

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Liberate: Livial Intervention following Breast cancer; Efficacy Recurrence, And Tolerability Endpoints; Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tibolon bei Frauen mit klimakterischen Symptomen und einer Mammakarzinomanamnese

Journal für Menopause 2003; 10 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Österreich)

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



Mehr als 70 % aller Frauen zeigen nach Eintritt der Menopause Symptome eines hormonellen Defizits der Estrogene, Androgene und Gestagene, bedingt durch die nachlassende Funktion des Ovars. Diese Unterschiede sind individuell verschieden stark ausgeprägt, in vielen Fällen aber so stark, daß sie das Leben der Frauen nachhaltig negativ beeinflussen.

Aufgrund zahlreicher Studien wie der WHI-Studie, der HERS-Studie und der Nurses'-Health-Studie sowie anderer Untersuchungen ist klar geworden, daß eine Langzeittherapie mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Brustkrebs, Thrombosen und Embolien signifikant steigert. Diese Nachteile werden durch den Vorteil der Stabilisierung der Knochendichte bei einer Langzeittherapie nicht aufgewogen, so daß derzeit die Empfehlung für eine konventionelle Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie dahingehend lautet, diese Kombinationen nur bei Vorliegen menopausaler Symptome und nach Ausschluß von Risikogruppen für einen Zeitraum von maximal vier bis fünf Jahren durchzuführen.

Andere, alternativ einzusetzende Substanzen werden daher dringend gesucht, vor allem für Frauen, die aufgrund ihrer ausgeprägten menopausalen Symptomatik einer länger dauernden Hormontherapie bedürfen. Im Idealfall sollte dies eine Substanz sein, die gegen klimakterische Symptome wirkt und Estrogeneffekte im Bereich des Knochens und der Vaginalhaut zeigt. Im Gegensatz dazu sollte es zu keiner Endometriumproliferation kommen, und der negative Einfluß auf die Brust hinsichtlich Dichte, aber auch hinsichtlich des Karzinomwachstums, sollte nicht vorhanden sein.

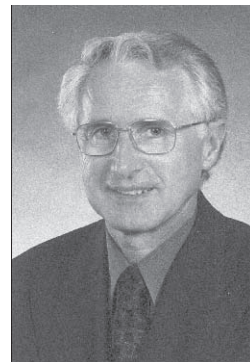
Liviel® repräsentiert einen Fortschritt in der Hormontherapie des Klimakteriums und stellt eine attraktive Option dar. Es enthält das synthetische Steroid Tibolon, welches eine gewebespezifische dreifache Wirkungsweise zeigt. Die Substanz kontrolliert frühe und späte klimakterische Symptome einschließlich der Wirkung auf den Genitaltrakt, verhindert eine Verminderung der Knochendichte, ohne das Endometrium- und Brustdrüsengewebe zu stimulieren und weist auch einen zusätzlichen androgenen Effekt auf, der sich vorteilhaft auf die Gemütslage der Patientin und die Libido auswirkt.

Tibolon wirkt im wesentlichen über drei wichtige Metaboliten, die an unterschiedlichen Bindungsstellen der Hormonrezeptoren ihre estrogene, gestagene und androgene Aktivität entfalten.

Im Vordergrund steht auch bei der Wirkung von Tibolon der Einfluß auf das Brustdrüsengewebe bzw. auf die Entstehung von Brustkrebs. Es liegen klinische Studien vor, die beweisen, daß unter der Einnahme von Tibolon im Gegensatz zur konventionellen kombinierten Hormonersatztherapie die Dichte und Schmerzhaftigkeit des Brustdrüsengewebes abnehmen. Auch eine Zunahme der Apoptose des Brustdrüsenepithels mit reduzierter Proliferation wurde beschrieben. Im Tierversuch konnten induzierte Mammakarzinome sowohl in ihrem Wachstum gehemmt als auch in der Zahl ihres Auftretens verringert werden. Bei Estrogen-Gestagen-Kombinationen kam es dagegen zum vermehrten Wachstum. Der Hemmeffekt von Tibolon im Tierversuch war bei hormonrezeptorpositiven Tumoren genauso groß wie der von Tamoxifen, einem etablierten Anti-estrogen zur Brustkrebsbehandlung. Es liegt daher nahe zu überprüfen, inwieweit Tibolon in der Langzeitbehandlung bei klimakterischen Frauen das Risiko von Brusterkrankungen beeinflusst. Käme es zu keiner Erhöhung der Häufigkeit von Brusterkrankungen und auch Brustkrebserkrankungen, wäre Tibolon eine ideale Substanz für die Therapie des Klimakteriums.

Aus diesem Grund läuft derzeit eine weltweite, prospektive, placebokontrollierte Studie, welche den Einfluß von Tibolon auf die Häufigkeit klimakterischer Beschwerden bei Frauen nach Brustkrebs unter antihormoneller Therapie und die Höhe der Rate von Neuerkrankungen oder Rückfällen bei Brustkrebserkrankung im Behandlungskollektiv überprüfen soll.

In Österreich liegt diese wichtige Studie in der Hand der Gynäkologen, und österreichweit gibt es mehrere Zentren, drei in Wien, je eines in Graz, Innsbruck und Salzburg, an die man Patientinnen nach Brustkrebs unter antihormoneller Therapie, die 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



EDITORIAL

klimakterischen Beschwerden bei Frauen nach Brustkrebs und auch bei Frauen ohne Brustkrebs zur Verfügung steht.

Eine andere prospektive, kontrollierte Pilotstudie hinsichtlich der Wirksamkeit von Tibolon bei Patientinnen unter Antiöstrogentherapie hat positive Ergebnisse erbracht, was die Behandlung der klimakterischen Beschwerden betrifft, und hat zu keinerlei negativen Wirkungen im Bereich der Gebärmutter geführt.

Die Resultate der prospektiven, randomisierten Studie werden zwar erst in einigen Jahren vorliegen, der Einsatz von Tibolon bei Patientinnen ohne Brustkrebs mit dichter Brust und Spannungsbeschwerden in der Brust unter einer konventionellen Hormonersatztherapie ist aber aufgrund der bereits bekannten günstigen klinischen Ergebnisse gerechtfertigt und zu empfehlen.

Univ.-Prof. Dr. med. Ernst Kubista

*Univ.-Klinik für Frauenheilkunde Wien
Abteilung für Spezielle Gynäkologie*

Herausgeber

Univ.-Prof. Dr. Franz H. Fischl, Wien (Editor in Chief)

Univ.-Prof. Dr. Martin H. Birkhäuser, Bern

Univ.-Prof. Dr. Thomas von Holst, Heidelberg

Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. W. Braendle, Hamburg

Univ.-Prof. Dr. J. P. Bonjour, Genf

Prim. Dr. H. Concin, Bregenz

Univ.-Prof. Dr. M. A. Dambacher, Zürich

Univ.-Prof. Dr. G. A. Hauser, Luzern

Univ.-Prof. Dr. R. D. Hesch, Konstanz

Univ.-Prof. Dr. J. C. Huber, Wien

Univ.-Prof. Dr. P. J. Keller, Zürich

Univ.-Prof. Dr. H. Kuhl, Frankfurt

Univ.-Prof. Dr. Ch. Lauritzen, Ulm

Univ.-Prof. Dr. G. Leeb, Graz

Univ.-Prof. Dr. M. Litschgi, Schaffhausen

Ass.-Prof. Dr. M. Metka, Wien

Univ.-Prof. Dr. M. Oettel, Jena

Univ.-Prof. Dr. J. D. Ringe, Leverkusen

Univ.-Prof. Dr. Th. Römer, Köln

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. B. Runnebaum, Heidelberg

Univ.-Prof. Dr. H. P. G. Schneider, Münster

Dr. H. J. Welti, Lausanne

ZUSAMMENFASSUNG DER LIBERATE-STUDIE

Eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte klinische Studie (Phase III) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Liviel® bei Frauen mit klimakterischen Symptomen und einer Mammakarzinomanamnese

Nach einer primären Analyse nach einer Studiendauer von 4 Jahren wird die Studie einfach verblindet und um ein weiteres Jahr bis zu einer gesamten Behandlungsdauer aller Teilnehmerinnen von insgesamt 5 Jahren verlängert.

Insgesamt werden 2600 Patientinnen eingeschlossen. 1300 werden auf 2,5 mg Tibolon (Liviel®) und 1300 auf Placebo randomisiert.

Das **primäre Ziel** dieser klinischen Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von 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 (beginnend ab dem Zeitpunkt der ersten eingeschlossenen Patientin) Placebo nicht unterlegen ist.

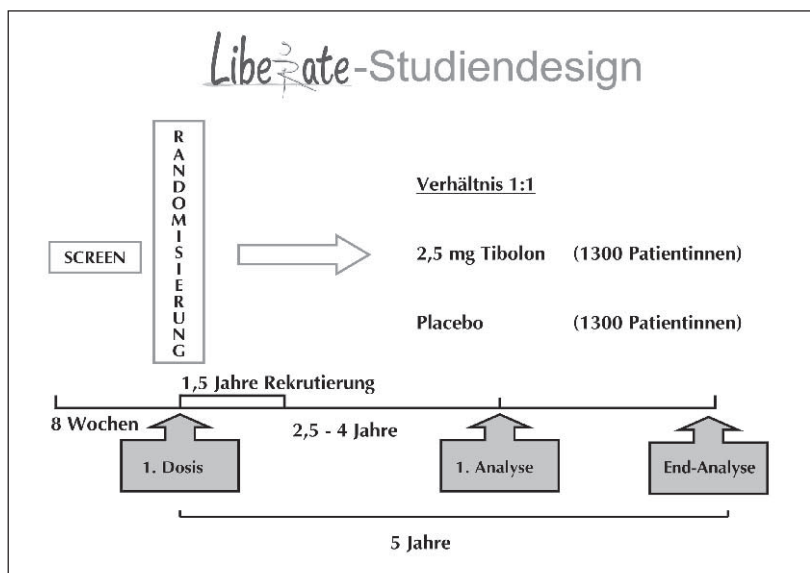
Sekundäres Ziel dieser klinischen Studie ist die Evaluierung folgender Wirkungen von Liviel® im Vergleich zu Placebo:

Während des gesamten Studienzeitraums:

- Allgemeine Überlebensrate (Overall survival)

Während des gesamten Studienzeitraums, solange die Teilnehmerinnen die Studienmedikation einnehmen:

- Hitzewallungen und andere klimakterische Symptome
- Knochendichte (gemessen innerhalb einer Untergruppe)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (innerhalb einer Untergruppe)
- Gesundheitsstatus und -index (gemessen innerhalb einer Untergruppe)



EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

EINSCHLUSSKRITERIEN

Histologisch bestätigtes und durch einen operativen Eingriff behandeltes invasives Mammakarzinom (T1/2/3 N1/2 M0) unabhängig vom Hormon (Estrogen/Gestagen)-Rezeptor (ER/PR)-Status.

Patientinnen, deren letzte Monatsblutung mindestens 12 Monate vor Studienstart stattgefunden hat, oder Frauen, bei denen eine beidseitige Ovariectomie durchgeführt wurde. Bei Frauen nach einer Hysterektomie mit intakten Ovarien sollten adäquate FSH- und E_2 -Werte vorliegen (FSH > 40 IU/l und E_2 < 20 pg/ml [= 73,40 pmol/l]).

Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden, die durch die natürliche Menopause, eine Ovariectomie oder eine Mammakarzinombehandlung (z. B. Chemotherapie, Tamoxifen-Behandlung, Therapie mit Aromatase-Hemmern oder andere Therapien) hervorgerufen werden.

Bei Patientinnen mit Uterus müssen folgende Kriterien bezüglich des Endometriums erfüllt sein:

- Bei tamoxifenbehandelten Patientinnen: Ausschluß von Endometriumpolypen
- Bei nicht mit Tamoxifen behandelten Patientinnen: Doppelwand-Endometriumdicke ≤ 4 mm, bestimmt mittels transvaginalen Ultraschall (TVUS). Oder Doppelwand-Endometriumdicke > 4 mm und ≤ 8 mm, bestimmt mittels transvaginalen Ultraschall (TVUS), und die Ergebnisse einer zusätzlichen Endometriumbiopsie zeigen einen inaktiven/atrophischen Befund.

Es werden ausschließlich Patientinnen zu dieser Studie zugelassen, die ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme geben und die in der Lage sind, alle Anforderungen dieser klinischen Studie zu erfüllen.

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Älter als 75 Jahre bei der Baseline-Untersuchung.

Duktales *Carcinoma in situ* (DCIS) der Brust.

Invasive Mammakarzinome jeglicher Größe mit einer direkten Ausbreitung auf die Brustwand oder die Haut (T4) und/oder Metastasen der ipsilateralen internen Brustlymphknoten (N3) und/oder das Vorhandensein distaler Metastasen (M1).

Chirurgische Behandlung des primären Mammakarzinoms vor mehr als 5 Jahren.

Zustand nach oder Vorhandensein eines Residualmammakarzinoms oder eines Mammakarzinomrezidivs.

Zustand nach oder Vorhandensein einer anderen Malignität (Tumorerkrankung) außer dem Mammakarzinom innerhalb der letzten fünf Jahre, außer einem adäquat behandelten Basalzellkarzinom der Haut. Patientinnen mit einem derzeitigen oder einem Zustand nach Endometriumkarzinom können nicht eingeschlossen werden.

Diagnostische Befunde mit Verdacht auf jegliche Malignität.

Eine durch transvaginalen Ultraschall (TVUS) festgestellte Doppelwand-Endometriumdicke > 8 mm bei nicht mit Tamoxifen behandelten Patientinnen.

Abschließende Befunde zusätzlicher Endometriumbiopsien, die keine Inaktivität/Atrophie nachweisen können.

Mittels transvaginalen Ultraschall (TVUS) nachgewiesene Polypen des Endometriums.

Ungeklärte anomale Vaginalblutungen.

Anomaler Zervixabstrich (PAP-Abstrich von IIb und höher, einschließlich LSIL, HSIL, ASCUS, AGCUS = internationale Klassifizierung).

Vorangegangene oder derzeitige Estrogen-Monotherapie bei Frauen mit Uterus (grundsätzlich ist die Verwendung von estrogenhaltigen Vaginalcremes nach der Einhaltung eines entsprechenden Auswaschzeitraums erlaubt).

Therapie mit systemischen Estrogenen und/oder Gestagenen und/oder Tibolon und/oder Phytoestrogenen innerhalb von 8 Wochen vor der Baseline-Untersuchung. Eine transdermale Hormontherapie und/oder lokale Estrogen-Verabreichungen und/oder nichthormonelle Me-

dikamente zur Behandlung der klimakterischen Symptome innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Untersuchung.

Eine Therapie mit Gestagen-Implantaten oder -Injektionen und/oder Estrogen/Gestagen-Injektionen innerhalb der letzten 6 Monate.

Eine Therapie mit Estrogen-Implantaten oder -Injektionen innerhalb der letzten 5 Jahre.

Aktive tiefe Beinvenenthrombose, thromboembolische Erkrankungen oder eine dokumentierte Anamnese dieser Erkrankungen.

Schwerwiegende Lebererkrankungen.

Anomale Laborwerte, die der Prüf- arzt als klinisch relevant erachtet.

Vorliegen einer Erkrankung oder eines Gesundheitszustands, der nach Einschätzung des Prüfarztes von klinischer Bedeutung sein könnte und die/der zu einer vorzeitigen Beendigung der Studienteilnahme führen könnte.

Einnahme einer oder mehrerer der folgenden Medikamente innerhalb der letzten 8 Wochen:

- Jegliche nicht zugelassene Prüfsubstanz
- Raloxifen-Hydrochlorid

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Tibolon oder eines seiner Inhaltsstoffe.

Vorliegen oder Vermutung einer Schwangerschaft.

WARUM NEHMEN SIE AN DIESER STUDIE TEIL?

E. KUBISTA, WIEN

Wir nehmen an dieser Studie teil, weil wir uns durch die Ergebnisse endgültige und verlässliche Aussagen darüber erhoffen, ob eine Therapie mit Tibolon für Patientinnen nach einem Mammakarzinom empfehlenswert und ungefährlich ist – eine Option, die sich aus den bisher vorliegenden präklinischen und klinischen Daten ergibt.

CH. MARTH, INNSBRUCK

Frauen nach Mammakarzinom beklagen häufig klimakterische Symptome, da die Erkrankung oft um die Menopause oder danach auftritt.

Wurde das Mammakarzinom unter laufender Hormonersatztherapie diagnostiziert, so wird den Patientinnen meist empfohlen, diese abzusetzen, wodurch wiederum Wechselbeschwerden ausgelöst werden. Außerdem bewirken die modernen therapeutischen Verfahren bei Mammakarzinom in der Prämenopause, wie Chemo- oder endokrine Therapie, eine Ovarialinsuffizienz und dadurch klimakterische Beschwerden. Damit stehen die Patientinnen vor dem Problem, neben der Diagnose „Mammakarzinom“ zusätzlich auch Wechselbeschwerden bewältigen zu müssen, die zu einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Die nichthormonellen Möglichkeiten, diesen Patientinnen zu helfen, sind mit Ausnahme des Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Venlafaxin bescheiden.

Eine prospektive, randomisierte Untersuchung, die das Nutzen-Risiko-Profil einer Hormonersatztherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom prüft, wird daher von der wissenschaftlichen Gemeinde seit langem gefordert.

R. REITSAMER, SALZBURG

Die Landesklinik für Spezielle Gynäkologie und Brustambulanz ist als Zentrum für Senologie für das Bundesland Salzburg und angrenzende Gebiete der Ansprechpartner auch für Fragen rund um das Mammakarzinom.

Die Frage der Hormonersatztherapie nach Mammakarzinom stellt sich in regelmäßigen Abständen immer wieder, sowohl von den Patientinnen als auch von den zuweisenden niedergelassenen Kollegen. Nicht zuletzt die WHI-Studie hat eine große Verunsicherung bezüglich Hormonersatztherapie und Brustkrebs verursacht.

Insgesamt ist die Datenlage zur Hormonersatztherapie nach behandeltem Mammakarzinom nicht ausreichend, sowohl was die Behandlung mit konjugierten Estrogenen als auch jene mit 17 β -Estradiol betrifft.

Es gibt international den Wunsch nach einer prospektiven, randomisierten Studie zur Evaluierung der Hormonersatztherapie nach Mammakarzinom. Tibolon als herausragender Substanz scheint hier eine Sonderstellung zuzukommen, es ist daher prädestiniert, als Stu-

dienmedikament eingesetzt zu werden.

Die Landesklinik für Spezielle Gynäkologie und Brustambulanz hat bereits an Vorstudien zur Beurteilung der Endometriumsicherheit von Tibolon bei Mammakarzinompatientinnen unter Tamoxifen teilgenommen und ist höchst interessiert, durch die Teilnahme an der nun bereits angelaufenen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tibolon bei Frauen mit klimakterischem Syndrom und behandeltem Mammakarzinom Daten liefern zu können, um die immer wiederkehrende Frage zur Sicherheit von Tibolon nach Mammakarzinom in einigen Jahren beantworten zu können.

T. SCHOLL, WIEN

Die Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie ist gerade auch bei Mammakarzinompatientinnen evident, da diese oft iatrogen ins Klimakterium versetzt werden. Darüber hinaus sind die momentan zur Verfügung stehenden alternativen Methoden nur teilweise suffizient.

Da erste Studien vielversprechende Daten über eine eventuelle Mammaprotektion durch Tibolon liefern, wäre es äußerst wünschenswert, wenn diese Studie zeigen könnte, daß Tibolon keinen negativen Einfluß auf das Rezidivgeschehen bzw. die Überlebenszeit hat und somit als Medikation für Mammakarzinompatientinnen zugelassen werden könnte.

P. SEVELDA, WIEN

Wechselbeschwerden, vor allem bei jungen Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind, können ein schwerwiegendes Problem für die betroffene Frau darstellen; die Schulmedizin kann bis heute die wirksamste Therapie gegen diese Beschwerden, nämlich eine Hormonersatztherapie, nicht empfehlen, da wir keine klinischen Daten zur Sicherheit dieser Medikamente haben.

Ich erwarte mir daher durch die Teilnahme an dieser Studie die

Antwort auf die Frage nach der Sicherheit bezüglich des Rezidivrisikos, aber natürlich auch auf die Frage der Wirksamkeit einer Tibolon-Behandlung im Vergleich zu Placebo.

I. THIEL, GRAZ

Diese Studie bietet die Möglichkeit, Mammakarzinompatientinnen mit klimakterischen Beschwerden unter

kontrollierten Bedingungen eine Therapie zukommen zu lassen. Das aufwendige Design gewährleistet nicht nur die Sicherheit für die Studienteilnehmerinnen, sondern wird auch dringend erwartete Antworten auf offene Fragen bringen. Die Teilnahme an diesem Protokoll bietet dem behandelnden Arzt auch Sicherheit in rechtlicher Hinsicht, da wir gerade bei diesen Frauen über keine State-of-the-art-Therapie verfügen und uns in einer therapeutischen Grauzone befinden.

WELCHE BEDEUTUNG HAT AUS IHRER SICHT DIE BEHANDLUNG KLIMAKTERISCHER BESCHWERDEN NACH MAMMAKARZINOM?

E. KUBISTA, WIEN

Die Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom ist besonders wichtig, da eine große Zahl von Therapien (Chemotherapien, aber auch andere, wie z. B. hormonelle Therapien) zu deutlichen und verstärkten menopausalen Beschwerden führen und so auch die Compliance der Patientin für die notwendige onkologische Therapie negativ beeinflusst.

CH. MARTH, INNSBRUCK

Wurde bereits zum Teil unter 1. beantwortet.

R. REITSAMER, SALZBURG

Die Bedeutung klimakterischer Beschwerden bei Patientinnen nach Mammakarzinom darf nicht unterschätzt werden. Viele postmenopausale Mammakarzinompatientinnen verwendeten bereits vor der Diagnose des Mammakarzinoms eine Hormonersatztherapie und leiden nach deren Absetzen wieder verstärkt unter klimakterischen

Beschwerden. Zusätzlich sind diese Patientinnen bezüglich der Verursachung ihres Mammakarzinoms durch die Hormonersatztherapie und bezüglich einer eventuellen neuerlichen Einnahme verunsichert.

Sowohl bei post- als auch bei prämenopausalen Patientinnen werden durch die medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms klimakterische Beschwerden verursacht. Gerade prämenopausale und perimenopausale Patientinnen leiden oft sehr unter den durch die antihormonelle Therapie oder durch die Chemotherapie verursachten Wechselbeschwerden, auch wenn zu Beginn der Therapie noch die Sorge um die mit der Karzinomkrankung im Zusammenhang stehenden Fragen im Vordergrund steht. Pflanzliche Präparate sind in der Regel nicht ausreichend in der Lage, die Beschwerden zu lindern, obwohl sie großzügig eingesetzt werden.

Zusätzlich stellt sich vor allem bei jungen Frauen mit Amenorrhoe nach erfolgter Chemotherapie die Frage nach dem Osteoporoserisiko.

T. SCHOLL, WIEN

Die Notwendigkeit einer Behandlung klimakterischer Beschwerden richtet sich, wie auch bei Patientinnen ohne Mammakarzinom, nach dem Ausprägungsgrad der Beschwerden und

den vorliegenden Knochendichtewerten.

P. SEVELDA, WIEN

Es ist ein klinisch relevantes Problem, das gut 20–30 % aller Mammakarzinompatientinnen betrifft. Die Therapieoptionen, die wir heute anbieten, wie Efectin® oder pflanzliche Produkte, sind oft nicht von hoher Wirksamkeit, und die sogenannten „natürlichen Produkte“ sind schon gar nicht auf ihre Bedenkenlosigkeit in Bezug auf das Mammakarzinomrisiko geprüft worden.

I. THIEL, GRAZ

Die Behandlung klimakterischer Beschwerden ist gerade bei Mammakarzinompatientinnen von größter Bedeutung. Die Therapie verbessert die Lebensqualität, die ein zentrales Thema der Krebsbehandlung darstellt. Die Compliance von Langzeittherapien, wie die endokrine Therapie beim Mammakarzinom, ist umso größer, je weniger Nebenwirkungen die Therapien aufweisen. Es ist äußerst wichtig, auch für die endokrine Behandlung supportive Therapiemaßnahmen anzubieten, wie dies bei jeder Chemotherapie der Fall ist. Bei positivem Studienergebnis wäre Liviel® eine Therapieoption.

WELCHEN STELLENWERT HAT IHRER MEINUNG NACH LIVIEL® AUS HEUTIGER SICHT NACH MAMMAKARZINOM?

LibeRate

E. KUBISTA, WIEN

Liviel®, Tibolon, ist aufgrund von bereits vorliegenden Ergebnissen einer Pilotstudie sehr wirksam in der Behandlung von Frauen mit antihormoneller Therapie. Es gibt bereits eine größere Zahl von Frauen, die aufgrund der Stärke ihrer menopausalen Beschwerden Tibolon außerhalb einer Studie erhalten. Die dabei gewonnenen Daten zeigen Tibolon als wirksames Therapeutikum für Wechseljahrsbeschwerden.

Die Bedeutung der laufenden Studie liegt darin, daß von ihr der wissenschaftlich einwandfreie Nachweis erwartet wird, inwieweit in einem randomisierten Kollektiv menopausale Beschwerden mit Tibolon behandelt werden können. Weiters soll nachgewiesen werden, daß Tibolon dem Placebopräparat bezüglich des Auftretens bzw. Wiederauftretens eines Mammakarzinoms nicht unterlegen ist.

CH. MARTH, INNSBRUCK

Estrogene, die das Mammakarzinom stimulieren und sein Wachstum steigern können, werden in der Postmenopause vor allem im peripheren Fettgewebe, aber auch im Tumorgewebe selber synthetisiert.

Es ist interessant, daß in Tumorextrakten postmenopausaler Frauen ähnliche Estrogenspiegel nachgewiesen werden konnten wie bei prämenopausalen Patientinnen. Dies bedeutet, daß vor allem für die postmenopausale Patientin durch die

Enzyme Aromatase und Sulfatase biologisch aktive Estrogene im Tumor freigesetzt werden können.

Tibolon ist eine außerordentlich interessante Verbindung, die einerseits aufgrund der estrogenen Potenz imstande ist, klimakterische Symptome zu kupieren, und die andererseits durch Blockade der Tumorsulfatase die Freisetzung biologisch aktiver Estrogene reduzieren kann. Letztlich führt die Therapie mit Tibolon zu einer Reduktion der intratumoralen Estrogenkonzentration. Ob dieser Effekt auch für das Mammakarzinomrisiko von Bedeutung ist, kann nur durch eine prospektive Studie verifiziert werden.

R. REITSAMER, SALZBURG

Die Bedeutung von Tibolon liegt darin, daß Tibolon und seine aktiven Metaboliten agonistisch an den Estrogenrezeptoren, den Progesteronrezeptoren und den Androgenrezeptoren wirken und zusätzlich über die Enzymregulation durch Inhibition der Sulfatase die periphere Konversion von Estronsulfat zu Estradiol hemmen. Der gewebespezifische Effekt von Tibolon mit einer Hemmung der Proliferation und Stimulation der Apoptose sowie Hemmung der Sulfatase resultiert in einer geringeren estrogenen Exposition der Brust, was bereits durch mamмоgraphische Studien nachgewiesen wurde.

Tibolon hat in der Zellkultur gezeigt, daß Tumorzellen weniger stimuliert werden als mit Estrogen; im Tierversuch scheint Tibolon auf DMBA-induzierte Tumoren ähnlich zu wirken wie Tamoxifen.

T. SCHOLL, WIEN

Aufgrund der oft durch alternative Methoden sehr schwer in den Griff zu bekommenden klimakterischen Beschwerden wäre es äußerst wünschenswert, wenn aufgrund der Studie bewiesen werden könnte, daß Tibolon keine negativen Effekte für Patientinnen mit Mammakarzinom bringt und somit für diese Indikation zugelassen würde.

P. SEVELDA, WIEN

Liviel® bietet einige theoretische Grundlagen, die die Durchführung der geplanten Studie stark unterstützen und gerechtfertigt erscheinen lassen. Allerdings ist die Sicherheit der Substanz in bezug auf das Mammakarzinomrezidivrisiko derzeit nicht abgesichert. Die Substanz sollte daher ausschließlich im Rahmen dieser Studie eingesetzt werden.

I. THIEL, GRAZ

Tibolon scheint nach der derzeitigen Datenlage keinen negativen Einfluß auf Mammakarzinompatientinnen zu haben. Die Aufgabe dieser Studie ist es, dies zu beweisen und durch prospektive, randomisierte Ergebnisse eine klare Aussage und Therapieempfehlung für Mammakarzinompatientinnen mit klimakterischen Beschwerden zu geben.

AUS WELCHEN GRÜNDEN WIRD BEI DER STUDIE LIVIEL® GEGEN PLACEBO GEPRÜFT?

E. KUBISTA, WIEN

Liviel® wird gegen Placebo geprüft, weil man weiß, daß in der Behandlung menopausaler Beschwerden jedes Präparat einen hohen Placebo-wert hat. Es muß auch eine Verblindung durchgeführt werden, damit der behandelnde Arzt nicht in der Interpretation der Ergebnisse beeinflußt wird – ebenso die Patientin. Ein Verhältnis von 1:1 ist für ein korrektes wissenschaftliches Design von großem Vorteil.

CH. MARTH, INNSBRUCK

Derzeit gibt es weder für Tibolon noch für andere Hormonersatztherapien bei Patientinnen nach Mammakarzinom valide Ergebnisse, die den Einsatz in dieser Situation rechtfertigen würden. Aus diesem Grund ist die einzige Möglichkeit, das Risikoprofil zu studieren, eine placebokontrollierte Prüfung. Zudem kann der wichtige Parameter „Lebensqualität“ ausschließlich im Rahmen einer verblindeten, placebo-kontrollierten Studie valide erfaßt werden. Daher ist auch aus ethischen Gesichtspunkten eine placebo-kontrollierte Doppelblindstudie gefordert, da nur sie falsche Schlüsse verhindern kann.

R. REITSAMER, SALZBURG

Studienziel ist, zu beweisen, daß unter Tibolon bei Patientinnen nach Mammakarzinom zumindest nicht häufiger Rezidive oder Metastasen auftreten als unter Placebo. Interessant wäre natürlich ein weiterer Arm mit einem 17b-Estradiol-Präparat gewesen, um hier auch einen Vergleich zwischen Tibolon und Estradiol zu evaluieren.

T. SCHOLL, WIEN

Da gerade klimakterische Beschwerden oft subjektiv empfunden werden und durch viele Faktoren beeinflusbar sind, ist eine Doppelverblindung im Rahmen einer solchen Studie notwendig.

P. SEVELDA, WIEN

Die placebokontrollierte Studie ist deswegen notwendig, da zwischen 20 und 39 % der klimakterischen Beschwerden schon alleine durch den

Placeboeffekt ausreichend behandelt werden können. Gerade wenn man so subjektive Faktoren wie Wallungen im Rahmen einer Studie prüfen will, stellt die Verblindung auch für die Prüfarzte eine wichtige methodische Voraussetzung für den Erhalt von abgesicherten Daten dar. Auch die Randomisierung im Verhältnis von 1:1 halte ich für wissenschaftlich ausgewogen und sinnvoll.

I. THIEL, GRAZ

Es soll der Beweis erbracht werden, daß Liviel® keinen negativen Einfluß auf Progression und Rezidive des Mammakarzinoms hat, also genauso sicher in der Anwendung ist wie Placebo. Wenn das Ergebnis zeigen kann, daß die Wirkung bezüglich Mammakarzinom gleich der von Placebo ist, so wäre dies bewiesen. Die Prüfung gegen Placebo läßt aber auch die Option offen, daß Liviel® möglicherweise besser ist als Placebo, was für die Substanz eine Indikationserweiterung darstellen würde. Die Doppelverblindung gewährleistet eine objektive Auswertung, da subjektive Parameter weder vom Arzt noch von den Patientinnen her einfließen können.

WELCHE ANFORDERUNGEN STELLEN SIE AN EIN MODERNES PATIENTEN-MANAGEMENT IN DER GYNÄKOLOGISCHEN ONKOLOGIE?

LibeRate

E. KUBISTA, WIEN

Ein modernes Patientenmanagement in der gynäkologischen Onkologie darf aus meiner Sicht nicht nur die unmittelbare onkologische Therapie umfassen, sondern muß auch alle Begleitumstände einschließen, d. h. Beschwerden und Probleme, die im Bereich der Menopause, aber auch in der Prämenopause auftreten. Auch die psychische Situation der Patientinnen unter einer Langzeittherapie ist zu beachten. Alle Maßnahmen, welche die Compliance der Patientinnen für therapeutische Maßnahmen erhöhen und das Wohlbefinden verbessern, sind äußerst begrüßenswert und stellen einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung onkologischer Patientinnen dar.

CH. MARTH, INNSBRUCK

Gynäkologisch-onkologische Patientinnen benötigen für eine optimale Betreuung einerseits einen betreuenden Arzt, der die Patientin von der Diagnose über die Therapie bis zur Nachsorge begleitet, und andererseits ein interdisziplinäres Expertengremium, das eine Betreuung gemäß State of the art bzw. im Rahmen von klinischen Studien ermöglicht. Für onkologische Patientinnen ist die Begleitung durch einen Vertrauensarzt außerordentlich wichtig. Die Kombination der Kontinuität der Betreuung und die interdisziplinäre Expertise bringen zweifelsfrei die besten Ergebnisse.

Zahlreiche Publikationen belegen, daß Patientinnen, die an Zentren mit Studienerfahrung behandelt werden, bessere Heilungsaussichten haben. Aus diesem Grund ist die Forderung nach akademischer Beschäftigung mit der Onkologie integraler Bestandteil einer zeitgemäßen Versorgung.

R. REITSAMER, SALZBURG

Die primäre Anforderung ist natürlich, daß es Zentren mit großer Erfahrung gibt, in denen Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen behandelt werden. Anzahl und Qualifikation dieser Zentren sind derzeit in heftiger Diskussion. In diesen Zentren muß eine interdisziplinäre optimale Behandlung der Patientinnen gewährleistet werden. Gerade im Falle eines senologischen Zentrums bedeutet dies eine Zusammenarbeit außerordentlich vieler Fachdisziplinen. Bereits in der Diagnostik des Mammakarzinoms ist es von immenser Bedeutung, von einem senologisch versierten Radiologen, Frauenarzt oder praktischen Arzt primär gesehen zu werden, um eine optimale Diagnostik in die Wege zu leiten.

Fragen der Abklärung unklarer Befunde mittels Stanzbiopsie, Mammotomie, ABBI oder offener Biopsie mit eventueller präoperativer Markierung können sowohl vom Know-how wie auch von der Logistik her oft nur in spezialisierten Zentren beantwortet werden. Die Planung der Therapie wird zwischen Operateuren, Nuklearmedizinern, Radiologen und

Radiotherapeuten koordiniert, um moderne Therapiekonzepte wie Sentinel-Lymphknotenbiopsie, intraoperative Radiotherapie oder Sofortrekonstruktionen zu planen.

Therapiekonzepte wie neoadjuvante Chemo- oder Hormontherapie sind nur in enger Zusammenarbeit mit den Onkologen durchführbar, ebenso die postoperative adjuvante medikamentöse Therapie. Zusätzlich sind die physikalische Medizin, die Psychoonkologie und die Psychologie integrale Bestandteile einer senologischen Einheit. Für ein modernes Patientenmanagement sind aber auch die Teilnahme an Studien, die wissenschaftliche Forschung und ein ausgeklügeltes Datenmanagement unabdingbare Voraussetzungen. Ziel dieses kumulativen Aufwandes soll eine optimale Betreuung der Patientin mit ihrer Erkrankung und – daraus resultierend – ein an höchsten internationalen Standards zu messender Therapieerfolg sein.

T. SCHOLL, WIEN

Die ganz klare Anforderung an das Management in der gynäkologischen Onkologie lautet: Betreuung nach allen Regeln der ärztlichen Kunst und im Sinne der Ganzheitlichkeit unter besonderer Berücksichtigung der Erhaltung der Lebensqualität.

P. SEVELDA, WIEN

Das moderne Patientinnenmanagement in der Onkologie basiert auf einem partnerschaftlichen Dialog zwischen der betroffenen Frau und dem behandelnden Arzt. Dieser Arzt muß die Diagnostik, die medikamentösen, operativen und strahlentherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung ausreichend kennen, damit er der Frau auch die beste Behandlungsalternative darlegen kann. Palliativbehandlung, psychoonkologische Begleitung sowie die Bereiche Lebensstil, Ernährungsberatung und komplementärmedizi-

nische Verfahren sollten heute das Betreuungsangebot ergänzen.

Daraus wird auch klar, daß die gynäkologische Onkologie des 3. Jahrtausends nur mehr von dafür ausgebildeten und erfahrenen Spezialisten betrieben werden kann und auch betrieben werden wird. Im Mittelpunkt dieser Betreuung steht das vertrauensvolle Verhältnis zwischen Frau und Arzt.

Persönlich bin ich ein überzeugter Verfechter interdisziplinärer Entscheidungsfindungsprozesse bei kontinuierlicher persönlicher Betreuung und Begleitung durch den Gynäkologen des Vertrauens der Frau.

I. THIEL, GRAZ

Die Therapie muß nach dem neuesten international gesicherten Standard unter Berücksichtigung eines Gesamtkonzeptes, dessen Mittelpunkt die Patientin ist, durchgeführt werden. Möglichst viele Patientinnen sollten in nationale (Austrian-Breast-Cancer-Study-Group ABCSG) oder internationale (International-Breast-Cancer-Study-Group IBCSG) Therapiestudien eingeschlossen werden.

DIE STUDIENZENTREN IM ÜBERBLICK

LibeRate

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien Abteilung für Spezielle Gynäkologie

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Ernst Kubista
Kontaktperson: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Singer

1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel.: 01/40400-2801
Fax: 01/4066749

Landesklinik für Spezielle Gynäkologie und Brustambulanz Salzburg

Leiter: Prim. Dr. med. Rainer-Christian Menzel
Kontaktperson: Dr. med. Roland Reitsamer

5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
Tel.: 0662/4482-2570
Fax: 0662/4482-1920

Wilhelminenspital der Stadt Wien Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung

Leiter: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Heinrich Salzer
Kontaktperson: Ass. Dr. med. Tonja Scholl

1160 Wien, Montleartstraße 37
Tel.: 01/49150-4708
Fax: 01/49150-4709

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Marth
Kontaktperson: Dr. med. Angela Ramoni

6020 Innsbruck, Anichstraße 35
Tel.: 0512/504-3051
Fax: 0512/504-3055

Krankenhaus der Stadt Wien – Lainz Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Paul Sevela
Präsident der Österr. Krebshilfe Krebsgesellschaft
Kontaktperson: Univ.-Doz. Dr. med. Michael Medl

1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
Tel.: 01/80110-2294
Fax: 01/80110-2789

Sanatorium St. Leonhard, Graz

Leiterin: Dr. med. Irene Thiel

8010 Graz, Schanzelgasse 42
Tel.: 0316/3607-0
Fax: 0316/3607-66

Für studienrelevante medizinische Auskünfte kontaktieren Sie bitte
Organon GesmbH, Frau Dr. Christine Stipsits-Cermak, Tel. 01 / 54 603-12.

Überweisungsbrief: Um die für den Einschluß in die Studie erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien sicher evaluieren zu können, bitten wir Sie, dem entsprechenden Prüfzentrum folgende Unterlagen und Informationen zu Ihrer Patientin freundlichst zu übersenden.

Name der Patientin: _____ Geburtsdatum: _____

1	Patientin mit Z.n. operativ behandeltem, primärem, invasivem Mammakarzinom (T1/2/3, N0/1/2, M0), bis 5 Jahre in der Vergangenheit. Datum der OP:						☐ ja	☐ nein	
2	Übersenden Sie eine Kopie des Operationsberichtes an das Prüfzentrum?						☐ ja	☐ nein	☐ nicht vorhanden
3	Übersenden Sie eine Kopie des Histologiebefundes an das Prüfzentrum?						☐ ja	☐ nein	☐ nicht vorhanden
4	Hat die Patientin klimakterische Symptome?						☐ ja	☐ nein	
5	Datum der letzten Mammographie: Übersenden Sie den Befund der letzten Mammographie an das Prüfzentrum.						☐ ja	☐ nein	☐ nicht vorhanden
6	Datum der letzten natürlichen Menses:								
7	Welche allgemeinen Vorerkrankungen oder chronischen Erkrankungen hat die Patientin?								
8	Welche Hormontherapie (Pille und Hormonersatz) nahm die Patientin in der Vergangenheit ein?								
	Medikament	Verabreichungs- schema (z.B. 1 x tägl.)	Tägl. Gesamt- dosis	Einheit	Einnahme- art (z.B. oral)	Beginn d. Einnahme (Datum)	Ende d. Einnahme (Datum)	Indikation	
9	Welche Brustkrebs-Therapie erhält die Patientin? Bitte Angabe zu Therapie jeglicher Art: z. B. Chemo-, Radiotherapie, Antiestrogene, SERMs...								
	Medikament	Verabreichungs- schema (z.B. 1 x tägl.)	Tägl. Gesamt- dosis	Einheit	Einnahme- art (z.B. oral)	Beginn d. Einnahme (Datum)	Ende d. Einnahme (Datum)	Indikation	
10	Welche sonstigen Medikamente nimmt die Patientin aktuell ein?								
	Medikament	Verabreichungs- schema (z.B. 1 x tägl.)	Tägl. Gesamt- dosis	Einheit	Einnahme- art (z.B. oral)	Beginn d. Einnahme (Datum)	Ende d. Einnahme (Datum)	Indikation	

Datum: _____ Name: _____

Unterschrift: _____

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](#)