menopause* 2001; 8: 96–105.

39. Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol* 2001; 86: 5396–404.

40. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJT. Effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74: 10–9.

41. Simoncini T, Genazzani AR. Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 162: 87–94.

42. Dubey RK, Gillespie DG, Däster C, Keller PJ, Imthurn B. Tibolone and its endogenous metabolites induce anti-mitogenesis in human coronary artery smooth muscle cells: potential role of estrogen-dependent and -independent mechanisms. *North American Menopause Society 13th Annual Meeting* 2002. Abstract 62.

43. Cicinelli E, Ignarro LJ, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Effects of tibolone on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 464–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung