

NICHT-HORMONELLE THERAPIE VON VASOMOTORISCHEN SYMPTOMEN BEI PATIENTINNEN MIT UND NACH MAMMAKARZINOM

Prof. Dr. René Druckmann, Nizza

DIE PATHOPHYSIOLOGIE VASOMOTORISCHER SYMPTOME: EIN SCHNEEBALLEFFEKT? ¹

Teufelskreis der Verstärkung



- > Verschiedene psychologische und soziale Faktoren können die Wahrnehmung der Frau und die Einschätzung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen beeinflussen.
- > Depressive Stimmung und negative Einstellungen sind verbunden mit der wahrgenommenen Schwere der Symptome.
- > Umgekehrt haben problematische Hitzewallungen / nächtliche Schweißausbrüche eine negative Auswirkung auf den Schlaf sowie auf die emotionale und soziale Funktion.
- > Wenn sich dieser Teufelskreis einmal eingestellt hat, dann können die Symptome einen Einfluss haben auf die tägliche Produktivität, die familiären Beziehungen und die Fähigkeit der Frau, mit dem Symptomen umzugehen

1. Archer et. Al. „Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche in den Wechseljahren: Wo sind wir jetzt?“ Klimakterium 2011; 14: 515-528.

THERAPIEOPTIONEN DER BEHANDLUNG VON VASOMOTORISCHEN SYMPTOMEN

- ① Hormontherapie
- ② Antidepressiva (SSRI)
wie z.B. Paroxetin und Fluoxetin
- ③ Phytoöstrogene
- ④ Phytotherapie

BEHANDLUNGSOPTIONEN FÜR VASOMOTORISCHE SYMPTOME

Es sind verschiedene Behandlungsoptionen vorhanden, jedoch besteht eine Behandlungslücke bei den Patientinnen, die diese Produkte nicht nehmen können oder wollen.

Optionen	Überlegungen	Nachteile
Hormon-ersatztherapie (HRT)	<ul style="list-style-type: none"> • Hocheffektiv • Kontrovers seit WHI; Patientinnen lehnen die HRT-Behandlung möglicherweise ab • Der Prozentsatz an Frauen im Alter von 50-59 mit Hormontherapie hat stark abgenommen: 38,3% (2000) → 6,7% (2010)¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert bei bekannten Brust-/Gebärmutterkrebs, bei Verdacht darauf oder bei Patientinnen mit Ca in der Vorgeschichte, sowie bei denen die Metastasen haben • In der Anamnese Schlaganfall oder MI • Raucherinnen • Hoher Blutdruck
SSRI	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkung : Selbstmordgedanken • Beschränkte Wirksamkeit • Absetzen kann zu entzugsähnlichen Symptomen führen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht indiziert bei Brustkrebspatientinnen (starke Inhibition von CYP2D6 und blockiert die Tamoxifen-Umwandlung zum aktiven Metaboliten Endoxifen)⁴
Phytoöstrogene	<ul style="list-style-type: none"> • Beschränkte Wirksamkeit² • Eingeschränkte Akzeptanz 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht indiziert bei Krebspatientinnen (Wirkungsmechanismus: Östrogenstoffwechsel)³

Im Jahr 2000 wurden nahezu 130 Millionen HRT/ERT-Rezepte in den USA ausgestellt im Vergleich zu 38 Millionen im Jahr 2010, was darauf hinweist, dass Bedarf für eine Alternative besteht⁵

1. Lobo RA. Wo sind wir 10 Jahre nach der Women's Health Initiative?. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5):1771-80.

2. Newton KM. „Studie zu den pflanzlichen Alternativen für die Wechseljahre (HALT),“ Maturitas, Okt 2005.

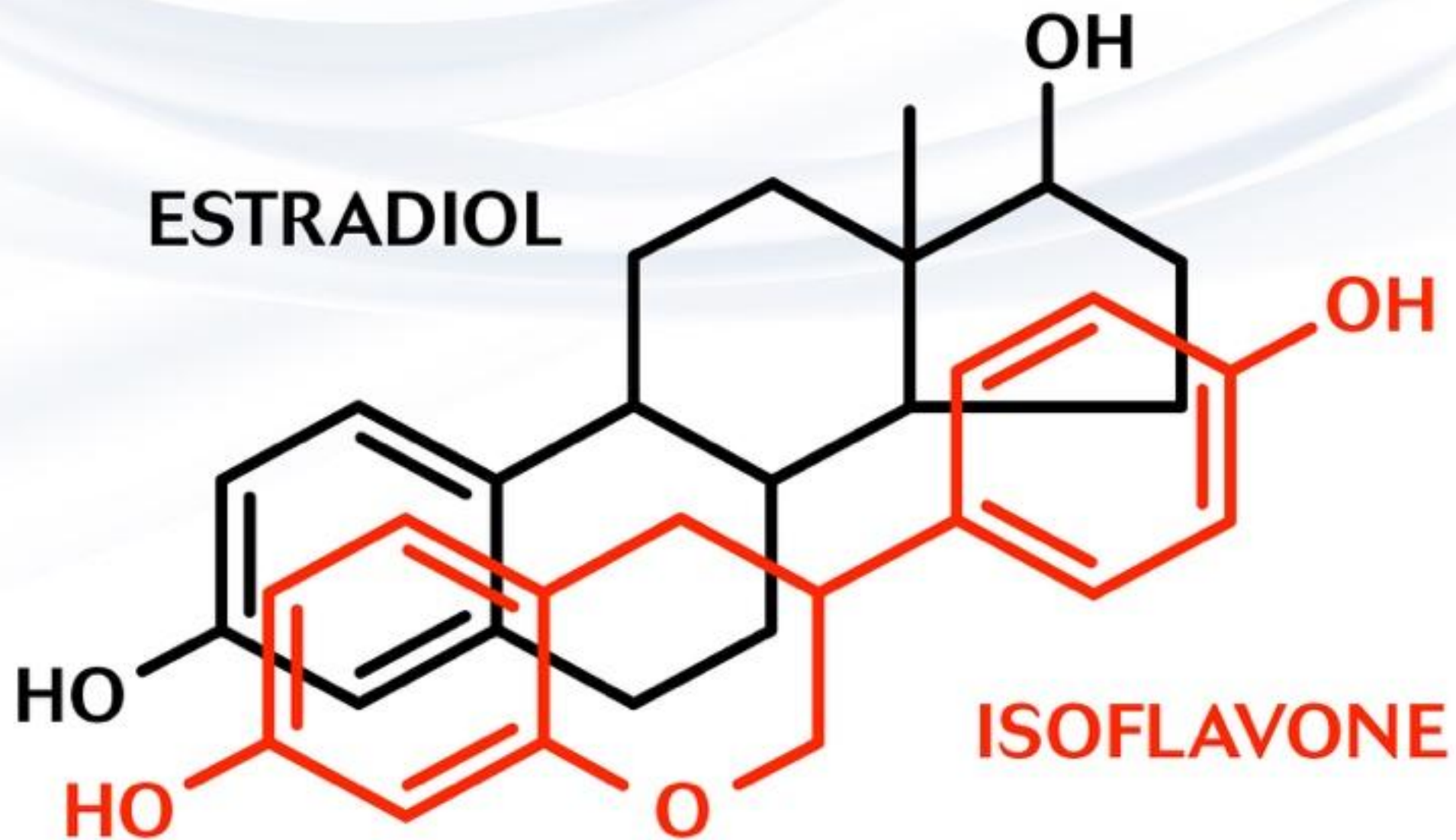
3. Espie M. „Wie können Hitzewallungen effektiv und risikofrei gehandhabt werden?“ Cancers Au Feminin 2013.

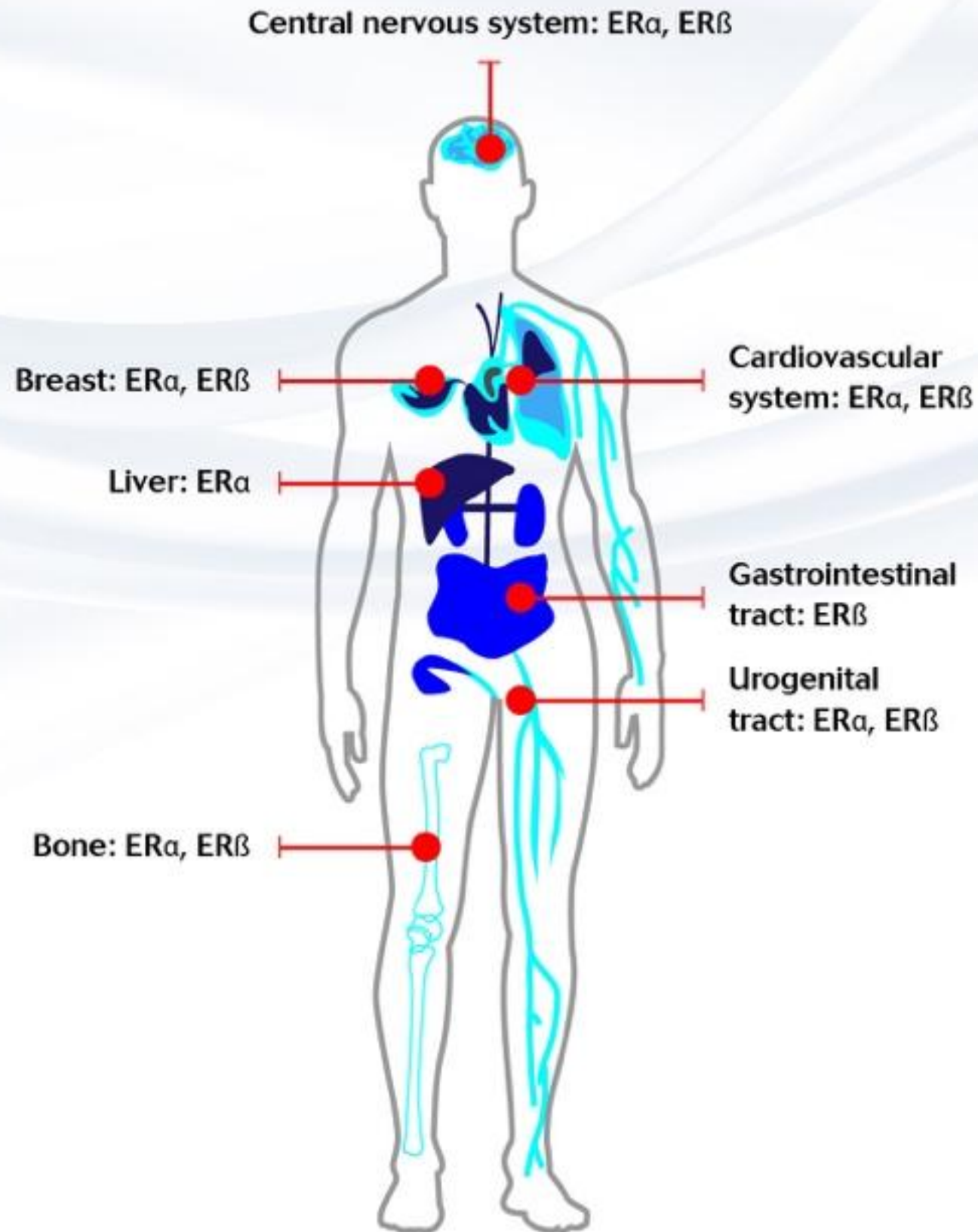
4. Orleans RJ, Li L, Kim MJ, et al. FDA-Zulassung von Paroxetin für Hitzewallungen in den Wechseljahren N Engl J Med 2014; 370:1777-1779

5. IMS Data, 2000 – 2010.

- > **Phytoöstrogene** sind sekundäre Pflanzenstoffe ohne steroidale Struktur, die in Früchten, Gemüse und Samen vorkommen.
- > Sie ähneln den Östrogenen und binden an den Östrogenrezeptor, wodurch eine östrogenartige oder eine antiöstrogene Wirkung erzielt wird.

STRUKTURÄHNLICHKEIT VON ÖSTROGEN UND ISOFLAVONEN





DIE WIRKUNG VON SOJA-SUPPLEMENTATION AUF DIE GENEXPRESSION BEI BRUSTKREBS: EINE RANDOMISIERTE PLACEBOKONTROLLIERTE STUDIE

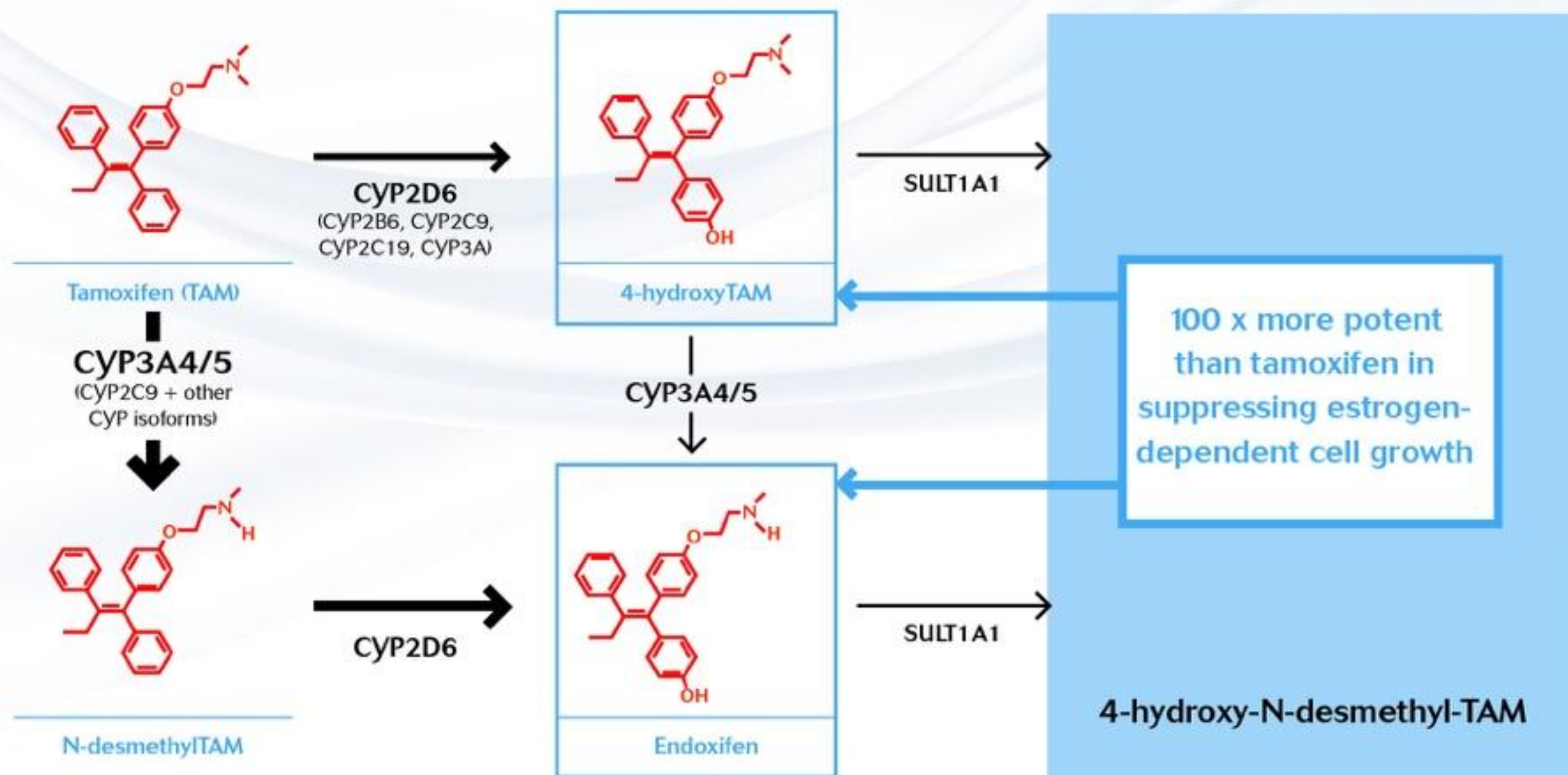
- › Einnahme von Soja verändert Gen-Expression in Mamma-Ca Zellen.
- › Genisteinanstieg: Anstieg der Gen-Expression in MCF-7 Mamma-Ca Zellen
- › Anstieg der FGFR2 Expression
- › FGFR2 = potentes Oncogen und Marker für eine schlechte Prognose bei Mamma-Ca

STIMULIERENDER EINFLUSS VON SOJAPROTEINISOLAT AUF BRUSTSEKRETION BEI FRAUEN VOR UND NACH DEN WECHSELJAHREN

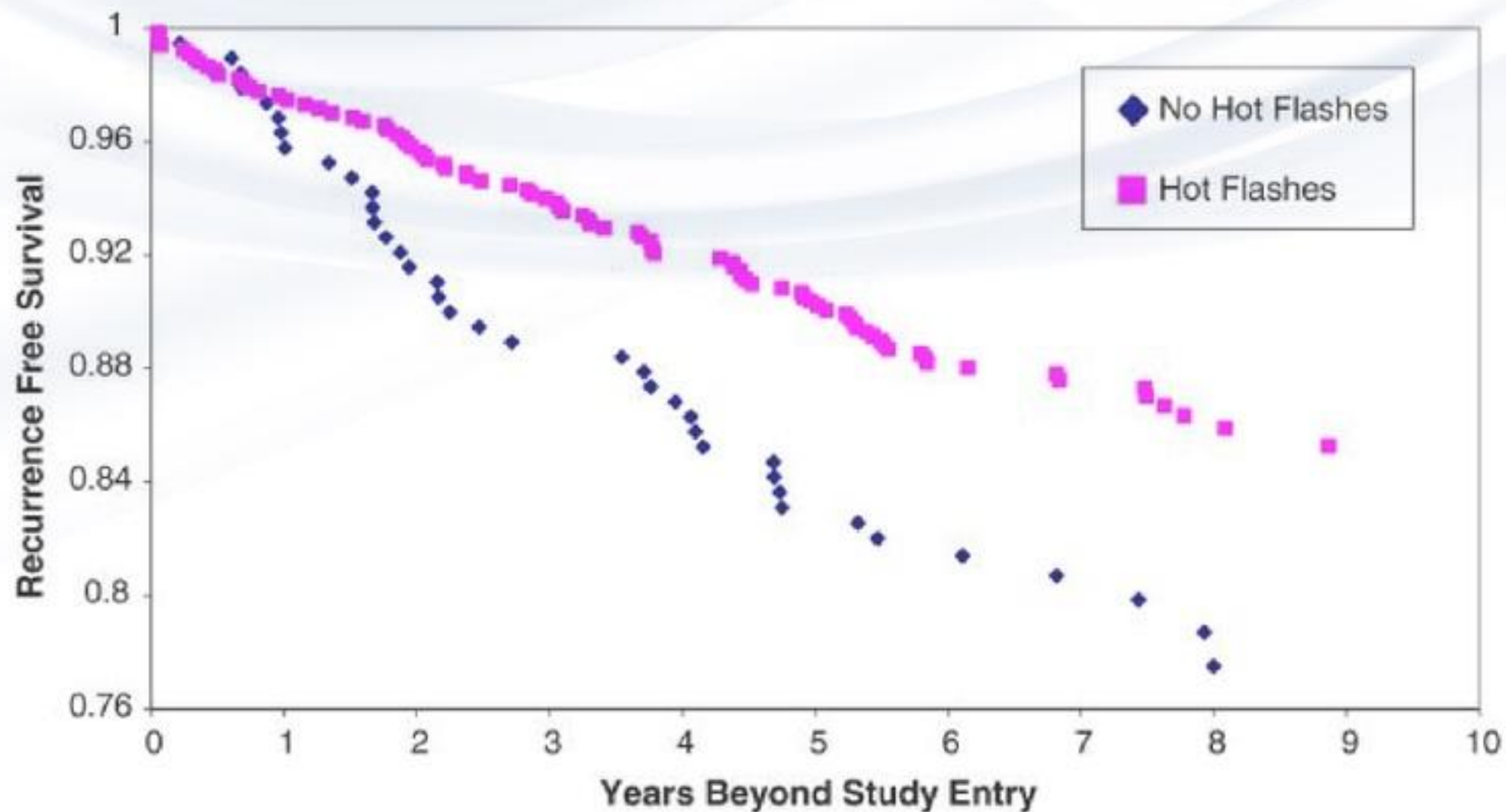
- Diese Pilotstudie zeigt, dass ein längerer Konsum von Sojaproteinisolat eine stimulierende Wirkung auf die weibliche Brust vor den Wechseljahren hat, die durch eine erhöhte Brustflüssigkeitssekretion, dem Auftreten von hyperplastischen Epithelzellen und höheren Werten an Plasma-Estradiol charakterisiert ist.
- Diese Ergebnisse deuten auf einen östrogenen Stimulus von den Isoflavonen Genistein und Daidzein hin, die in Sojaproteinisolat enthalten sind.

AUSWIRKUNG DER PHYTOÖTROGENE GENISTEIN UND DAIDZEIN IN SOJA AUF DAS BRUSTKREBSWACHSTUM

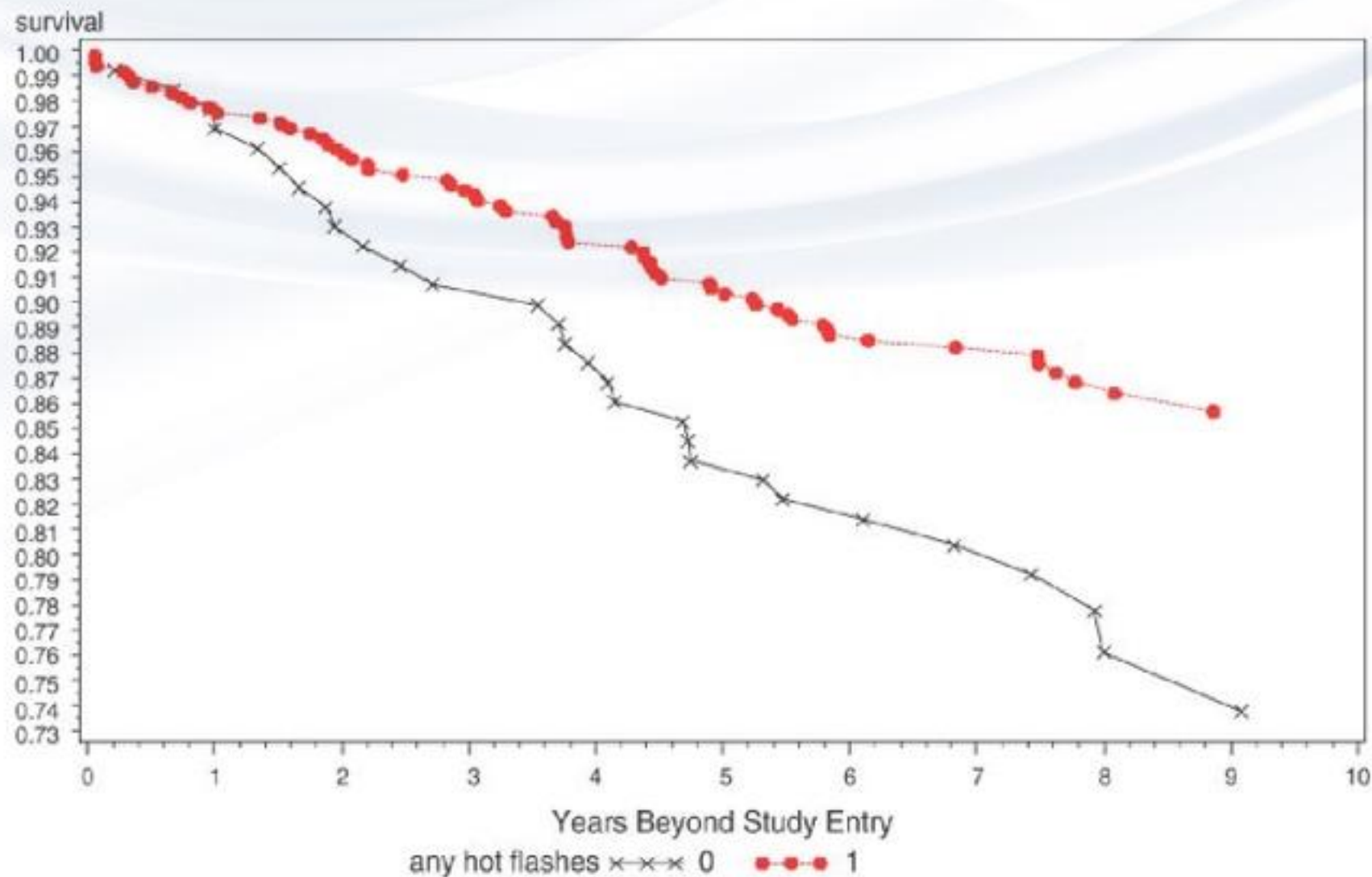
- **ZIEL:** Bestimmung, ob Genistein und Daidzein, die Hauptphytoöstrogene in Soja, das Brustkrebswachstum stimulieren.
- **DATENSYNTHESE:** Systematische Suche durch hauptsächlich englischsprachige Literatur in MEDLINE (1966-Januar 2001), EMBASE (1982-Januar 2001) und CURRENT CONTENTS (1998-Januar 2001).
- **DATENQUELLEN:** Ergebniss: Genistein und Daidzein selbst in niedriger Konzentration stimulieren das Wachstum eines Brusttumors, sowohl in In-vitro als auch in In-vivo Tierstudien, und wirken der Antitumorwirkung von Tamoxifen in-Vitro entgegen. In hohen Konzentrationen hemmt Genistein das Tumorwachstum und verstärkte die Wirkung von Tamoxifen in-vitro.
- **FAZIT:** Genistein und Daidzein können das Wachstum eines vorhandenen Brusttumors stimulieren und der Wirkung von Tamoxifen entgegen wirken. Frauen mit und nach Mammakarzinom sollten diese Risiken kennen, wenn sie Sojaprodukte zu sich nehmen.



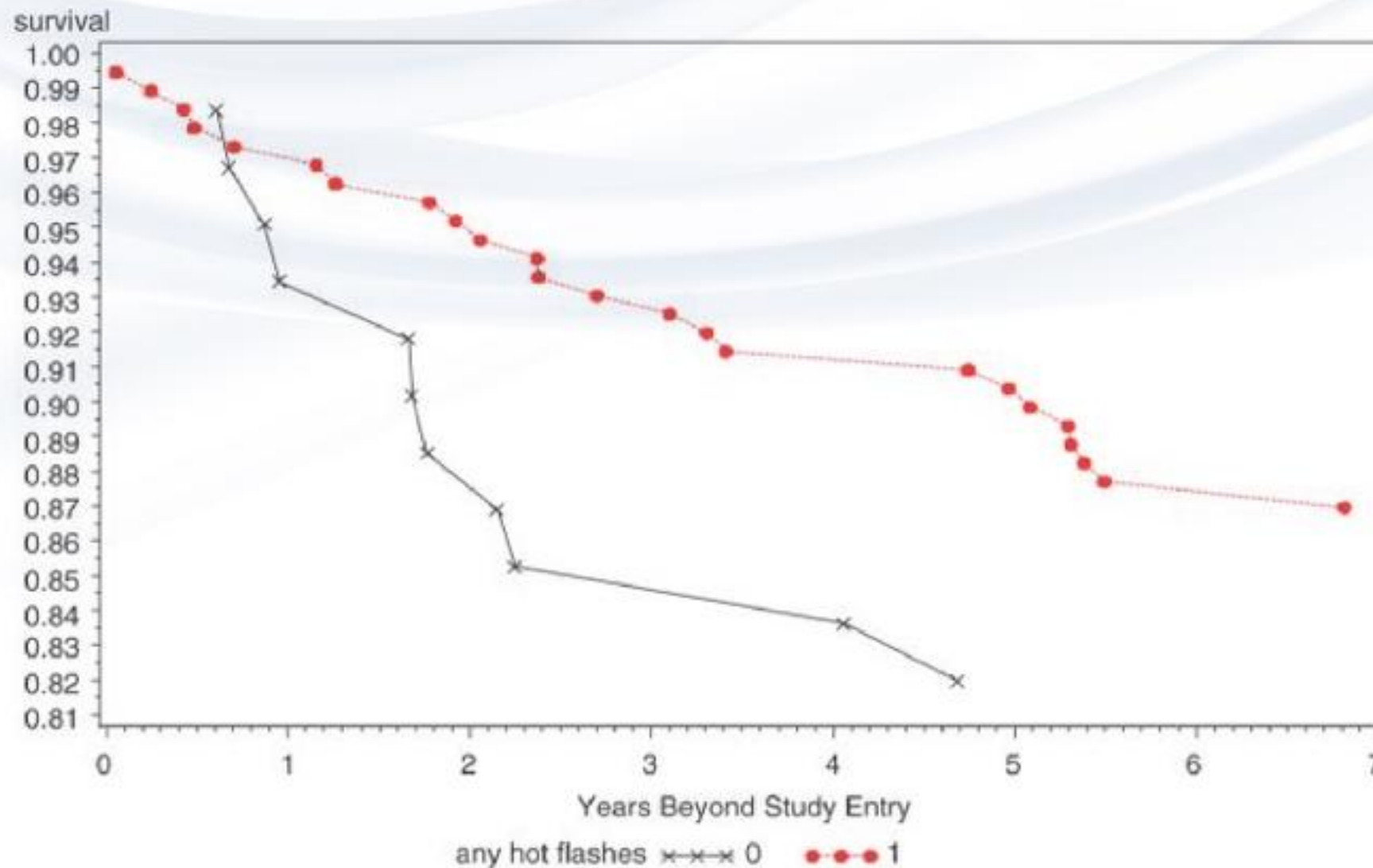
REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON BERICHTETEN HITZEWALLUNGEN BEI ALLEN TAMOXIFENANWENDERINNEN



REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON HITZEWALLUNGEN BEI TAMOXIFENANWENDERINNEN, ALTER <50 JAHRE



REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON HITZEWALLUNGEN IN TAMOXIFEN, ALTER ≥ 50 JAHRE

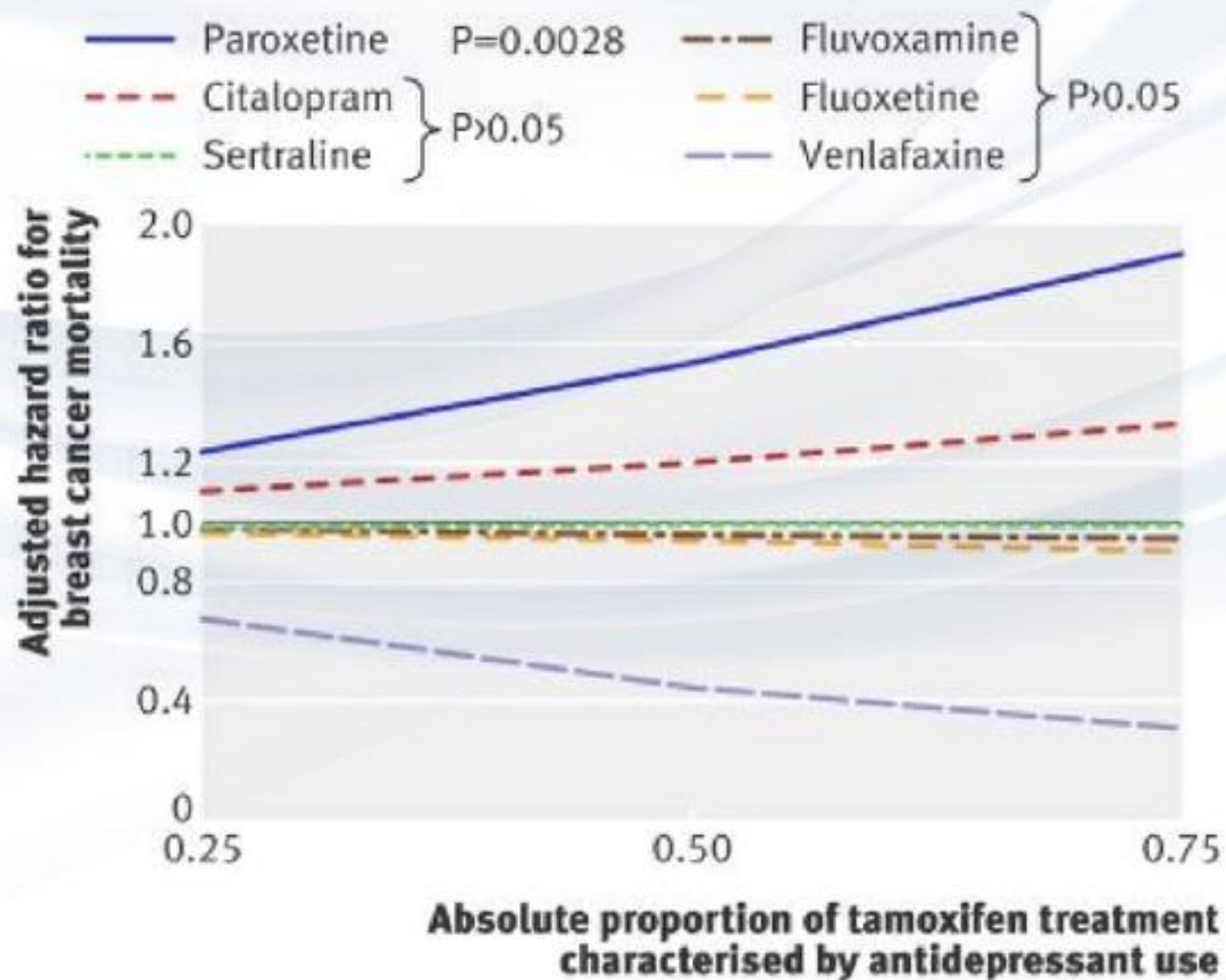


SOLLTEN CYP2D6-HEMMER IN VERBINDUNG MIT TAMOXIFEN VERABREICHT WERDEN?

Eine Review von Publikationen im Hinblick auf die Wirkung von selektiven Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmern(SSRI) auf die Pharmakokinetik und/oder die Wirkung auf Tamoxifen kam zu dem Ergebnis, dass die gleichzeitige Einnahme starker CYP2D6-Hemmer, insbesondere Paroxetin und möglicherweise auch anderen, bei Patienten vermieden werden sollen, die eine Tamoxifen-Therapie erhalten.

SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND BREAST CANCER MORTALITY IN WOMEN RECEIVING TAMOXIFEN: A POPULATION BASED COHORT STUDY

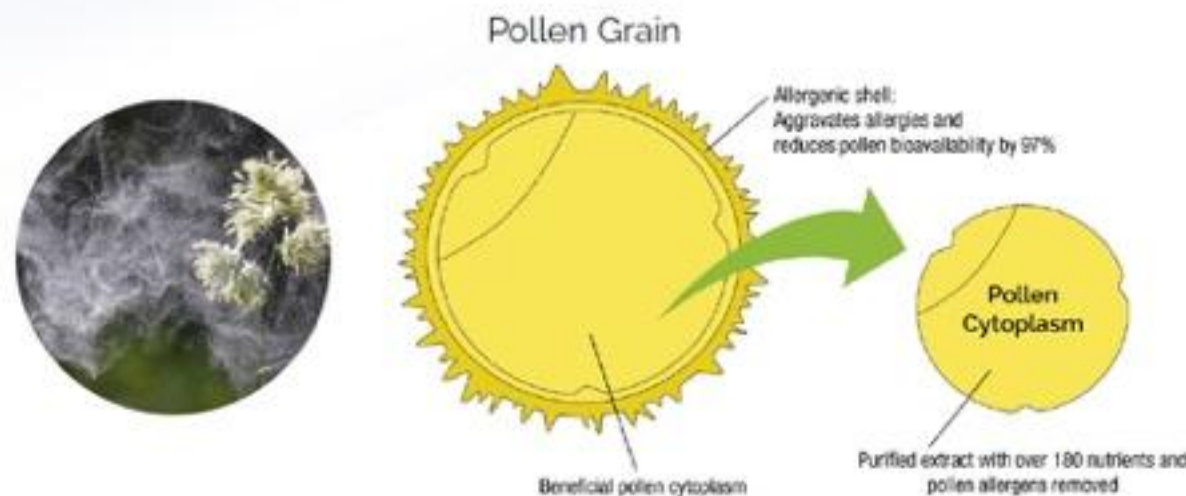
- Die Einnahme von Paroxetin,während einer Tamoxifenbehandlung ist mit einem erhöhten Risiko verbunden an einem Mammakarzinom zu versterben und steht in Relation mit der Dauer der kombinierten Einnahme.
- Die Autoren kommen zu dem Schluss,dass bei 41% der Tamoxifentherapie (Mittelwert der Studie) es nach 5 Jahren bei jeder 20ten so behandelten Patientin zu einem zusätzlichen Mammakarzinomtod kommt.



Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Brustkrebssterblichkeit bei Frauen, die Tamoxifen erhalten: eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie

EINE NEUE ALTERNATIVE BEHANDLUNG FÜR PATIENTINNEN MIT VASOMOTORISCHEN SYMPTOMEN

- › Nahrungsergänzung (nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung einer Krankheit gedacht)
- › Der Wirkstoff ist ein schwedisches Pollenextrakt PI 82/GC Fem (Dactylis glomerata, Zea mays, Pinus silvestris, und Secale cereal), wobei die Pollenallergene entfernt werden. ¹
- › Die Wirksamkeit bei Hitzewallungen wurde zufällig entdeckt – das Extrakt wurde zur Verbesserung des Energieniveaus bei älteren Männern und Frauen getestet; Patientinnen in den Wechseljahren berichteten, dass das Extrakt Hitzewallungen minimierte oder eliminierte. ²
- › Hergestellt in Schweden, wo das Produkt von der schwedischen MPA (schwedisches Äquivalent zur FDA) zugelassen ist ²
- › Zuerst 1995 in Schweden hergestellt, aktuell in über 15 Ländern verfügbar (wie Femal / Serelys / Haxvana) ²
- › Nicht hormonell und wirkt nicht durch östrogene oder phytoöstrogene Mechanismen ¹
- › Wirkungsmechanismus, kein Einfluss auf das thermoregulatorische System des ZNS (möglicherweise schwacher serotonerger Effekt) ¹



1. Hellström, A.C., und J. Muntzing. „Das Pollen-Extrakt (Relizen) – eine nichtöstrogene Alternative zu Hormontherapie bei Frauen mit Wechseljahrsymptomen.“ *Menopause* 2012; 19(7): 825-829.
2. Daten gespeichert, JDS Therapeutics.

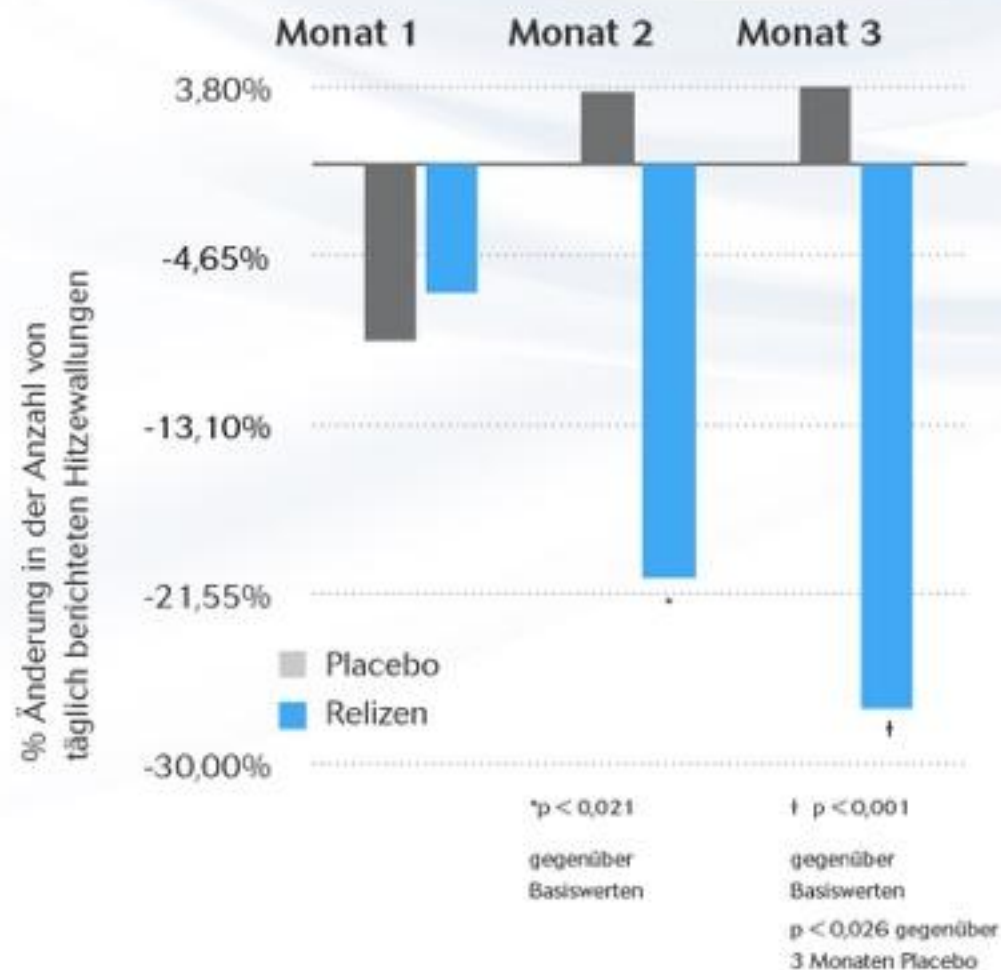
BIENEN - POLLEN VERSUS POLLEN-EXTRAKT

Bienen-Blütenstaub	Blütenstaubextrakt
Nur ungefähr 3% der Bienen-Blütenpollen können durch Magenäure geöffnet werden	Enthält fast 100% aller wesentlichen Substanzen.
Biologische Verfügbarkeit 3%	Biologische Verfügbarkeit 100%
Das Protein auf dem Blütenstaubkorn ist ein potentieller Allergieträger.	Keine Allergene, da Pollenhülle und Proteine entfernt werden. Kann sogar von Frauen mit Heuschnupfen eingenommen werden!
Es ist unklar, von welchen Blüten der Bienenblütenstaub stammt.	Möglichkeit, die Blüten nach ihrer therapeutischen Wirkung auszuwählen

„POLLENEXTRAKT, REDUZIERT HITZEWALLUNGEN UND VERBESSERT DIE LEBENSQUALITÄT DER FRAUEN IN DEN WECHSELJAHREN“

- **Studientyp:** randomisierte, doppelblind, placebokontrollierte Studie
- **Struktur:**
 - 64 Frauen in den Wechseljahren nahmen 3 Monate lang täglich zwei Tabletten des Produkts (320mg) oder ein Placebo; 54 Frauen führten die Studie vollständig durch.
 - Die Patientinnen bewerteten 16 Symptome auf der Menopause-Bewertungsskala bei Studienbesuchen (Tage 0, 30, 60, 90).
 - Die Teilnehmerinnen erfassten die Symptome in einem Tagebuch und bewerteten den Schweregrad jedes Symptoms.
 - 3 Monate offene Verlängerung, wobei allen Patientinnen angeboten wurde, das Produkt täglich zu nehmen; alle Frauen (26 Frauen) entschieden sich zur Teilnahme.
- Häufigkeit von Hitzewallungen, Qualität von Indikatoren für die Lebensqualität basierend auf der Menopause-Bewertungsskala (MRS).

REDUZIERT POLLENEXTRAKT VASOMOTORISCHE SYMPTOME IM VERGLEICH ZU PLACEBO?



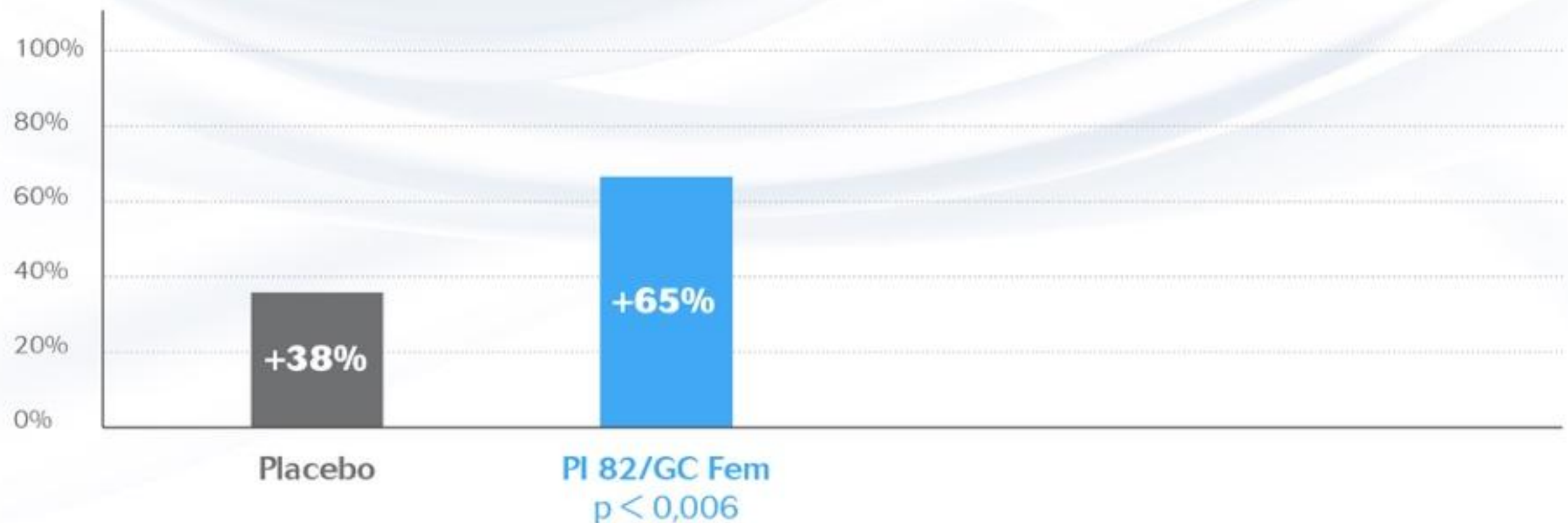
- > Verglichen mit der Placebogruppe nahmen Patientinnen in der Pollenextrakt-Gruppe eine 30,8% größere Abnahme in der Anzahl an Hitzewallungen nach drei Behandlungsmonaten wahr ($p < 0,026$).
- > Patientinnen in der Pollenextraktgruppe nahmen statistisch eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Basis mit 2 Monaten ($p < 0,021$) und eine weitere Reduktion mit 3 Monaten ($p < 0,001$) wahr.
- > Anhand der Wechseljahr-Bewertungsskala (MRS), einer anderen Methode zur Bewertung von Hitzewallungen, berichteten Frauen, die das Pollenextrakt nahmen, eine Reduzierung der Hitzewallungen, die im Vergleich zum Placebo in Monat 2 höher war ($p < 0,027$).

Klinische Wirksamkeit von Relizen

Winther, K., Rein, E. und C. Hedman. „[Relizen], ein pflanzliches Arzneimittel, hergestellt aus Pollenextrakt, reduziert Hitzewallungen und verbessert die Lebensqualität bei Frauen in den Wechseljahren: eine randomisierte, placebokontrollierte, parallele Studie“ Climacteric 2005; 8: 162-170.

SYMPTOME IM VERGLEICH ZU PLACEBO?

Ansprechen der Patientinnen auf die Behandlung



65% der Frauen, die das Pollenextrakt einnahmen, berichteten von einer Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen, verglichen mit 38% in der Placebogruppe.

Winther, K., Rein, E. und C. Hedman. „[Relizen], ein pflanzliches Arzneimittel, hergestellt aus Pollenextrakt, reduziert Hitzewallungen und verbessert die Lebensqualität bei Frauen in den Wechseljahren: eine randomisierte, placebokontrollierte, parallele Studie“ Climacteric 2005; 8: 162-170.

WIRKSAMKEIT ERWIESEN!

Ergebnisse, VAS-Skala



Nach Behandlung von drei Monaten signifikante Senkung aller Symptome in der **Pollenextrakt (PI 82/GC FEM)** Gruppe

KEINE ÖSTROGENE WIRKUNG

- › Eine In-vivo-Untersuchung der uterotrophen Stimulierung des Produktes bei unreifen weiblichen Ratten zeigte keinen östrogene Wirkung.
- › Der Wirkstoff zeigte keine Gewichtserhöhung der Uteri bei juvenilen weiblichen Ratten nach wiederholter oraler Verabreichung, auch nicht bei Dosierungen, die das Fünffache der Tagesdosis betrugen.



Pollenextrakt (PI 82/GC Fem) kein Östrogen Stimulus

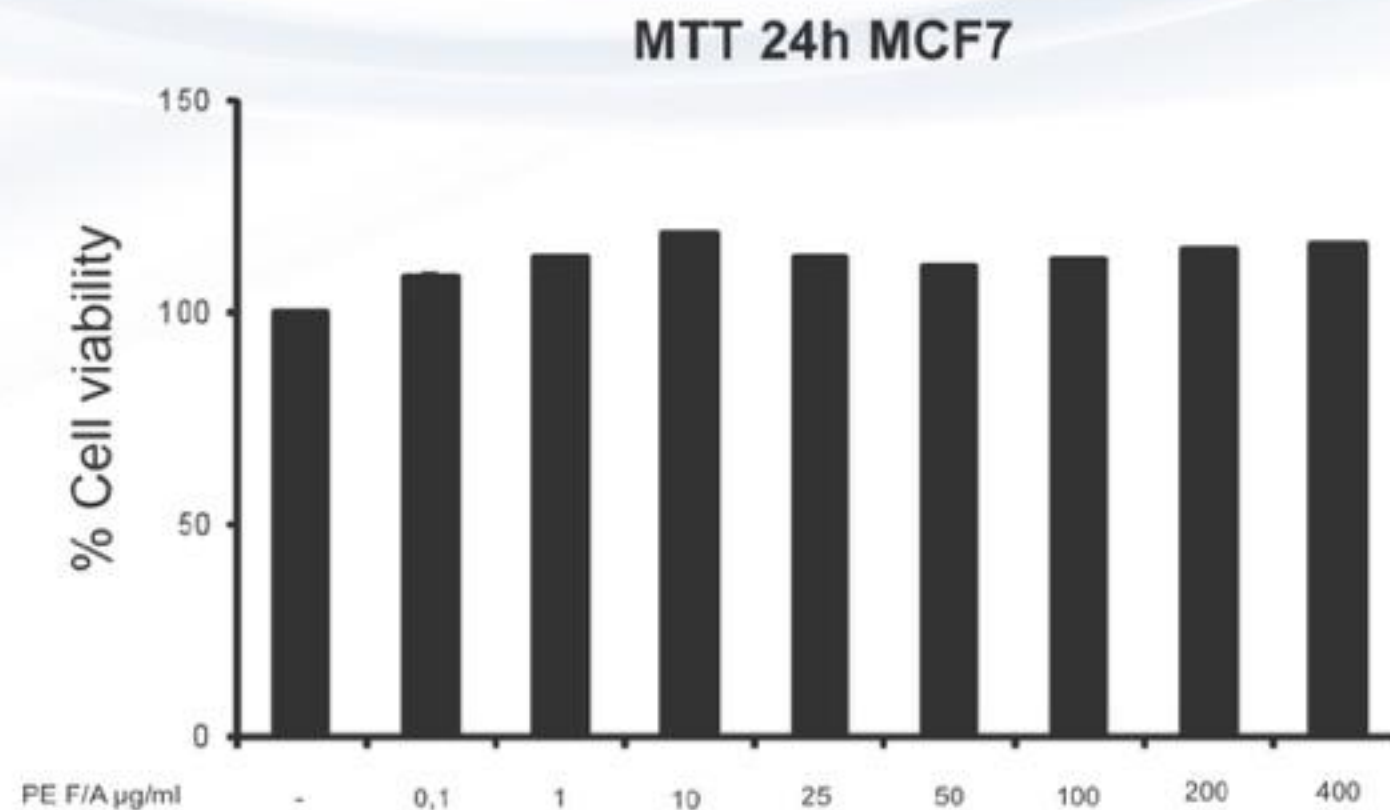
KEINE ÖSTROGENE WIRKUNG

Behandlung	N	Vor Beginn der Behandlung	Nach einer Behandlung von 3 Monaten	Mittlere individuelle Änderung von FSH
Placebo	28	75 ± 34 IU/L	80 ± 33 IU/L	+ 4,5 ± 19,9 IU/L
Pollenextrakt	26	65 ± 48 IU/L	61 ± 50 IU/L	+ 3,3 ± 30,3 IU/L

PI 82/GC Fem hat keine östrogene Wirkung!
senkt nicht den erhöhten FSH-Level

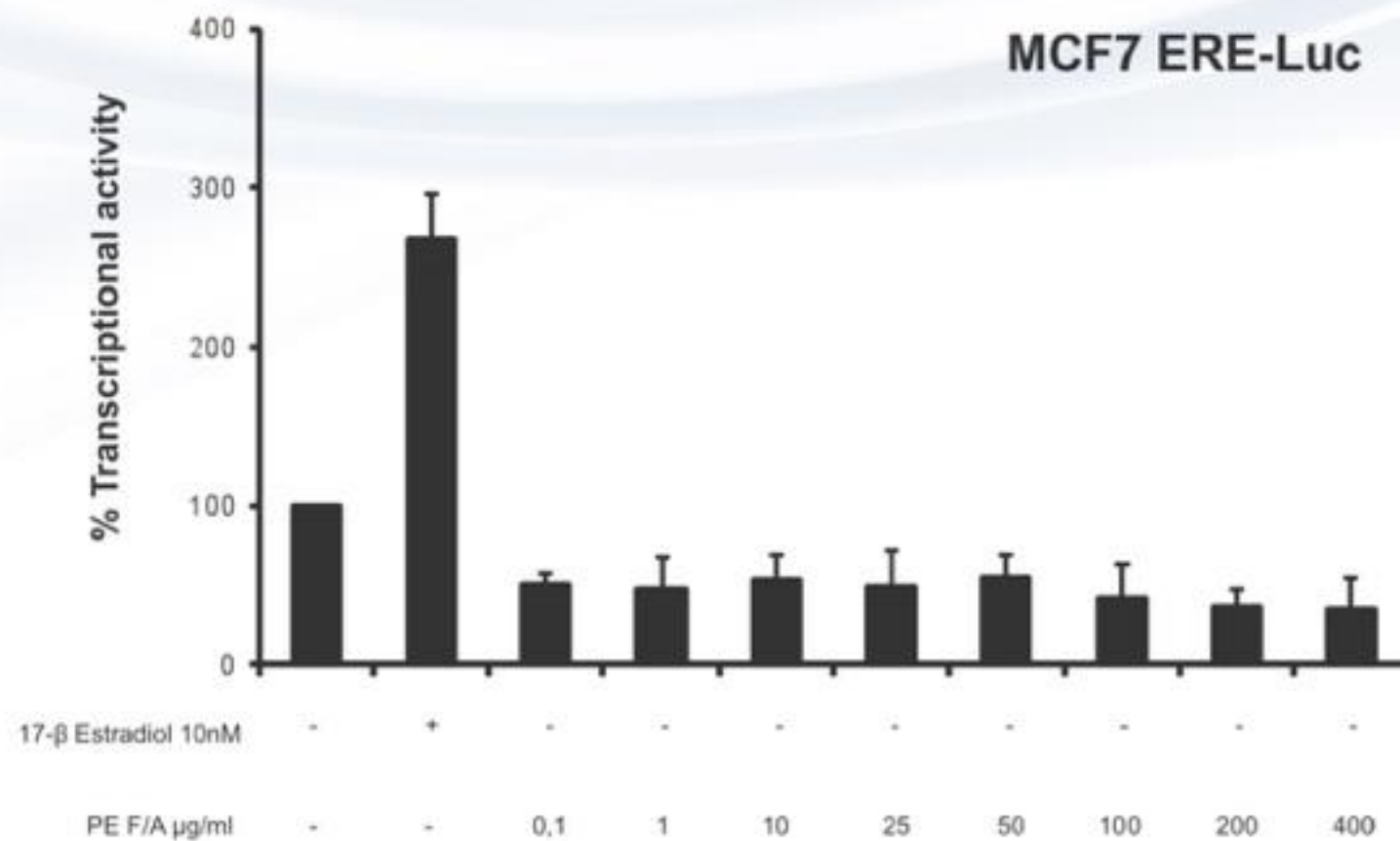
KEIN EINFLUSS AUF DIE PROFILIERATION VON KREBSZELLEN (MUNOZ, 2012)

Eine E-Screen In-vitro-Untersuchung wurde mit MCF-7-Zellen durchgeführt, einer menschlichen Brustkrebszelllinie, die endogene Östrogenrezeptoren widerspiegeln.



KEINE BEEINFLUSSUNG DER OESTROGEN-REZEPTOREN (MUNOZ, 2012)

Im Vergleich zu 17-Beta-Estradiol stimulierte das Produkt die Vermehrung von MCF-7-Brusttumorzellen nicht.



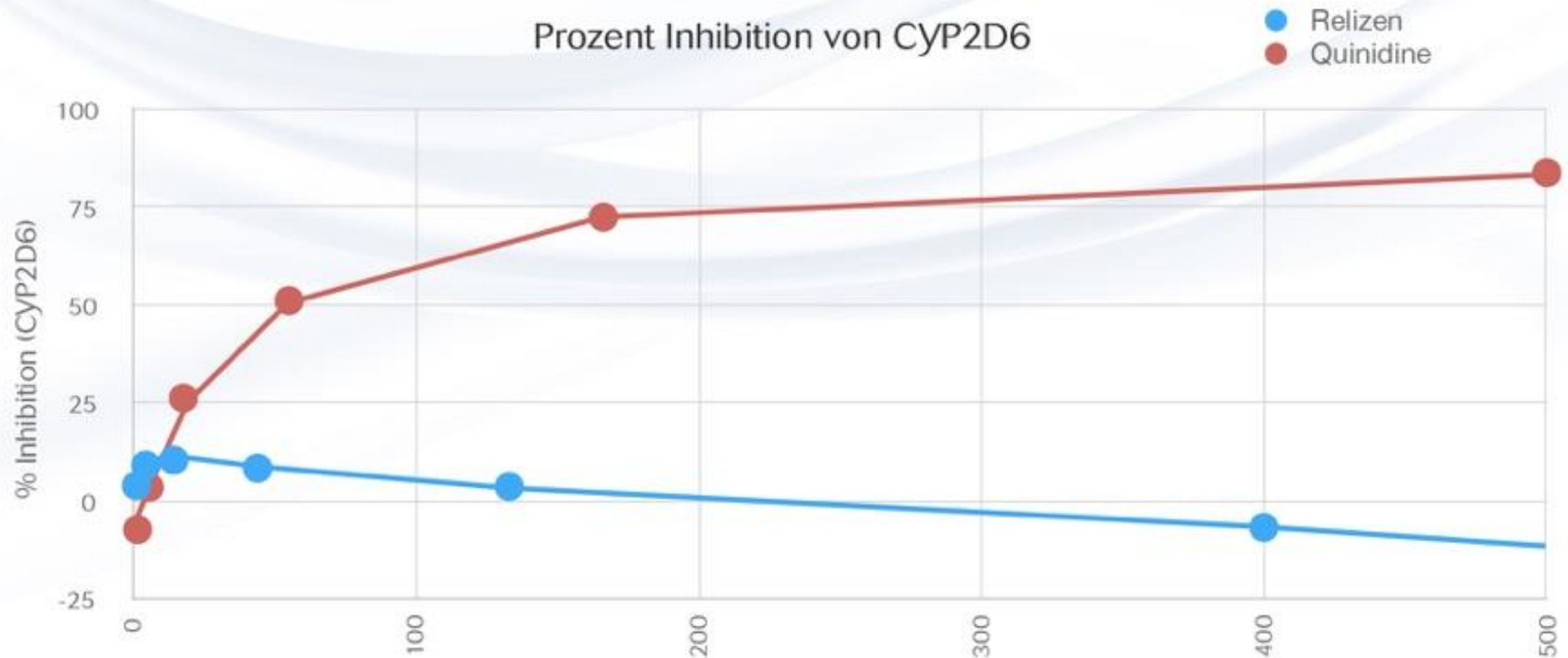
KEINE HEMMUNG DES TAMOXIFEN-METABOLISMUS

- › Eine in einer In-vitro Studie analysierte Hemmung des CYP2D6-Systems in menschlichen Lebermikrosomen mit hohen Dosierungen des Pollenextrakt-Wirkstoffs
- › Es wies eine geringe bis gar keine Hemmung des CYP2D6-Systems auf, auch bei einer Konzentration, die das Fünffache der vorgeschlagenen Tagesdosis betrug.



hemmt nicht den Metabolismus von Tamoxifen in menschlichen, aggregierten CYP2D6-Lebermikrosomen.

PI 82/GC FEM HEMMT NICHT DAS CYP-ENZYMSYSTEM



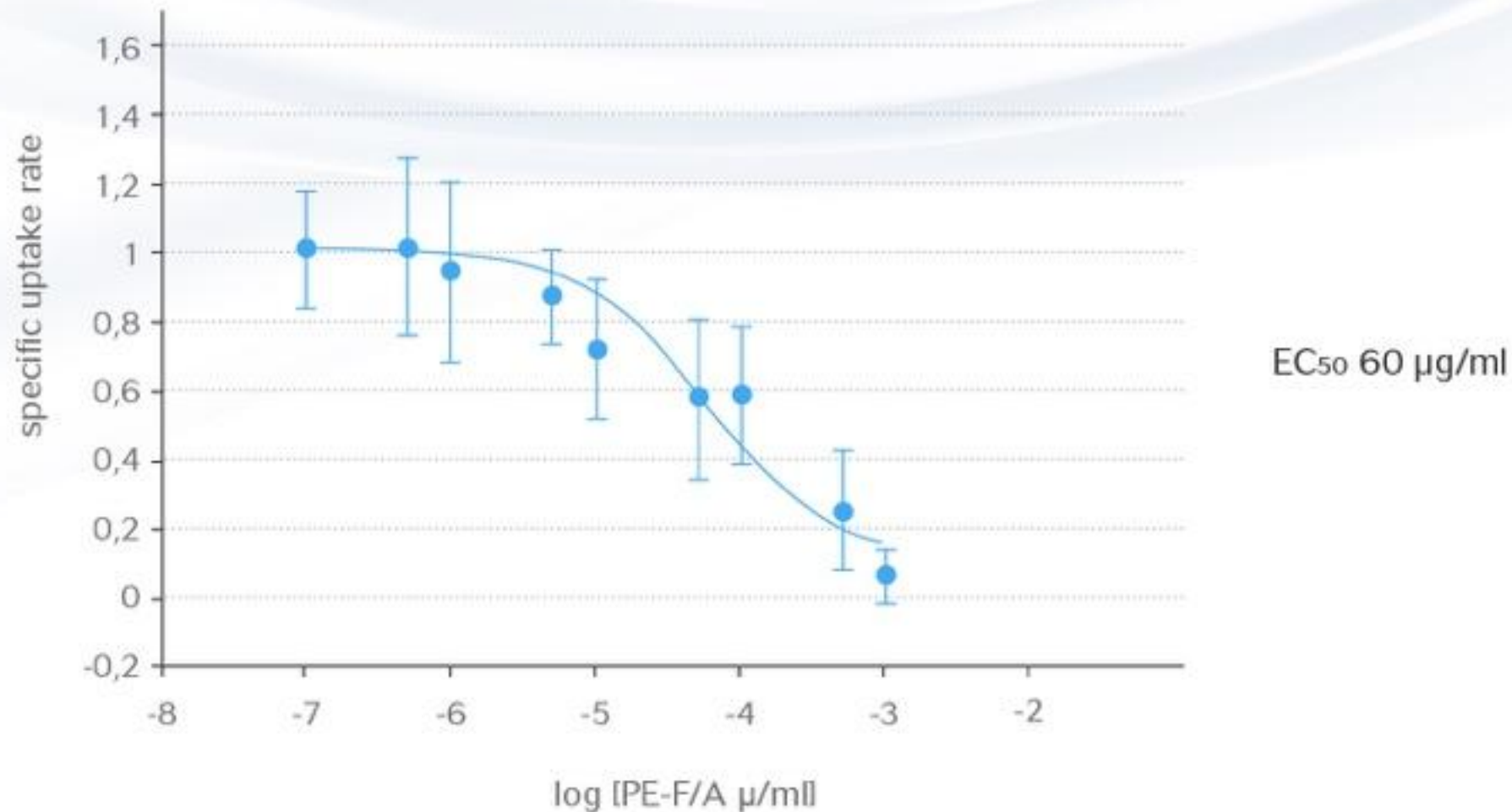
Konzentration (µg/mL) für Relizen Konzentration (nM) für Chinidin (Log10-Skala)

WIE WIRKT DAS POLLENEXTRAKT ?

- Es hat eine erhöhte Wirkung auf serotonergische Nervenzellen, die Schlaf, Körpertemperatur, Stimmung und mehr kontrollieren?
- Es entlastet die Symptome des zentralen Nervensystems.
- ▶ Es ähnelt Paroxetin und anderen SSRIs, die bei Wechseljahresbeschwerden wirken.

HEMMT BEI RATTEN DAS SEROTONIN RE-UPTAKE IN DER CORTICO-SYNAPTOSOMEN REGION

Concentration-response curve PE-F/A Serotonin uptake



SICHERHEIT DES PRODUKTES

In klinischen und In-vitro-Studien mit dem Produkt...

- In mehreren doppelblind, placebokontrollierten Studien waren die unerwünschten Ereignisse gering und mit denen von Placebo vergleichbar.^{1,2}

In der Praxis über mehrere Anwendungsjahre...

- Das Produkt wurde von über 1 Million Frauen in Europa verwendet, wo es seit über 15 Jahren verfügbar ist.³
- Führendes nichthormonelles Wechseljahrprodukt in Frankreich³
- Keine gemeldeten Vorkommnisse einer allergischen Reaktion³

1. Winther K, Rein E, Hedman C. [Relizen], ein pflanzliches Mittel, hergestellt aus Pollenextrakt, reduziert Hitzewallungen und verbessert die Lebensqualität bei Frauen in den Wechseljahren: eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelstudie. Climacteric. 2005;8:162-170.

2. Gerhardsen G., et al. Die Wirkung von [Relizen] bei Frauen mit prämenstruellem Syndrom: eine randomisierte, doppelt verblindete, in Parallelgruppen durchgeführte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Adv Ther. 2008;25(6):595-607.

3. Daten gespeichert, JDS Therapeutics.



ZUSAMMENFASSUNG

- **FEMALEN[®]** hoher nachgewiesener therapeutischer Effekt bei Hitzewallungen und sehr gute Verträglichkeit
- **FEMALEN[®]** enthält keine aktiven Phytoöstrogene
- **FEMALEN[®]** hat keine östrogene Wirkung, sowohl bei Tieren als auch beim Menschen
- **FEMALEN[®]** zeigt einen stimulierenden, SSRI-ähnlichen Effekt auf hypothalamische serotonergische Nervenzellen, die Schlaf, Körpertemperatur und mehr regulieren.