

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

VON SCHOULTZ B

*Wirkung von Tibolon und konventioneller Hormontherapie auf die
mammographische Dichte*

*Journal für Menopause 2003; 10 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Österreich), 9-12*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

B. von Schoultz

WIRKUNG VON TIBOLON UND KONVENTIONELLER HORMONTHERAPIE AUF DIE MAMMOGRAPHISCHE DICHTE

The Effects of Tibolone and Estrogen-Based HT on Mammographic Density

Summary:

Tibolone is a tissue-specific compound used for the treatment of climacteric complaints and the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. In vitro data and clinical studies have indicated that the effects of tibolone on breast tissue are different from those seen with estrogen-based hormone therapy (HT). In order to investigate this further, a total of 166 postmenopausal women were included in a placebo-controlled, double-blind trial and randomised to receive either 2.5 mg tibolone, continuous combined 2 mg estradiol/1 mg norethisterone acetate or placebo for 6 months. Mammograms were performed at baseline and after 6 months of treatment. Mammo-

graphic breast density was quantified both as the percentage of breast area with a dense pattern in classes of 20 % and by means of the Wolfe score classification. An increase in mammographic density was markedly more common among women receiving estrogen/progestogen HT (46–50 %) than among those receiving tibolone (2–6 %) or placebo (0 %). From a clinical perspective, an increase in mammographic density should be regarded as an unwanted side-effect of HT. Efforts should therefore be made to define treatment regimens for postmenopausal women that have minimal effects on the breast but still maintain the many advantages of HT. Data suggest that tibolone may be such an alternative.

Tibolon eine derartige Alternative darstellen könnte.

EINLEITUNG

Auch wenn die Brust für Sexualhormone eindeutig ein Zielorgan darstellt, so ist unser Grundlagenwissen über die Wirkungen dieser Hormone noch recht bescheiden. Die vorhandenen Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Hormontherapie (HT) mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht und daß die kombinierte Estrogen/Progestagen-Therapie sogar ein größeres Risiko als Estrogen allein in sich birgt [1, 2].

Möglicherweise beruht dieses erhöhte Risiko auf einer Steigerung der Proliferationsrate der Brustzellen. Hohe Proliferationsraten sollen das Risiko neoplastischer Umbildungen aufgrund des höheren Zellumsatzes fördern. Eine erhöhte mammographische Dichte kann außerdem die Interpretation der mammographischen Bilder beeinträchtigen und somit die Fehlerrate bei Brustkrebsvorsorgeprogrammen erhöhen [3].

ZUSAMMENFASSUNG

Tibolon ist eine gewebe selektiv wirkende Substanz, die zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und Vorbeugung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen eingesetzt wird. Daten, die im Rahmen von *In-vitro*-Untersuchungen bzw. klinischen Studien erhoben wurden, zeigen, daß Tibolon anders auf das Brustgewebe wirkt als konventionelle Hormontherapie. Um dieses Phänomen näher untersuchen zu können, wurden insgesamt 166 postmenopausale Frauen in eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie aufgenommen. Sie wurden entweder in die mit 2,5 mg Tibolon oder die mit 2 mg Estradiol/1 mg Norethisteronacetat behandelte Gruppe randomisiert bzw. erhielten über 6 Monate Placebo. Zum Ausgangspunkt der Studie und nach einer 6monatigen Behandlung wurden Mammographi-

en durchgeführt. Im Zuge dieser Untersuchungen wurde die mammographische Dichte sowohl als Prozentsatz des Brustbereichs mit dichter Struktur in Klassen von 20 % als auch nach der Wolfe-Score-Klassifizierung quantifiziert. Dabei konnte beobachtet werden, daß bei Frauen, die mit einer Estrogen/Progestagen-Therapie behandelt wurden (46–50 %), deutlich öfter eine Zunahme der mammographischen Dichte zu verzeichnen war als in der Tibolon- (2–6 %) bzw. Placebogruppe (0 %). Vom klinischen Standpunkt aus sollte eine Zunahme der mammographischen Dichte als unerwünschte Nebenwirkung der Hormontherapie betrachtet werden. Es sollten daher Anstrengungen unternommen werden, für postmenopausale Frauen Behandlungsmethoden mit einem minimalen Einfluß auf die Brust zu finden, bei denen die Frauen von den Vorteilen der Hormontherapie profitieren können. Die Ergebnisse der Studien deuten darauf hin, daß

WIRKUNG VON TIBOLON AUF DIE BRUST

Tibolon ist eine gewebe selektiv wirkende Substanz, die zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und Vorbeugung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen eingesetzt wird. Es ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, den STEARs = Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators. Dieses Akronym bezieht sich auf die Tatsache, daß Tibolon eine erwiesene estrogene Wirkung auf das Gehirn und die vaginale Schleimhaut (positive Beeinflussung der klimakterischen Beschwerden)

sowie auf die Knochen hat, während in der Gebärmutterschleimhaut oder der Brust keine estrogenere Wirkung festzustellen ist.

Tibolon wird in drei Hauptmetaboliten umgewandelt: in 3α - und 3β -Hydroxy-Tibolon mit estrogenere Wirkung sowie in das Δ^4 -Isomer, das progestagene und androgene Wirkungen aufweist. Die gewebe-selektiven Wirkungen von Tibolon und seinen Metaboliten sind das Ergebnis unterschiedlicher, vom Zielgewebe abhängiger Mechanismen, einschließlich des Stoffwechsels, der Enzymregulierung und der Steroidrezeptorbindung und -aktivierung [4, 5].

Studien an Brustzelllinien haben gezeigt, daß Tibolon und seine Metaboliten die Aktivität des Enzyms Sulfatase blockieren und dadurch die Bildung von aktiven Estrogenen hemmen [6, 7], während gleichzeitig die Sulfotransferase stimuliert und dadurch die Bildung inaktiver Estrogene gefördert wird [4, 6]. Tibolon und dessen Δ^4 -Isomer blockieren außerdem die 17β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ I, während sie die 17β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II stimulieren, wodurch wiederum die lokalen Estradiolspiegel reduziert werden. Weder Tibolon noch seine Metaboliten wirken als Substrate für die Aromatase, wodurch Tibolon auf diesem Wege keine estrogenere Aktivität zeigt [8]. Im Rahmen von *In-vitro*-Studien anhand normaler Epithelzellen der menschlichen Brust konnte aufgezeigt werden, daß Tibolon und seine Metaboliten die Proliferation reduzieren und die Apoptose steigern [9, 10]. Darüber hinaus konnte in unkontrollierten klinischen Studien allgemein keine mit der Tibolon-Behandlung assoziierte Erhöhung der mammographischen Dichte festgestellt werden; fallweise beobachtete Erhöhungen der Dichte waren nur geringfügig [11–13].

TIBOLON VS. KONVENTIONELLE HORMONTHERAPIE: WIRKUNGEN AUF DIE MAMMOGRAPHISCHE DICHT UND DIE PROLIFERATION

Aus den klinischen Studien ging darüber hinaus hervor, daß Tibolon auf das Brustgewebe eine andere Wirkung ausübt als die konventionelle Hormontherapie. In einer prospektiven Studie, in deren Rahmen verschiedene Anwendungsarten einer Hormontherapie mit einer unbehandelten Kontrollgruppe an 210 postmenopausalen Frauen verglichen wurden, zeigte sich, daß lediglich in den Gruppen der mit Tibolon und Estriol behandelten Frauen nach einem Jahr keine Zunahme der mammographischen Dichte zu verzeichnen war [14]. Hingegen wurde bei 27–67 % der mit Estradiol allein, mit Estradiol sequentiell bzw. kontinuierlich kombiniert mit MPA, mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) allein bzw. mit CEE sequentiell kombiniert mit MPA behandelten Frauen eine Zunahme der mammographischen Dichte beobachtet. In einer weiteren einjährigen prospektiven Studie (n = 98) wurde eine Erhöhung der Brustdichte bei 10 % der mit Tibolon behandelten Frauen beobachtet, während unter den Frauen, die mit einem Estradiol-Pflaster allein bzw. kombiniert mit Nomegestrolacetat behandelt wurden, 21–43 % eine erhöhte Brustdichte aufwiesen [15]. In der unbehandelten Kontrollgruppe wurden keine Veränderungen der Brustdichte festgestellt.

Anläßlich einer weiteren einjährigen prospektiven Studie an 131 Frauen zeigten Tibolon und Raloxifen ähnliche Wirkungen auf die mammographische Dichte, wobei nur ein geringer Anteil der Frauen beider Gruppen eine erhöhte Dichte aufwies (< 11 %) [16]. Interessanterweise berichtet eine kleinere (n = 37), randomisierte, Untersucher-geblindete

Studie ein Jahr nach der Behandlung mit Tibolon von einem Rückgang der mammographischen Dichte im Vergleich zum Ausgangspunkt der Studie (2,22 vs. 1,67 BI-RAD-Score), während die kontinuierliche CEE plus MPA-Kombinationstherapie mit einer signifikant erhöhten Brustdichte assoziiert wurde (1,84 vs. 2,63; p = 0,00053) [17]. Die Bewertung immunohistochemischer Marker (Ki67 und Bcl-2) zeigte im Zusammenhang mit Tibolon eine reduzierte Proliferation und eine entsprechende Stimulation der Apoptose, während in der mit einer konventionellen Hormontherapie behandelten Gruppe eine Stimulierung der Proliferation und eine gehemmte Apoptose zu beobachten waren. Die einzige prospektive Studie, in deren Rahmen eine höhere Inzidenz einer erhöhten mammographischen Dichte bei mit Tibolon behandelten Frauen beobachtet wurde, als bei Frauen, die mit Estrogen allein behandelt wurden (28 % vs. 18 % mit einem Estradiol-Pflaster und 18 % mit CEE), war eine relativ kleine Studie (n = 88). Die erhöhte Dichte in der Tibolon-Gruppe war minimal im Vergleich zur Gruppe, die mit konventioneller HT behandelt wurde [18]. Bei Frauen, denen sequentielles CEE plus sequentielles MTA oder sequentielles Estradiol plus sequentielles Cyproteronacetat gegeben wurde, lag der Prozentsatz der Frauen, die eine erhöhte mammographische Dichte aufwiesen, bei 43 % bzw. 46 %.

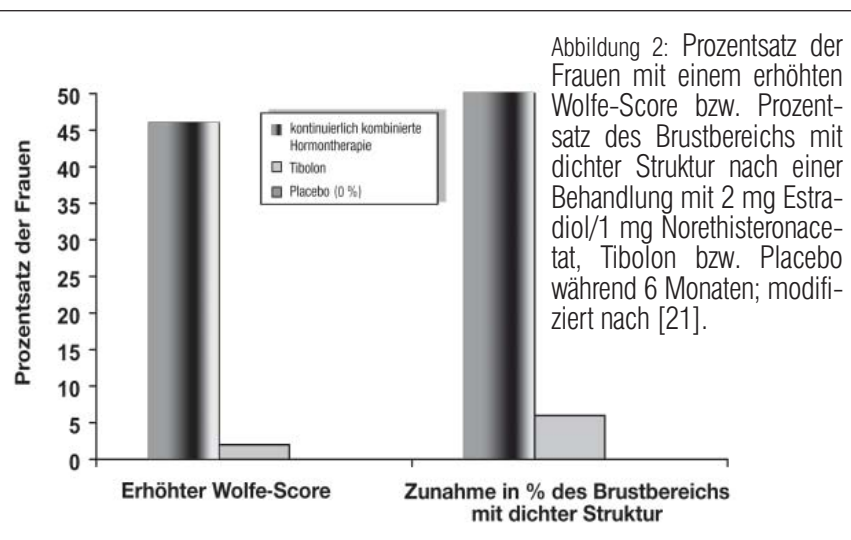
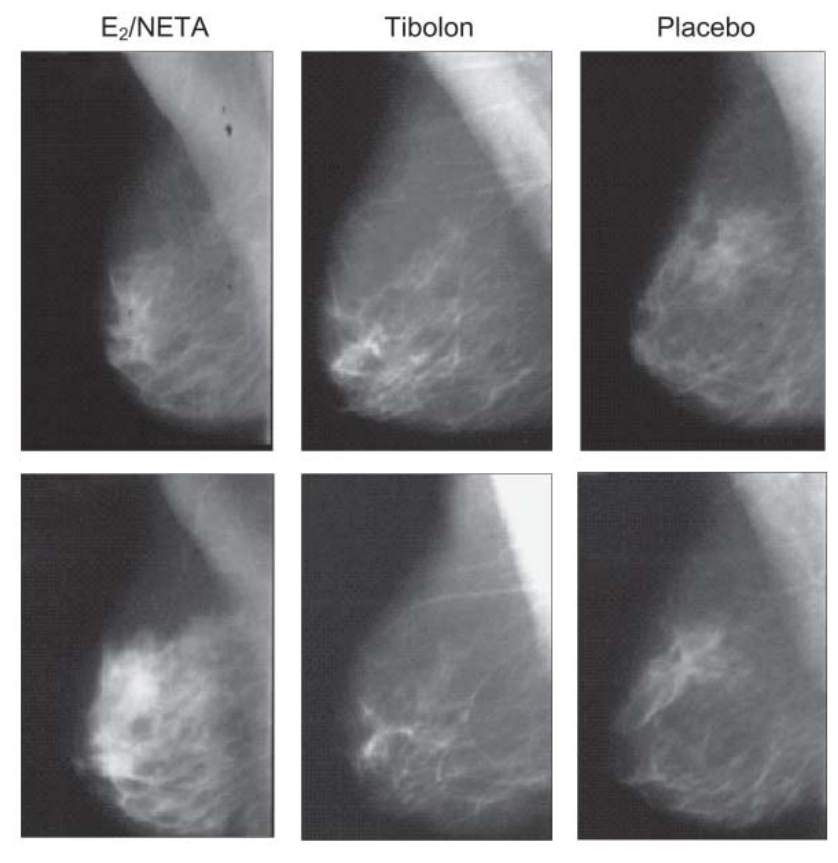
Unterstützung finden die Ergebnisse dieser prospektiven Studien durch einige retrospektive kontrollierte Studien. Von den 216 Frauen, die sich im Durchschnitt während 20 Monaten (12–96 Monaten) einem Follow-up unterzogen, zeigte keine unter Tibolon eine erhöhte Brustdichte im Gegensatz zu jenen unter Estrogen allein (4 %), denjenigen unter Estrogen sequentiell kombiniert mit Progestagen (2 %) und jenen unter kontinuierlich kombiniertem Estrogen plus Progestagen (31 %) [19]. Im Zuge eines 4jährigen

Follow-up von 95 Frauen zeigten sich folgende Erhöhungen der mam-mographischen Dichte: 8 % unter Tibolon, 22 % unter CEE allein, 35 % unter CEE kontinuierlich kombiniert mit MPA und 19 % unter CEE sequentiell kombiniert mit MPA [20].

Zur weiteren Untersuchung dieser Ergebnisse wurde eine prospektive, doppelblinde, placebo- und aktiv-kontrollierte Studie entworfen [21]. In diese Studie wurden 166 post-menopausale Frauen randomisiert und erhielten während 6 Monaten entweder 2,5 mg Tibolon (n = 55), 2 mg Estradiol kontinuierlich kombiniert mit 1 mg Norethisteronacetat (n = 56) bzw. Placebo (n = 55). Zu Beginn der Studie und nach der 6monatigen Behandlung wurden Mammogramme erstellt und Dün-nadel-Gewebsproben aus dem oberen äußeren Quadranten der linken Brust entnommen. Die mam-mographische Brustdichte wurde als Prozentsatz des Brustbereichs mit dichter Struktur (in Klassen von 20 %) und nach dem Wolfe-Score quantifiziert. Alle Mammogramme wurden unabhängig von zwei Radiologen interpretiert. Die Proliferation wurde anhand einer immunozytochemischen Methode mit Ki67/MIB-1-Antikörpern gemessen; auch hier wurden die Ergebnisse von zwei unabhängigen Zytologen ausgewertet.

Abbildung 1 zeigt die zu Beginn der Studie und nach der 6monatigen Behandlung erstellten Mammogramme. Unter der Behandlung mit Tibolon zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko einer erhöhten Brustdichte als unter der Behandlung mit einer kontinuierlich kombinierten Hormontherapie (Relatives Risiko: 0,12; 95 % CI: 0,04–0,37; p < 0,001). In bezug auf das erhöhte Risiko zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tibolon und Placebo. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, ergab sich ein erhöhter Wolfe-Score bei 46 % der Frauen, die mit 2 mg Estradiol/1 mg NETA behandelt wurden, im Vergleich zu

Abbildung 1: Mammogramme zu Beginn der Studie und nach der jeweiligen Behandlung mit 2 mg Estradiol/1 mg Norethisteronacetat, Tibolon oder Placebo während 6 Monaten.



Prof. Dr. med. Bo von Schoultz

Geboren 1943, seit 1989 Vorstand der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Karolinska Hospital in Stockholm, Schweden. Leiter des Laboratoriums für Forschung und Entwicklung in der Reproduktionsmedizin/Karolinska Hospital, Präsident des 7. Internationalen Kongresses für Menopause, Stockholm, 1993. Mitglied der International Society for Immunology of Reproduction, Gynecologic Endocrinology, der Advancement for Contraception und der International Menopause Society. Verfasser von über 300 wissenschaftlichen Publikationen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bo von Schoultz, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Karolinska-Spital, S-17176 Stockholm, Schweden; E-Mail: bo.vonschoultz@ks.se



nur 2 % bei den mit Tibolon behandelten Frauen. Analog dazu hatten 50 % der Frauen mit konventioneller HT und 6 % der Frauen mit Tibolon-Behandlung einen höheren Prozentsatz an dichtem Brustgewebe (Abb. 2). Auch der Prozentsatz der Frauen, die über Brustschmerzen als unerwünschte Nebenwirkung klagten, zeigte ein ähnliches Muster, wobei 33,3 % der Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten Hormontherapie behandelt wurden, aber nur 3,6 % der Frauen, denen Tibolon gegeben wurde, und 0 % der Frauen aus der Placebogruppe über Brustschmerzen klagten.

Jede Erhöhung der mammographischen Dichte sollte als potentiell gefährliche und unerwünschte Nebenwirkung der Hormontherapie angesehen werden. Es sollten daher Anstrengungen unternommen werden, um geeignete Therapiemuster zur Behandlung von postmenopausalen Frauen zu finden, die sich minimal auf das Brustgewebe auswirken, aber dennoch die Vorteile der Hormontherapie haben. Die Ergebnisse der Studien deuten darauf hin, daß Tibolon eine derartige Alternative darstellen könnte.

Literatur:

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–33.
2. Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, Petroni GR. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogens as hormone replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 16–23.
3. Lehman CD, White E, Peacock S, Drucker MJ, Urban N. Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings. Am J Roentgenol 1999; 173: 1651–5.
4. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-selective mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2001; 76: 231–8.
5. Palacios S. Tibolone: what does tissue specific activity mean? Maturitas 2001; 37: 159–65.
6. Kloosterboer HJ. New mechanisms of action for tibolone in breast cancer. In: Menopause Hormones and Cancer. Neves-e-Castro M, Wren BG (eds). Pathenon, New York, 2003; 37–47.

7. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. Anticancer Res 1997; 17: 135–40.
8. Gooyer de ME, Oppers-Tiemenissen HM, Leysen 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 with LC-MSMS. Steroids 2003; 68: 235–43.
9. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M, et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. Gynecol Endocrinol 1997; 11(Suppl 1): 77–9.
10. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot J-Y, Kloosterboer HJ, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. Fertil Steril 2002; 78: 351–9.
11. Sendaö F, Terek MC, Özpener S, Öztekin K. Mammographic density changes in postmenopausal women using tibolone therapy. Int J Gynecol Obstet 2001; 74: 63–4.
12. Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H, Ertungealp E. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. Fertil Steril 1998; 69: 870–5.
13. Kutlu T, Ficioglu C. The mammographic breast density changes after one year of tibolone use. Climacteric 2002; 5 (Suppl 1): 138–9.
14. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. Clin Drug Invest 2000; 20: 101–7.
15. Colacurci N, Fornaro F, Francis P de, Palermo M, Vecchio E del. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. Maturitas 2001; 40: 159–64.
16. Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, Vourtsi AD, Panoulis KPC, Kelekis DA, Creatas GC. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. Menopause 2002; 9: 110–6.
17. Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. Fertil Steril, submitted.
18. Ozdemir A, Konus O, Nas T, Erbas G, Cosar S, Iskik S. Mammographic and ultrasonic study of changes in the breast related to HRT. Int J Gynecol Obstet 1999; 67: 23–32.
19. Pendaö F, Cosan Terek M, Ozsener S, Oztekin K, Bilgin O, Bilgen I, Memis A. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. Fertil Steril 2001; 76: 445–50.
20. Erel CT, Esen G, Seyisoglu H, Elter K, Uras C, Ertungealp E, Aksu MF. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. Maturitas 2001; 40: 151–7.
21. Lundström E, Christow A, Svane G, Kersemaekers W, Azavedo E, Söderqvist G, Mol M, Barkfeldt J, Schoultz B von. Effects of tibolone and a continuous combined HRT regimen on mammographic breast density. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 717–22.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Reaktion des Brustgewebes auf eine Hormontherapie ist von Frau zu Frau sehr unterschiedlich und abhängig von zahlreichen Faktoren einschließlich der Dosierung der Hormontherapie, der Empfindlichkeit der jeweiligen Patientin, von deren Alter und möglicherweise auch von deren Body-Mass-Index. Eine individuelle Therapie ist daher einer Standarddosierung, wie sie früher bei der Verschreibung einer Hormontherapie praktiziert wurde, vorzuziehen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

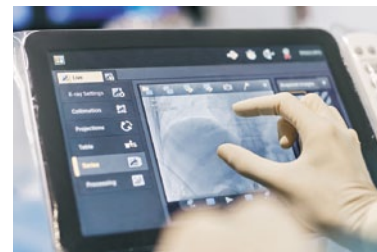
[Medizintechnik-Produkte](#)



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](#)