Tibolone nelle donne in post-menopausa

Data 06 aprile 2009
Categoria ortopedia

Il tibolone in donne in donne anzane con osteoporosi riduce il rischio di fratture, di cancro mammario invasivo e di cancro del colon, ma aumenta quello di stroke.

Lo studio LIFT è stato disegnato per valutare l'effetto del tibolone sulle fratture in donne in post-menopausa con osteoporosi o con fratture vertebrali. Sono state reclutate 4538 donne di età compresa tra 60 e 85 anni con una densità ossea indicativa di osteoporosi (T score - 2,5 o inferiore) oppure con un T-score di -2,0 ed una diagnosi radiologica di fratturavertebrale.
Le pazienti sono state randomizzate a ricevere, per tre anni, tibolone (1,25 mg/die) oppure placebo.
Inoltre le partecipanti hanno ricevuto calcio (600-1200 mg/die) e vitamina D (400-800 UI/die).
Lo studio era stato programmato per durare 3 anni con un periodo di estensione di ulteriori 2 anni per valutare altri end-point (cancro mammario, eventi cardiovascolari, etc.).
Durante un follow-up medio di 34 mesi il tibolone ridusse il rischio di fratture vertebrali (relative harad 0,55; 0,41-0,74) e di fratture non vertebrali (relative hazard 0,74; 0,58-0,93). Le fratture dell'anca erano minori nel gruppo tibolone, ma la differneza non era significativa.
Nel gruppo tibolone si evidenziò anche una riduzione del cancro mammario invasivo (relative hazard 0,32; 0,13-0,80) e del cancro del colon (relative hazard 0,31; 010-0,96).
Tuttavia lo studio fu sospeso anticipatamente nel febbraio del 2006, su raccomandazione del comitato di monitoraggio, per un aumento del rischio di stroke (relative hazard 2,19; 1,14-4,23).
Non si riscontrarono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda cardiopatia ischemica e tromboembolismo venoso.
Gli autori concludono che il tibolone riduce il rischio di frattura e di sviluppo di cancro mammario invasivo e probabilmente anche di cancro del colon, ma aumenta il rischio di stroke in donne anziane con osteoporosi. Essi consigliano di non usare il farmaco nelle donne anziane ed in quelle con fattori di rischio per ictus (ipertensione, diabete, fumo, fibrillazione atriale).

Fonte:

Cumming SR et al. for the LIFT Trial Investigators. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. N Engl J Med 2008 Aug 14; 359:697-708.

Commento di Renato Rossi

Il tibolone è attualmente indicato per il trattamento dei disturbi del climaterio e come farmaco di seconda scelta per l'osteoporosi quando altri trattamenti sono non tollerati o controindicati. Tuttavia finora mancavano RCT sull'efficacia del farmaco nell riduzione delle fratture.
Lo scopo dello studio LIFT era, appunto, di valutare questo end-point in donne anziane con osteoporosi. I risultati sembrano chiari: il farmaco riduce il rischio di fratture vertebrali del 45% (3,1% versus 5.7%; NNT per circa 3 anni di trattamento = 45) e di quelle non vertebrali del 26% (5,4% versus 7,3%; NNT = 52). Altri aspetti positivi del farmaco: una riduzione del rischio di sviluppare un cancro mammario invasivo (0,26% versus 0,84%; NNT = 172) e di cancro del colon (0,17% versus 0,57%; NNT = 250). L'altra faccia della medaglia è rappresentata dall'aumento del rischio di ictus che ha portato il comitato di monitoraggio ad interrompere lo studio prima del termine pianificato (1,2% versus 0.57%; NNH = 158). Questo rischio era evidente già durante il primo anno di trattamento e soprattutto nelle donne con più di 70 anni.
Connotati meno netti assume lo studio se si esaminano i SAEs (Serious Adverse Events) che comprendevano i decessi, gli eventi pericolosi per la vita, le ospedalizzazioni, gli eventi cardiovascolari, il cancro mammario, il cancro endometriale, altri eventi che causano disabilità o che richiedono interventi rapidi per evitare una disabilità permanente. I SAEs risultarono 548 (su 2249 donne trattate) nel gruppo tibolone e 517 (su 2257 donne) nel gruppo placebo. Tale differenza non era significativa statisticamente (p = 0,26). Anche i decessi non differivano tra i due gruppi: 26 versus 28 (p = 0,89). Un altro punto incerto è il dato di riduzione del rischio di cancro mammario invasivo, un risultato che è in contrasto con quanto rilevato dal Million Woman Study . Tuttavia va ricordato che un altro studio osservazionale non aveva evidenziato un aumento del cancro mammario con l'uso del tibolone .
Gli autori del LIFT ammettono che le ragioni di tali discrepanze rimangono poco chiare.
Rimane da esaminare un altro aspetto: l'uso del tibolone nelle donne più giovani, nella fascia d'età perimenopausale. In queste pazienti il farmaco può essere usato a scopo sintomatico per brevi periodi per i sintomi del climaterio. Questo è l'uso prevalente, almeno in Italia. E' probabile che in questo caso il rischio di ictus sia molto basso, anche perchè si trattano pazienti con un rischio basale meno elevato rispetto a quello delle donne arruolate nel LIFT. Diverso è il discorso di un uso prolungato a scopo antiosteporotico in donne giovani. In mancanza di RCT non è noto se la riduzione del rischio di frattura sarebbe la stessa di quella osservata nel LIFT. Potrebbe essere meno eclatante considerando che si tratta di donne a rischio minore di frattura rispetto alle donne trattate nel LIFT. Anche lo stroke però potrebbe essere minore, sempre per la stessa ragione di un rischio basale minore.

Ovviamente in mancanza di RCT queste sono ipotesi speculative che richiederebbero una conferma.
Insomma, che dire? Ci sembra del tutto ovvia la raccomandazione degli autori di non usare il tibolone nelle donne anziane ed in quelle con fattori di rischio per ictus. Probabilmente, data l'incertezza, è preferibile evitare il farmaco anche nelle donne con pregresso cancro mammario oppure in quelle ad elevato rischio per tale patologia, come consiglia l' editoriale di commento , che ricorda lo studio LIBERATE in donne con pregressa storia di cancro mammario, interrotto anticipatamente per un eccesso di recidive delle neoplasia nel gruppo tibolone.
L'editorialista nota, inoltre, come la terapia ormonale per le donne in post-menopausa debba ancora trovare il farmaco ideale, una conclusione che non si può non condividere. Viene anche da chiedersi se mai si riuscirà a trovarla.

Referenze

1. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women
Study. Lancet 2003;362:419-27.
2. Opatrny L, Dell'Aniello S, AssoulineS, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. BJOG 2008;115:169-75.
3.Ghada El-Hajj Fuleihan. Tibolone and the Promise of Ideal Hormone-Replacement Therapy
N Engl J Med 2008 Aug 14; 359: 753-755.