

**Bericht vom San Antonio Breast Cancer Meeting**  
**9-14 Dezember, 2008**  
**SABCS - LIBERATE Studie**

Tibolon ist weltweit in 90 Ländern für die Behandlung menopausaler Symptome und klimakterischer Beschwerden und in 45 Ländern zur Osteoporoseprävention zugelassen. Die Tibolon- Metaboliten haben östrogene, progestogene und androgene Aktivität.

Die LIFT (Long Term Intervention on Fractures with Tibolone) Studie war eine prospektiv randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung von Knochenfrakturen, Mammakarzinomrisiko, kardiovaskulärem Risiko und Risiko für Endometriumkarzinome. In einem Arm wurde 1,25 mg Tibolon täglich gegeben und in dem anderen Arm Placebo. Zwischen Juli 2001 und Juni 2003 wurden insgesamt 4538 Frauen zwischen 60 und 85 Jahren aus 80 Studienzentren in 22 Ländern weltweit randomisiert in die Studie eingebracht. Das Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) hat die Daten unverblindet alle 6 Monate zur Einsicht bekommen. Die mediane Behandlungszeit betrug 34 Monate. Im Oktober 2005 hat das DSMC den Sponsor der Studie darüber informiert, dass das Schlaganfallrisiko erhöht sei. Dies wurde den teilnehmenden Patientinnen mitgeteilt, so dass 496 Frauen die Studie abgebrochen haben. Im Februar 2006 hat das Komitee wegen eines erhöhten Schlaganfallrisikos den Abbruch der Studie empfohlen; zudem war das Hauptziel der Studie, nämlich den Einfluss auf das Knochenfrakturrisiko, zu diesem Zeitpunkt bereits erfüllt. Das Frakturrisiko wurde bezogen auf vertebrale Frakturen um relativ 45% signifikant vermindert, das Risiko von nicht vertebrealen Frakturen um relativ 26% signifikant. In dem Tibolon-Arm wurde das Mammakarzinomrisiko um relativ 68% signifikant vermindert, ebenso für Kolonkarzinome relativ um 69%. Das Schlaganfallrisiko wurde um den Faktor 2,19 signifikant erhöht, deswegen wurde die Studie im Februar 2006 beendet (Cummings et al New England Journal of Medicine 2008, 359 (7), 697-708).

Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium wurde am Samstag, den 13. Dezember im Rahmen des Nachmittagsprogramms ein mündlicher Vortrag von N. J. Bundred von der University of Manchester vorgestellt mit den Co-Autoren Kenemans, Beckmann, Fodart, Kubista, von Schoultz, Sismondi, Vassilopoulou-Sellin, Yip, Egberts, Planellas et al. mit dem Titel „Effect of tibolone on breast cancer recurrence: LIBERATE trial bone sub-study“.

Die LIBERATE-Studie wurde als Placebo-kontrollierte Studie bei Brustkrebspatientinnen durchgeführt, um vasomotorische Symptome unter Tibolon gegenüber Placebo als Non-Inferiority-Studie zu untersuchen.

Die Patientinnen wurden nach der Operation in der adjuvanten Therapiephase einer Therapie mit Tibolon oder Placebo randomisiert zugeordnet. Die Patientinnen hatten vasomotorische Symptome mit einem Mittelwert von 6,4 Hitzewallungen und Schweißausbrüchen/ Tag. Im Tibolon Arm wurden 1579 Patientinnen, im Placebo Arm 1569 Patientinnen eingeschlossen. 58% der Patientinnen waren nodal positiv, 30% hatten T1-Tumore, 60,6% T2-Tumore, 9,6% T3-Tumore. 70,8% der Patientinnen waren östrogenrezeptorpositiv und 20,1% östrogenrezeptornegativ. Die mediane Therapiedauer während der adjuvanten Therapie betrug 2,1 Jahre.

Die Osteoporose wurde durch Tibolon verglichen mit dem Basiswert signifikant verbessert, ab 2 Jahren mit einer Steigerung der Knochendichte um knapp 2% an Wirbelsäule und um 1,3% am Hüftkopf. Die Frakturrate betrug im Tibolon-Arm bei Patientinnen mit normaler Ausgangs- Untersuchung 5% verglichen mit 8% im Placebo-Arm, bei osteopenischen Patientinnen war die Frakturrate im Placebo-Arm 17% und im Tibolon Arm 11 %. Bei Patientinnen mit Osteoporose am Anfang der Behandlung war die Frakturrate im Placebo-Arm 20% und bei Patientinnen nach Tibolon 4%.

Nach 1460 Tagen ab Randomisation wurden im Tibolon Arm 237 Brustkrebs-Ereignisse (Rezidive und Metastasen) dokumentiert, im Placebo-Arm 165 Ereignisse.

Das relative Risiko (Hazard-Ratio) für ein Rezidiv betrug 1,40 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,14 bis 1,70. Die Hazard-Ratio für Metastasen betrug 1,38 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,09 bis 1,74.

Bei den 2100 östrogenrezeptorpositiven Patientinnen wurden ebenfalls mehr Rezidive und Metastasen im Tibolon Arm verglichen mit dem Placebo-Arm festgestellt. Die Hazard-Ratio hierfür betrug 1,6 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,22 bis 2,01.

Bei den 623 östrogenrezeptornegativen Patientinnen war die Hazard Ratio 1,15 für Tibolon verglichen mit Placebo mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,73 bis 1,80.

Die Mammakarzinomrezidivrate in der Intention-To-Treat Analyse war wie folgt:

Bei 2068 Tamoxifen- behandelten Patientinnen war die Hazard Ratio 1,25 mit einem Konfidenzintervall von 0,98 bis 1,59. Es waren insgesamt 147 Rezidive und Metastasen im Tibolon Arm und 116 Rezidive und Metastasen im Placebo-Arm aufgetreten.

Bei den 202 mit Aromatasehemmern behandelten Patientinnen betrug die Hazard Ratio 2,42 mit einem Konfidenzintervall von 1,01 bis 5,8.

Insgesamt waren 18 Rezidive und Metastasen im Tibolon Arm und 7 im Placebo Arm aufgetreten.

Die Mammakarzinom-Rezidivrate wurde damit um relativ 40% durch Tibolon gesteigert, die Metastasierungshäufigkeit um 38%. Bei den rezeptorpositiven Patientinnen wurde die Rezidivrate relativ um 56% gesteigert, bei rezeptornegativen Patientinnen um 15%, hier allerdings bei einem breiten Konfidenzintervall ohne Angabe eines p Wertes. Bei 2068 Patientinnen, die Tamoxifen erhielten, wurde die relative Rezidivhäufigkeit um 25% durch Tibolon gesteigert (ein p Wert wurde nicht angegeben). Bei den 202 Patientinnen, die Aromataseinhibitoren erhielten, wurde die Rezidivhäufigkeit um das knapp 2 ½ - fache gesteigert (ohne p Wert Angabe).

Die Mammakarzinomrezidivrate wurde insbesondere bei Patientinnen mit einer normalen Knochendichte durch Tibolon erhöht, verglichen mit Patientinnen mit einer niedrigen Knochendichte.

### **Zusammenfassung**

Diese Daten sollten Ärzten und Patientinnen zeitnahe mitgeteilt werden, da Tibolon bisher als hormonelle Intervention bei klimakterischen Patientinnen eingesetzt wurde mit dem Hinweis auf ein eher vermindertes Mammakarzinomrisiko.

Interessanterweise entspricht die relative Risikoerhöhung von 40 bis 50% in dieser Studie exakt der relativen Risikoerhöhung in der Million Women Study. In dieser Studie wurden unter anderem 18186 Frauen erfasst, die Tibolon eingenommen hatten. 184 Brustkrebsfälle wurden in dieser Gruppe verzeichnet. Die relative Risikoerhöhung betrug in der One Million Women Study in der Tibolon Gruppe 45% mit einem Konfidenzintervall von 1,25 bis 1,67 (Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study, Autoren: Million Women Study Collaborators, Lancet 2003, 362: 419-427, Korrespondenz Berral et al Oxford).

Die HABITS Studie (Hormone Replacement Therapy after Breast-Cancer-Is it Safe?), wurde im Lancet 2004., 363: 453 publiziert. In der HABITS-Studie waren bei 434 randomisierten Brustkrebspatientinnen im Hormontherapiearm 26 Rezidive und Metastasen und im Kontrollarm 8 Rezidive und Metastasen aufgetreten.

Die Schlussfolgerung aus dieser Studie war ein nicht zu akzeptierendes Rezidivrisiko für Brustkrebspatientinnen, die einer Hormonersatztherapie exponiert wurden und deswegen wurde die Studie am 17.12.2003 abgebrochen und dann im Lancet am 03.02.2004 publiziert, also weniger als 3 Monate später (Holmberg L. et al, Lancet 2004., 363: 453).

Die Daten aus der Million-Women-Studie und aus der HABITS-Studie sowie die jetzt vorliegenden Daten aus der LIBERATE-Studie, die auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 vorgestellt wurde, lassen folgende Schlüsse zu:

Das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko bei Brustkrebspatientinnen wird durch eine Hormonersatztherapie signifikant erhöht, die relative Risikoerhöhung mit Tibolon verglichen mit Placebo betrug bei rezeptorpositiven Patientinnen 56%, bei rezeptornegativen Patientinnen 15% (hier allerdings ohne Angabe eines p Wertes und breitem Konfidenzintervall). Bei Tamoxifen- behandelten Patientinnen war die relative Risikoerhöhung 25%. Bei Patientinnen, die Aromatasehemmer nahmen, war das Risiko für ein Rezidiv sogar um das fast 2 ½ -fache gesteigert.

Die San Antonio-Präsentation wurde von Bundred et al. mit dem Ziel vorgestellt, die Effekte von Tibolon auf Osteoporose und Frakturrisiko bei Brustkrebspatientinnen darzustellen. Trotzdem können die Daten in Bezug auf die Rezidiv- und Metastasierungshäufigkeit nicht außer Acht gelassen werden. Diese Daten müssen der Öffentlichkeit unverzüglich bekannt gemacht werden. Die Voll- Publikation dieser Studie wird in den nächsten Monaten erwartet. Bis dahin sollte eine kritische Haltung in Bezug auf eine solche Therapie bei Brustkrebspatientinnen mit klimakterischen Beschwerden eingenommen werden.

Autoren:

M. Untch, Helios Klinikum Berlin Buch,  
M. Beckmann, Universitätsfrauenklinik Erlangen,  
G. Emons, Universitätsfrauenklinik Göttingen  
Ch. Thomssen, Universitätsfrauenklinik Halle  
R. Kimmig, Universitätsfrauenklinik Essen