

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 22 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 18. Mai 2009

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de/Praxis/Verordnungen

■ Tibolon und Brustkrebsrisiko



Foto: iStockphoto.com

Für Tibolon wurde auf Grund seines komplexen Wirkungsmechanismus postuliert, dass es als Mittel zur Hormonersatztherapie mit geringeren Risiken als herkömmliche Hormonpräparate assoziiert sei. Zum Brustkrebsrisiko unter Tibolon-Therapie existieren widersprüchliche Ergebnisse, die auch teilweise dazu geführt haben, dass Tibolon – trotz Kontraindikation für diese Patientengruppe - bei Patienten mit Brustkrebs und postmenopausalen Symptomen in der Annahme angewendet wurde, dass das Rezidiv-Risiko hier geringer sei als bei Gabe von (ebenfalls kontraindizierten) Östrogenen oder Östrogen/Gestagen-Kombinationen. Die vor kurzem veröffentlichten Ergebnisse der LIBERATE-Studie zeigen, dass das Rezidiv-Risiko hier auch unter Tibolon-Therapie erhöht ist. Die Verordnungen von Tibolon sind nach den Ergebnissen der WHI-Studie zurückgegangen. Trotzdem wurden im Jahr 2008 von Tibolon noch gut eine Million DDDs in Bayern verordnet.

In diesem Arzneimittel im Blickpunkt möchten wir Ihnen sowohl die Ergebnisse der LIBERATE-Studie als auch die Ergebnisse von einigen veröffentlichten epidemiologischen Studien zu Tibolon vorstellen. Außerdem werden wir auf die LIFT-Studie eingehen, die den Einfluss von Tibolon auf Frakturen bei postmenopausalen Patientinnen untersuchte.

Pharmakologie

Tibolon ist ein 19-Nortestosteron-Derivat, das auf Grund seiner hormonellen Wirkungen zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt, eingesetzt werden kann. Zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose ist Tibolon in Deutschland nicht zugelassen. Nach oraler Gabe wird Tibolon schnell metabolisiert. Dabei entstehen drei unterschiedliche Metaboliten, die zu den Wirkungen von Tibolon beitragen sollen. Zwei dieser Metaboliten (3 α -OH-Tibolon und 3 β -OH-Tibolon) zeigen östrogenartige Aktivitäten, während der dritte Metabolit (Δ 4-Isomer) gestagen- und androgenartige Wirkungen zeigt [1]. Auf Basis von In-vitro-Studien wird angenommen, dass Tibolon durch lokale Metabolisierungsunterschiede selektive Wirkungen auf bestimmte Gewebsarten auswirken soll und damit auch mit einem geringeren Brustkrebsrisiko verbunden sein soll. Diese Annahme muss jedoch durch entsprechende klinische Studien bestätigt werden.

LIBERATE-Studie – Einfluss von Tibolon auf das Risiko von Brustkrebsrezidiven [2]

Die LIBERATE-Studie untersuchte die Sicherheit der Anwendung von Tibolon bei Frauen mit operativ behandeltem Mammakarzinom ohne Fernmetastasen ($T_{1-3}N_{0-2}M_0$) und mit Wechseljahresbeschwerden. 3.148 Patientinnen mit mittlerem Alter von 52,7 Jahren erhielten randomisiert über eine mittlere Zeitdauer von 3,1 Jahren entweder einmal täglich 2,5 mg Tibolon oder Placebo. Bei Einschluss in die Studie nahmen 67% der Frauen gleichzeitig das Antiöstrogen Tamoxifen und 6,5% der Frauen Aromatasehemmer ein. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von Brustkrebsrezidiven. Die Studie wurde wegen des vermehrten Auftretens von Brustkrebsrezidiven unter Tibolon-Therapie vorzeitig abgebrochen.

Unter Tibolon trat bei 237 (15,2%) von 1.556 Frauen ein Rezidiv auf, während im Placebo-Arm 165 (10,7%) von 1.542 Frauen ein Rezidiv erlitten (Hazard Ratio 1,40; 95%-Konfidenzintervall [CI] 1,14-1,70; $p=0,001$), der Unterschied war statistisch signifikant. Der sekundäre Endpunkt der Gesamtmortalität war unter Tibolon-Therapie zumindest numerisch erhöht (72 vs. 63 Patienten). Tibolon führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant höheren Abnahme der Wechseljahresbeschwerden. Ebenso nahm die Knochendichte im Vergleich zu Placebo signifikant zu.

Das Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs war in der Gruppe der Frauen mit negativem Östrogen-Rezeptor-Status im Vergleich zu Placebo nicht signifikant erhöht (HR 1,15 95% CI 0,73-1,80; $p=0,058$), dagegen war das Risiko bei Patientinnen mit positivem Östrogen-Rezeptor-Status im Vergleich zur Placebo signifikant erhöht (HR 1,40; 95% CI 1,14-1,70; $p=0,001$). Dies scheint darauf hinzuweisen, dass Tibolon östrogenartig wirkt, obwohl nach einigen präklinischen und klinischen Studien postuliert worden war, dass Tibolon am Brustgewebe keine ausgeprägten östrogenartigen Effekte entfaltet. Ebenso war das Rezidiv-Risiko bei Patientinnen unter Aromatase-Hemmer-Therapie höher (HR 2,42; 95% CI 1,01 – 5,79; $p=0,047$) als bei Patientinnen, die Tamoxifen erhielten (HR 1,25; 95% CI 0,98 – 1,59; $p=0,076$). Dieses Phänomen ließe sich damit erklären, dass Tibolon östrogenartig auf okkulte Brustkrebsmetastasen wirkt. Ein solcher östrogenartiger Effekt würde bei Patienten unter Aromatase-Hemmer-Therapie stärker zum Tragen kommen als unter Tamoxifen, da die Wirkung von Tibolon-Metaboliten auf Östrogen-Rezeptoren durch den Östrogen-Rezeptor-Antagonisten Tamoxifen aufgehoben würde, während Aromatase-Hemmer nicht mit einer solchen Wirkung von Tibolon-Metaboliten interferieren würden.

Tibolon erhöhte in der LIBERATE-Studie bei Patientinnen mit operativ behandeltem Mamma-Karzinom das Risiko des Auftretens von Brustkrebs-Rezidiven. Damit beinhaltet eine Therapie mit Tibolon bei Patientinnen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte die gleichen Risiken wie eine konventionelle Hormontherapie. Daneben wurden zwar positive Effekte auf die Knochendichte und eine Verminderung des Auftretens von Klimakteriums-Symptomen festgestellt. Positive Effekte auf die Knochendichte lassen sich jedoch mit weniger risikobehafteten Präparaten zur Osteoporose-Prophylaxe erreichen. Zur Therapie der menopausalen Symptome sollten nicht-hormonale Alternativen erwogen werden.

Die LIBERATE-Studie untersuchte Patientinnen mit hohem Brustkrebs-, bzw. Rezidivrisiko. Wie stark das Risiko einer Tibolon-Einnahme bei Patientinnen mit geringerem Brustkrebs-Risiko ist, lässt sich daher nicht klar beziffern. Nach Veröffentlichung dieser Studie wird nun von einigen Autoren angenommen, dass Tibolon auf Brustkrebsgewebe östrogenartige Effekt ausübt, während es auf normales Brustgewebe keine östrogenartigen Effekt haben soll [3]. Diese Postulate sind jedoch nicht klar durch randomisierte kontrollierte Studien mit ausreichender Fallzahl belegt. Ob das pharmakologische Profil von Tibolon tatsächlich auch zu pharmakodynamisch so unterschiedlichen Effekten führt, dass es im Gegensatz zu anderen Hormonpräparaten mit einem geringerem Brustkrebsrisiko verbunden ist, bleibt weiterhin offen und muss in kontrollierten klinischen Studien geklärt werden. Nachdem die LIBERATE-Studie gezeigt hat, dass dies zumindest bei Patientinnen mit hohem Brustkrebsrisiko nicht der Fall ist, obwohl vorher Gegenteiliges angenommen wurde, scheint auch bei Patientinnen mit geringerem Brustkrebsrisiko eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung angebracht [4].

LIFT-Studie –

Einfluss von Tibolon auf vertebrale Frakturen bei postmenopausalen Patientinnen [5]

Die Lift-Studie war eine randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss der Einnahme von Tibolon auf die Reduktion vertebraler Frakturen bei Frauen mit Osteoporose überprüfte. Die Studie war ursprünglich als 3-jährige Studie zur Erfassung der Frakturedpunkte und mit einer weiteren 2-jährigen Verlängerung zur Evaluation der sekundären Endpunkte der Häufigkeit koronarer Herzkrankheit und des Risikos für das Auftreten von Brustkrebs und Endometrium-Karzinom geplant. 4.538 Patientinnen mit mittlerem Alter von 68 ± 5 Jahren enthielten entweder 1,25 mg Tibolon oder Placebo einmal täglich zusätzlich zu einer Begleitmedikation aus Calcium und Vitamin D über einen Zeitraum von 34 Monaten. Die Studie wurde wegen des vermehrten Auftretens von Schlaganfällen in der Tibolon-Gruppe vorzeitig abgebrochen.

Der primäre Endpunkt, das Risiko des Auftretens einer vertebralen Fraktur, wurde in der Tibolon-Gruppe signifikant im Vergleich zu Placebo verringert (Tibolon: 70 Ereignisse, 10,9 Ereignisse/1000 Patientennjahre; Placebo: 126 Ereignisse, 19,6 Ereignisse/1000 Patientennjahre, absolute Risikodifferenz -8,6; 95% CI -12,9 - -4,4, $p < 0,001$). Ebenso verringerten sich die nicht-vertebralen Frakturen unter Tibolon-Therapie signifikant (Tibolon: 122 Ereignisse, 19,5 Ereignisse/1000 Patientennjahre, Placebo: 166 Ereignisse, 26,3 Ereignisse/1000 Patientennjahre, absolute Risikodifferenz -6,9; 95% CI -12,2 - -1,6; $p = 0,01$). Dagegen traten unter Tibolon-Therapie vermehrt ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle auf (Tibolon: 28 Ereignisse, 4,3 Ereignisse/1000 Patientennjahre, Placebo: 13 Ereignisse, 1,9 Ereignisse/1000 Patientennjahre, absolute Risikodifferenz -2,3; 95% CI 0,4 - 4,2; $p = 0,02$). In der Tibolon-Gruppe fand sich seltener Brustkrebs als in der Placebo-Gruppe (Tibolon: 6 Ereignisse, 0,9 Ereignisse/1000 Patientennjahre, Placebo: 19 Ereignisse, 2,8 Ereignisse/1000 Patientennjahre, absolute Risikodifferenz -1,9; 95% CI -3,4 - -0,5; $p = 0,02$). Allerdings wurden die Daten nicht über den eigentlich vorgesehenen Zeitraum von 5 Jahren erfasst und die Ereigniszahlen waren insgesamt für die Bewertung von Krebsinzidenzen sehr gering. Der Östrogen-Rezeptor-Status der betroffenen Patientinnen wurde in dieser Studie nicht erfasst.

Die LIFT-Studie konnte zeigen, dass durch Tibolon das Auftreten von Frakturen bei postmenopausalen Frauen gemindert wird. Allerdings war das Schlaganfall-Risiko unter der Therapie mit Tibolon erhöht. Daher sollten zur Behandlung der Osteoporose grundsätzlich andere Mittel bevorzugt werden, die ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Auf Basis der Daten der LIFT-Studie wird oft behauptet, dass Tibolon das Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen senken kann. Angesichts der geringeren Ereignisraten im Hinblick die Bewertung von Krebsfällen, der geringen Beobachtungsdauer von unter 3 Jahren und der Tatsache, dass diese Studie primär nicht auf einen solchen Beweis hin angelegt war, bedarf diese Annahme jedoch einer Bestätigung in adäquaten klinischen Studien. Bis zum Vorliegen solcher Studien sollte der Einsatz von Tibolon sorgfältig überdacht werden [6].

Epidemiologische Studien

Million Women Studie [7]

Diese observationelle Kohortenstudie schloss 1.084.110 Patientinnen im Alter von 50-64 Jahren aus Großbritannien ein, die zwischen 1996 und 2001 rekrutiert wurden. Die Patientinnen erhielten zusammen mit Einladungen zur Teilnahme am Mammographie-Screening Fragebögen, in denen der Menopausen-Status und der aktuelle und frühere Gebrauch von Mitteln zur Hormonersatztherapie erfragt wurde. Die Endpunktdaten der Studie wurden von 1996 bis 2001, bzw. 2002 dem NHS-Zentralregister für Krebs-Erkrankungen und Todesfälle entnommen. Die Hälfte der Patientinnen gab an, Mittel zur Hormonersatztherapie eingenommen zu haben. Es wurden 9.364 Fälle von invasivem Brustkrebs und 637 Todesfälle wegen Brustkrebs registriert. In der Gruppe der aktuellen Anwender der Ersatztherapie war das Brustkrebsrisiko signifikant erhöht (adjustiertes relatives Risiko [RR] des Auftretens von Brustkrebs 1,66; 95% CI 1,58 - 1,75; $p < 0,001$; RR für Brustkrebsbedingte Todesfälle 1,22; 95% CI 1,00 – 1,48; $p = 0,05$). Eine erhöhte Inzidenz fand sich dabei für Patientinnen, die Östrogen alleine (RR 1,30; 95% CI 1,21 – 1,40; $p < 0,0001$), Östrogen-Progestagen-Kombinationen (RR 2,00; 95% CI 1,88 – 2,12; $p < 0,0001$) und Tibolon (RR 1,45; 95% CI 1,25 – 1,68; $p < 0,0001$) einnahmen. Die Daten für Tibolon stammen von 18.186 Frauen, die tibolonhaltige Präparate einnahmen. Bei diesen traten in 184 Fällen Brustkrebs auf (In der Gruppe der Patientinnen ohne Hormonersatztherapie waren es 2.894 Fälle bei 392.757 Patientinnen). Das erhöhte Brustkrebsrisiko korrelierte mit der Dauer der Anwendung der Hormonersatztherapie: in der Gruppe der Patientinnen, die länger als 5 Jahre keine Therapie mehr erhielten, zeigte sich kein erhöhtes Risiko mehr (1.044 Fälle invasivem Brustkrebs bei 150.179 Patientinnen: RR 1,01; 95% CI 0,95 – 1,08).

Die Million Women Studie bestätigt die Daten der WHI-Studie, deren Daten auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Einnahme von Präparaten zur Hormonersatztherapie hinwies. Im Gegensatz zur WHI-Studie wurden in der Million Women Studie auch Patientinnen erfasst, die Tibolon erhielten. Trotz des postulierten geringeren Brustkrebsrisikos durch die angenommene „selektivere“ Gewebswirkung von Tibolon fand sich in dieser Studie für Patientinnen, die Tibolon einnahmen, ebenso wie für andere Hormonersatztherapien, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Brustkrebs.

Fall-Kontroll-Studie basierend auf der UK General Practice Research Database

Ein im Jahr 2008 basierend auf den Daten der „UK General Practice Research Database“ durchgeführte und vom Hersteller von Tibolon finanzierte britische Fall-Kontroll-Studie untersuchte ebenfalls das Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen im Zusammenhang mit der Einnahme verschiedener Präparate zur Hormonersatztherapie. Die ausgewählte Kohorte umschloss Patientinnen im Alter von 50-75 Jahren, die von 1998 – 2004 eingeschlossen wurden. Insgesamt 6.347 identifizierte Fälle von Brustkrebs wurden 31.516 Kontrollfällen zugeordnet und mit den Verschreibungsdaten von Präparaten zur Hormonersatztherapie verglichen. Patientinnen, bei denen Brustkrebs in einem Alter unter 50 Jahren auftrat, wurden von der Studie ausgeschlossen, die Kovariablen, nach denen das Ergebnis adjustiert wurde, umfassten Endometrium-Karzinom, Hysterektomie, Oophorektomie, Brustkrebs in der Familienanamnese, vorangehender Gebrauch von oralen Kontrazeptiva, Übergewicht, Raucherstatus und Alkoholkonsum. Von den 6.347 identifizierten Brustkrebsfällen, hatten 3.843 Patientinnen keine Präparate zur Hormonersatztherapie verwendet, 1.318 hatten Östrogen-Gestagen-Kombinationen, 570 Östrogene, 61 Tibolon und 108 Patientinnen Progestin verwendet. In der Analyse fand sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten Brustkrebs unter Einnahme von Östrogen-Gestagen-Kombinationen (adjustiertes Odds Ratio (OR) 1,33; 95% CI 1,23 – 1,44). In den kleineren Untergruppen der Patientinnen mit Östrogen- (OR 0,97; 95% CI 0,65 – 1,13), Progestin- (OR 1,05; 95% CI 0,85 – 1,30) und Tibolon-Einnahme (OR 0,86; 95% CI 0,65 – 1,13) fand sich kein signifikant erhöhtes Risiko. Allerdings beruhen die Ergebnisse zu Tibolon mit 61 Fällen auf lediglich 1% aller identifizierten Fälle und das Konfidenzintervall des adjustierten Odds Ratio ist relativ weit. Fall-Kontroll-Studien bieten oft ein hohes Potential für systematische Verzerrungen und sollten daher sehr vorsichtig bewertet werden. Im kritischen Kommentar zu dieser Studie wird daher auch angemerkt, dass die Ergebnisse sehr vorsichtig zu interpretieren sind und auf Basis dieser Studie und der nur sehr geringen Anzahl der eingeschlossenen Tibolon-Patientinnen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Tibolon-Therapie nicht klar ausgeschlossen werden kann.

Fazit:

- trotz des postulierten selektiveren Wirkmechanismus von Tibolon zeigte sich in der LIBERATE-Studie ein erhöhtes Auftreten von Brustkrebsrezidiven unter Tibolon-Therapie
- unter Tibolon trat in der LIFT-Studie zur Wirksamkeit bei postmenopausaler Osteoporose ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko auf. In Deutschland ist Tibolon in dieser Indikation nicht zugelassen
- Daten zum Risiko des Auftretens von Brustkrebs bei Patienten ohne Brustkrebs-Historie stammen überwiegend aus epidemiologischen Studien und unterliegen den entsprechenden Beschränkungen. Auf Basis der zur Zeit vorliegenden Daten kann aber nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass Tibolon ebenso wie andere Präparate zur Hormonersatz-Therapie mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Brustkrebs assoziiert ist. Daher sollte die Nutzen-Schaden-Bilanz einer Tibolon-Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Literatur:

- [1] Fachinformation Liviella, Stand März 2008.
- [2] Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009 Feb;10(2):135-46.
- [3] Speroff L. The LIBERATE tibolone trial in breast cancer survivors. *Maturitas.* 2009 Mar 25.
- [4] Goodwin PJ. Tibolone: the risk is too high. *Lancet Oncol.* 2009 Feb;10(2):103-4.
- [5] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008 Aug 14;359(7):697-708.
- [6] El-Hajj Fuleihan G. Tibolone and the promise of ideal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med.* 2008 Aug 14;359(7):753-5.
- [7] Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
- [8] Opatry L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG.* 2008 Jan;115(2):169-75.
- [9] Coomarasamy A. Commentary on 'Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer'. *BJOG.* 2008 Jan;115(2):175.