



Drug Safety Mail 2009-060 vom 25.03.2009

Eine Behandlung mit Tibolon erhöht das Risiko eines Mammakarzinom-Rezidivs

Tibolon ist ein synthetisches Steroid. Es wird nach oraler Verabreichung in drei Metabolite umgewandelt, von denen zwei östrogenartige und einer gestagen- und androgenartige Aktivitäten aufweisen. Ähnlich wie Östrogen-Gestagen-Kombinationen reduziert Tibolon klimakterische Ausfallerscheinungen und ist zugelassen zur Behandlung von Östrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt (1). Die Verordnungen von Tibolon waren in den letzten zwei Jahren rückläufig und lagen 2007 bei 6,6 Mio. DDD (2).

Im Lancet wurden kürzlich die Ergebnisse der LIBERATE-Studie (Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints) veröffentlicht (3). In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Tibolon gegenüber Placebo zur Behandlung von menopausalen Symptomen wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen bei Brustkrebspatientinnen untersucht werden. Primärer Endpunkt war die Rate an Brustkrebsrezidiven; sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, vasomotorische Symptome, Knochendichte und Lebensqualität. Die Patientinnen erhielten entweder Tibolon 2,5 mg/Tag oder Placebo. Eingeschlossen wurden 3148 postmenopausale Patientinnen, die jünger als 75 Jahre waren und in den vorangegangenen fünf Jahren an einem Mammakarzinom operativ behandelt wurden. Das Alter der Patientinnen lag im Mittel bei 52,7 Jahren und seit der Brustkrebsoperation waren im Mittel 2,1 Jahre vergangen. Bei 70 % der Patientinnen lag ein Tumorstadium IIa oder höher vor, 57,8 % waren nodal positiv. Der Östrogenrezeptor-Status war bei 70,5 % positiv, bei 20,1 % negativ und bei 9,4 % unbekannt. Bei Studieneinschluss erhielt die Mehrzahl der Patientinnen eine adjuvante Therapie (Tamoxifen 66,8 %, Aromataseinhibitoren 6,5 %, Chemotherapie 4,8 %, GnRH Analoga 4,3 %).

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,1 Jahren war bei 15,2 % der Patientinnen in der Tibolon-Gruppe und bei 10,7 % in der Placebo-Gruppe ein Ereignis im Sinne eines Rezidivs oder von Metastasen des Mammakarzinoms aufgetreten (Hazard Ratio 1,4; 95 % Konfidenzintervall 1,14–1,70). Die Studie wurde daraufhin vorzeitig abgebrochen, da es als unwahrscheinlich angesehen wurde, dass sich eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich des Rezidivrisikos von Tibolon gegenüber Placebo noch zeigen könnte. Das relative Risiko eines Rezidivs bzw. von Metastasen war unter Tibolon um 40 % höher als unter Placebo. Dabei war das relative Risiko bei den Östrogenrezeptor-positiven mit 56 % höher als bei Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen (15 %). Bei den Patientinnen, die adjuvant mit Aromataseinhibitoren behandelt wurden, war das Risiko eines Rezidivs unter Tibolon höher



als bei Therapie mit Tamoxifen (HR 2,42 [95% CI 1,01–5,79] gegenüber 1,25 [95% CI 0,98–1,59]). Die darüber hinaus untersuchten Parameter zur Sicherheit von Tibolon (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und andere Tumore) waren im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verändert. Die vasomotorischen Symptome sowie die Knochendichte konnten durch die Behandlung mit Tibolon signifikant verbessert werden.

Die Autoren der LIBERATE-Studie betonen, dass zahlreiche Patientinnen im Rahmen einer adjuvanten Behandlung mit Tamoxifen, Aromataseinhibitoren, GnRH-Analoga oder Chemotherapeutika ausgeprägte vasomotorische Symptome entwickeln. Da in dieser Situation die Standardbehandlung mit einem Östrogen allein oder einer Östrogen/Gestagen-Kombination kontraindiziert ist, wird häufiger alternativ das laut Fachinformation ebenfalls kontraindizierte Tibolon angewendet (1). Zum Einsatz entgegen der Kontraindikation hat möglicherweise die widersprüchliche Datenlage zum Brustkrebsrisiko unter Tibolon bei Frauen ohne Brustkrebs in der Vorgeschichte beigetragen.

In der Million Women Study war das Brustkrebsrisiko bei Einnahme von Tibolon gegenüber Frauen, die keine Hormonersatztherapie eingenommen haben, signifikant erhöht (relatives Risiko 1,5, Konfidenzintervall 1,25–1,68) (4). Eine Fall-Kontroll-Studie in der britischen General Practice Research Database (GPRD) zeigte kein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit Tibolon (5). Eine randomisierte placebokontrollierte Studie, die den Effekt von Tibolon auf Frakturhäufigkeit, Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen bei älteren Frauen untersucht hat, zeigte sogar ein gegenüber Placebo erniedrigtes Brustkrebsrisiko. Jedoch war das Risiko von Schlaganfällen in dieser Studie unter Tibolon deutlich erhöht (6).

Vor dem Hintergrund der LIBERATE Studie müssen beim Einsatz von Tibolon die bestehenden Kontraindikationen unbedingt beachtet werden. Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte oder einem bestehenden Verdacht auf ein Mammakarzinom darf Tibolon nicht angewendet werden. Das erhöhte Risiko von Schlaganfällen und Endometriumkarzinomen (7) sollte sowohl bei der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung als auch der Aufklärung der Patientinnen berücksichtigt werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird oder aus der AkdÄ-Internetpräsenz abrufbar ist. Es besteht auch die Möglichkeit, über www.akdae.de direkt online einen UAW-Verdachtsfall zu melden.



Literatur

1. Essex Pharma GmbH: Fachinformation "Liviella®". Stand: Juni 2008.
2. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2008. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
3. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al.: Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135-146.
4. Beral V: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
5. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S: Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 115: 169-175.
6. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al.: The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.
7. Beral V, Bull D, Reeves G: Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-1551.

Sie können sich unter <http://www.akdae.de/20> für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 030-400456-500, Telefax: 030-400456-555, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de