

Tibolon voor oudere menopauzale vrouwen?

Klinische vraag

Kan tibolon het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen verminderen bij oudere (> 60 jaar) menopauzale vrouwen met osteoporose?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.

Achtergrond

Via zijn drie metaboliëten heeft tibolon zowel een oestrogeen, progestageen als androgeen effect. Tibolon voorkomt botverlies bij menopauzale vrouwen met osteoporose¹ maar het effect op fracturen, borstkanker en cardiovasculaire aandoeningen blijft onzeker.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: vrouwen tussen 60 en 85 jaar met bij botdensitometrie een T-score $\leq -2,5$ SD ter hoogte van de heup of de wervelkolom of een T-score ≤ -2 SD met radiologisch bevestigde wervelfractuur
- exclusiecriteria: meer dan twee wervelfracturen, T-score < -4 SD, klinische wervelfractuur in het voorbije jaar, kanker in de voorbije vijf jaar, voorgeschiedenis van trombo-embolie, vermoeden van borstkanker op RX, oestrogeengebruik tijdens de laatste drie maanden, actief gebruik van tamoxifen of raloxifen, gebruik van bisfosfonaten gedurende minstens één maand in het afgelopen jaar, BMI > 34 , endometriumverdikking > 4 mm
- gemiddelde leeftijd 68 jaar; 40% minstens 70 jaar en 26% met voorgeschiedenis van vertebrale fractuur.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde studie
- interventie: tibolon 1,25 mg per dag (n=2 249) versus placebo (n=2 257)
- dagelijks twee tot vier tabletten met 315 mg calcium + 200 I.E. vitamine D in beide groepen
- follow-up van drie jaar voor fracturen en van vijf jaar voor cardiovasculaire verwickelingen, borst- en endometriumkanker
- **intention to treat analyse.**

Uitkomstmeting

- primaire uitkomst: wervelfracturen, radiologisch vastgesteld ($> 20\%$ en/of 4 mm hoogteverlies)
- secundaire uitkomsten:
 - niet-vertebrale fracturen, bevestigd door radioloog of orthopedist (exclusie van pathologische fracturen, fracturen als gevolg van ernstig trauma of niet gerelateerd aan osteoporose zoals fracturen van vingers, tenen, schedel en aangezicht)

- botdensitometrie
- mammografie jaarlijks of minstens om de drie jaar
- transvaginale ultrasonografie voor controle van endometriumdikte
- neurologische en cardiologische follow-up
- opvolging gewicht en levertesten.

Resultaten

- vroegtijdige stopzetting van de studie na een mediane follow-up van 34 maanden; 92% nam minstens 80% van de vooropgestelde medicatie
- stopzetting omwille van een significante verhoging van het aantal CVA's in de tibolongroep: absolute risicotoename (ARI) van 2,3 per 1000 persoonjaren (95% BI van 0,4 tot 4,2)
- primaire uitkomst: absolute risicoreductie (ARR) voor vertebrale fracturen van 8,6 per 1000 persoonjaren (95% BI van 4,4 tot 12,9)
- secundaire uitkomsten
 - absolute risicoreductie voor niet-vertebrale fracturen van 6,9 per 1000 persoonjaren (95% BI van 1,6 tot 12,2); geen risicoreductie voor heupfracturen
 - borstkanker: ARR 1,9 per 1000 persoonjaren (95% BI van 0,5 tot 3,4); colonkanker: ARR 1,3 per 1000 persoonjaren (95% BI van 0,1 tot 2,6); vier gevallen van endometriumkanker in de tibolongroep, geen in de placebogroep
 - geen verschillen voor coronaire ischemie of veneuze trombo-embolie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat tibolon het risico van fracturen, van borstkanker en mogelijk ook van colonkanker vermindert, maar het risico van CVA vergroot bij oudere menopauzale vrouwen met osteoporose.

Financiering: de sponsor Organon verzamelde de gegevens en voerde de analyses uit.

Belangenvermenging: de meeste auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven waaronder Organon.

1. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
2. Tibolone: accidents cérébrovasculaires. *Rev Prescr* 2006;26:25.
3. Michiels B. Welke geneesmiddelen kiezen voor de preventie van osteoporotische fracturen? *Minerva* 2008;7(6):82-3.
4. Tibolone study in breast cancer patients to close ahead of schedule. *Pharma Industry News Volume*, May 21.

5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
6. Beral V, Bull D, Reeves C; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-51.

Methodologische beschouwingen

Deze grote, multicenter studie is goed opgezet. Het is de eerste studie met tibolon die fracturen als primaire uitkomstmaat neemt. Deze studie moest vroegtijdig worden stopgezet omwille van veiligheidsredenen. Het veiligheidscomité stelde een verhoogde incidentie van CVA vast in de tibolongroep op het moment dat ook het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen significant gedaald was. Er waren al eerder aanwijzingen voor een verhoogde CVA-incidentie: in 2005 stelde men na gemiddeld 2,4 jaar behandeling een absolute risicotoename vast van 2,6 CVA's per 1000 persoonjaren ($p=0,01$)². Niemand kan echter voorspellen hoe de voor- en de nadelen zullen evolueren bij een langere observatieperiode. Daardoor is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over een aantal zeldzamere uitkomsten zoals trombo-embolie of endometriumkanker.

Interpretatie van de resultaten

De geïncludeerde vrouwen hebben een speciaal profiel: 40% is minstens 70 jaar oud. Hierdoor kunnen we deze resultaten moeilijk extrapoleren naar jongere postmenopauzale vrouwen.

De winst op het vlak van fractuurrisico is alleen significant in de groep die vooraf reeds een fractuur (wervel of niet-wervel) had doorgemaakt. In de tibolongroep vermindert het aantal valpartijen met 25%: verklaart dat gedeeltelijk de fractuurwinst? De bereikte risicoreductie is vergelijkbaar met deze van de bisfosfonaten, oestrogenen en raloxifen³. In deze studie waren er negentien gevallen in de placebo en zes in de tibolongroep. Op die manier illustreert deze studie nog maar eens de discrepantie tussen ARR en RRR: voor borstkanker is er een ARR van 1,9 gevallen per 1000 persoonjaren terwijl de RRR 68% bedraagt! Deze resultaten zijn niet in overeenstemming met observaties uit andere studies. Zo werd de LIBERATE-studie bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis⁴ vroegtijdig gestopt omwille van meer herval in de tibolongroep. In de observationele Million Women Study^{5,6} was zowel het risico van endometriumkanker als van borstkanker verhoogd bij de tibolongebruikers.

De verdubbeling van het CVA-risico was vooral opvallend bij vrouwen ouder dan 70 jaar en in het eerste jaar van de studie. Een echte verklaring voor dit fenomeen bestaat er niet. Het absolute risico van CVA neemt wel toe met de leeftijd, waardoor de kans op een verschil verhoogt.

Ook het gebruik van tibolon bij vrouwen jonger dan 60 jaar noopt tot voorzichtigheid. Hoewel in de leeftijdsgroep 50 tot 60 jaar geen verhoogd CVA-risico is vastgesteld, beschikken we niet over langetermijngegevens¹. Goed om weten hierbij is dat de in deze studie gebruikte dosis tibolon (1,25 mg) slechts de helft is van de gecommercialiseerde vorm. Andere ongewenste effecten zoals vaginale bloedingen, vaginale afscheiding en infectie, borstpijn, bekkenpijn en verhoging van de levertransaminasen kwamen meer voor in de tibolongroep. Om deze reden zijn er tijdens de studie heel wat vrouwen ($n=422$) vroegtijdig gestopt met de inname van tibolon.

Voor de praktijk

Uit de berekening van de NNT om één wervelfractuur te vermijden en de NNH voor het optreden van een CVA blijkt dat de betrouwbaarheidsintervallen van beide waarden dicht bij elkaar aansluiten: NNT van 116 personen per jaar (95% BI van 77 tot 227); NNH van 435 personen per jaar (95% BI van 238 tot 2500). Voor oudere menopauzale vrouwen met osteoporose is tibolon dus niet aangewezen. Voor jongere vrouwen is er onvoldoende bewijs. Tibolon is gecommercialiseerd voor de behandeling van vrouwen met menopauzale klachten (tussen 50 tot 60 jaar), maar heeft niet méér te bieden dan de gewone hormonale substitutietherapie, die slechts gedurende een korte periode mag gebruikt worden. We beschikken dus over weinig argumenten op het vlak van doeltreffendheid of veiligheid om tibolon op te starten voor verschillende leeftijdscategorieën.

● Besluit Minerva

Deze RCT toont aan dat tibolon een gunstig effect heeft op de preventie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij menopauzale vrouwen ouder dan zestig jaar met osteoporose. Door een ongunstig neveneffectenprofiel en een verhoogde kans op CVA is tibolon niet aangewezen voor de preventie van fracturen.

