DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 42, S. 98; Ausgabe 12 / 2008

Tibolon-Studie bei älteren Frauen wegen häufigerer Schlaganfälle abgebrochen

Tibolon (T; Liviella®) ist ein sogenannter „Selective tissue estrogenic activity regulator" (STEAR). Es ist in einer Tagesdosis von 2,5 mg in vielen Ländern, aber nicht in den USA, für die Behandlung von Hitzewallungen in der Peri-/Post-Menopause zugelassen. T hat östrogene, androgene und gestagene Eigenschaften. Es kann den postmenopausalen Verlust an Knochenmineralien vermindern (1). Das veranlasste den Hersteller Organon, eine umfangreiche plazebokontrollierte Multicenterstudie an Frauen zwischen 60 und 85 Jahren mit dem primären Endpunkt Veränderung der Inzidenz vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen zu initiieren (2). Eine Erklärung für die Publikation dieser LIFT-Studie mit einer östrogenen Substanz bei älteren Frauen zum jetzigen Zeitpunkt könnte sein, dass die Rekrutierung hierfür bereits im Jahr 2001 begonnen hatte, ein Jahr vor Publikation der ersten WHI-Studie (3). Diese war in der Gruppe mit kombinierter Östrogen/Gestagen-Therapie wegen häufigerem invasivem Brustkrebs und kardiovaskulären Ereignissen in der Verum-Gruppe nach einer Laufzeit von etwas mehr als fünf Jahren abgebrochen worden (3).

Für die LIFT-Studie wurden zwischen 2001 und 2003 insgesamt 4538 Frauen in 80 Zentren (22 Länder) rekrutiert. Zehn US-Zentren beendeten ihre Mitarbeit im Januar 2003, vermutlich wegen der inzwischen bekannt gewordenen Ergebnisse der WHI-Studie. Die T-Scores der Knochendichtemessung mit der DXA-Methode in Lendenwirbeln oder Hüften der Teilnehmerinnen mussten bei Beginn -2,5 oder niedriger sein. Bei Vorliegen von radiologischen LWS-Frakturen (26% der Teilnehmerinnen) genügte ein T-Score von -2,0 oder weniger. 40% der Frauen waren älter als 70 Jahre. Die Frauen erhielten je zur Hälfte täglich 1,25 mg T oder Plazebo plus Kalzium und Vitamin D. Es gab verschiedene Ausschlusskritierien, u.a. Einnahme von Östrogenen bis zu drei Monaten vor Studienbeginn, erhöhtes Risiko für Brustkrebs oder für Thromboembolien.

Im Jahr 2005 gab das Data safety monitoring board, das Zwischenergebnisse entblindet, eine Warnung wegen einer erhöhten Rate an Schlaganfällen unter Verum heraus. 2006, nach einer durchschnittlich 3-jährigen Behandlung mit T oder Plazebo, wurde die Studie auf Empfehlung dieses Gremiums abgebrochen. In der Verum-Gruppe hatten 28 im Vergleich mit 13 Frauen unter Plazebo einen Schlaganfall erlitten (Relatives Risiko = RR: 2,19). Dem steht eine Reduktion neuer Wirbelfrakturen von 126 unter Plazebo auf 70 unter Verum (RR: 0,55) und von nicht-vertebralen Frakturen von 166 auf 122 in drei Jahren gegenüber (RR: 0,74). Alle erwähnten Unterschiede sind signifikant. Frauen mit vorbestehenden radiologischen Wirbelfrakturen profitierten am meisten von der Behandlung mit T. Invasiver Brustkrebs nahm von 19 Patientinnen unter Plazebo auf sechs Patientinnen unter Verum ab und Dickdarmkrebs von 13 auf vier, jedoch liegen die absoluten Inzidenzen hier im niedrigen Promille-Bereich. Koronare Ereignisse waren häufiger und

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Thromboembolien seltener unter Verum als unter Plazebo (beides nicht signifikant). Vier Frauen unter T entwickelten ein Endometriumkarzinom, keine unter Plazebo. Fast 10% dieser älteren Frauen hatten längere uterine Blutungen und/oder mussten Endometriumbiopsien wegen eines verdickten Endometriums über sich ergehen lassen. Brustbeschwerden waren unter Verum viel häufiger als unter Plazebo.

Dass Tibolon als partielles Östrogen die Frakturrate verringern würde, war zu erwarten. Vermehrte Schlaganfälle waren ebenfalls zu erwarten, weil in den WHI-Studien mit Östrogen/Gestagen-Therapie (3), aber auch mit Östrogenen allein bei Frauen ohne Uterus (4) mehr Schlaganfälle unter Verum als unter Plazebo aufgetreten waren. In der Million Women Study (5) wurde bei Frauen mit T-Therapie ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs ermittelt, anders als in der LIFT-Studie, in der die Inzidenz unter Verum geringer war als unter Plazebo. Da jedoch Frauen der T-Gruppe in LIFT viel häufiger als die der Plazebo-Gruppe unter Spannungsgefühl in der Brust klagten, ist es unwahrscheinlich, dass T, wie von den Autoren vermutet, die Stimulation von Östrogenrezeptoren in der Brust verringert.

Die LIFT-Autoren (2) und der Verfasser eines ausführlichen Kommentars in der gleichen Zeitschrift (6) kommen zu dem Schluss, dass T älteren Frauen und solchen mit erhöhtem Schlaganfallrisiko nicht verordnet werden sollte. Der Kommentator führt als weitere Kontraindikation ein erhöhtes Brustkrebsrisiko auf. Wir sehen für die Verordnung von T auch für jüngere Frauen mit starken klimakterischen Beschwerden mit oder ohne Uterus keine Indikation. Die der Substanz eigene fixiert-kombinierte östrogene und progestagene Wirkung bietet dem Uterus nicht genügend Schutz im Vergleich mit einer variablen Östrogen/Gestagen-Kombination. Für die Behandlung der Osteoporose gibt es Alternativen. Zudem ist T für die risikoärmere transdermale Applikation (7) nicht geeignet.

Fazit: Die Behandlung älterer Frauen (60-85, im Mittel 68 Jahre) mit 1,25 mg Tibolon pro Tag wegen Osteoporose führte in der LIFT-Studie zu einer Verdoppelung des Schlaganfall-Risikos. Wir sehen auch bei jüngeren Frauen keine Indikation für die Verordnung dieser Substanz mit östrogenen, androgenen und gestagenen Eigenschaften. Für Frauen jenseits des 60. Lebensjahres gibt es grundsätzlich keine Indikation für die Verordnung von Östrogenen.

Literatur

1. Gallagher, J.C., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, **86**, 4717. Link zur Quelle
2. Cummings, S.R., et al. (LIFT = **L**ong-term **I**ntervention on **F**ractures with **T**ibolone): N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 697. Link zur Quelle
3. AMB 2002, **36**, 68. Link zur Quelle
4. AMB 2004, **38**, 37. Link zur Quelle
5. AMB 2003, **37**, 77b. Link zur Quelle
6. El-Hajj Fuleihan, G.: N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 753. Link zur Quelle
7. AMB 2006, **40**, 57. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.