

Raffaella Michieli

Responsabile Area Salute Donna SIMG

L'uso del tibolone nelle donne in menopausa

A partire dagli anni '60 la terapia ormonale sostitutiva (TOS) è stata correntemente usata nelle donne in menopausa per alleviarne i sintomi principali. Essa si basa sul principio che le vampate, l'insonnia, il nervosismo e gli altri sintomi tipici, comuni in questo periodo, siano dovuti alla nuova situazione ormonale caratterizzata da un calo di estrogeni ovarici e di progesterone e che, quindi, l'introduzione, attraverso diverse vie di somministrazione, degli ormoni "mancanti" possa riportare alla condizione quo ante.

Ci sono stati in questi anni periodi di entusiasmo per l'efficacia della TOS, al punto da estenderne le indicazioni non solo alla risoluzione dei sintomi, ma anche alla prevenzione delle patologie che tipicamente peggiorano nella donna in postmenopausa, come le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi.

Le prime osservazioni su un supposto effetto protettivo della TOS su importanti outcome cardiovascolari nascono infatti con i risultati di un famoso studio osservazionale di coorte controllato, il *Nurses' Health Study*¹, che aveva segnalato una minore incidenza di eventi cardiovascolari nelle donne in menopausa sottoposte a TOS.

Sono poi seguiti tempi in cui, alla luce di ricerche contrassegnate da un disegno più solido che hanno fornito risultati in aperto contrasto con quelli forniti dai precedenti studi osservazionali, la comunità scientifica si è fatta più attenta agli effetti indesidera-

ti della TOS stessa. Infatti, la pubblicazione dei risultati dello studio WHI (*Women's Health Initiative*)² non ha confermato le conclusioni del *Nurses' Health Study*.

Questa situazione di alternanza ha reso da sempre difficile l'atteggiamento sia dei medici di medicina generale (MMG), sia degli specialisti nei confronti della TOS, e ancor più ha confuso l'opinione pubblica e le donne allarmate dai messaggi mediatici spesso contraddittori. Attualmente le evidenze indicano che la TOS non deve essere utilizzata allo scopo di prevenire eventi cardiovascolari ma, allo stato attuale delle conoscenze, dovrebbe essere destinata a casi caratterizzati da un rapporto rischio/beneficio accettabile.

Appare sensato, in donne sintomatiche, per periodi brevi e dopo averne ampiamente discusso con la paziente, somministrare terapie ormonali allo scopo di alleviare i sintomi collegati alla menopausa, anche se la letteratura recensita rivela che l'effetto placebo è molto alto e che i possibili benefici in termini di miglioramento della *Quality of Life* sono molto transitori^{3,4}.

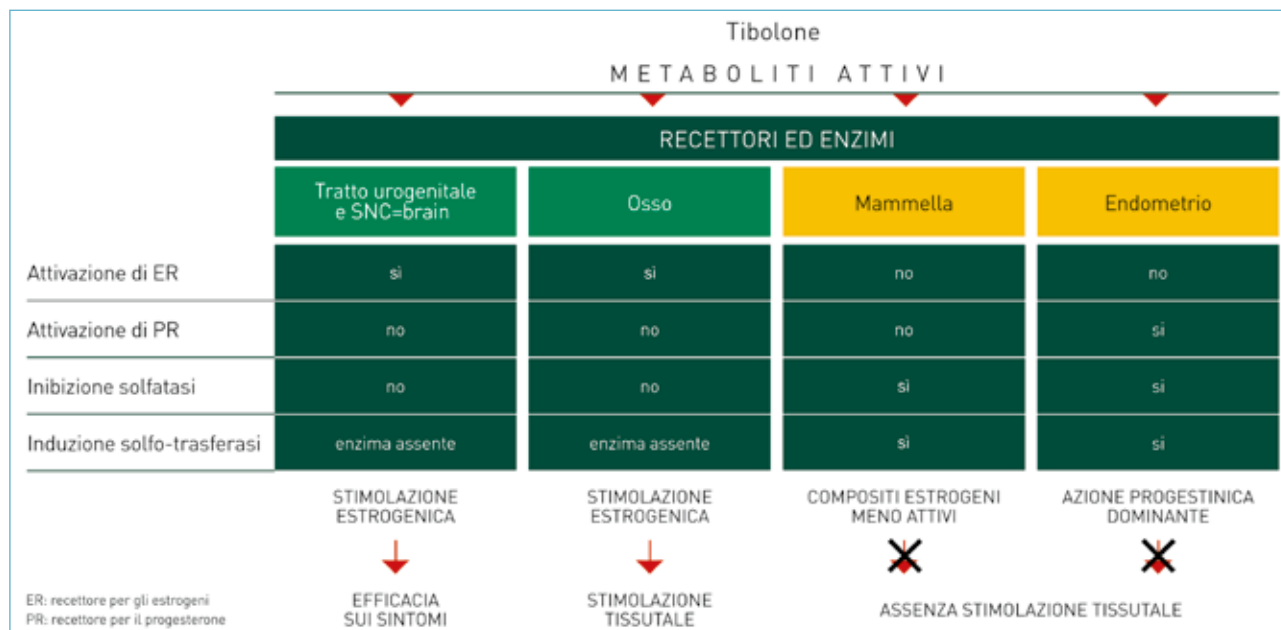
Un'alternativa all'uso degli estro-progestinici per le donne in menopausa può essere rappresentata dal tibolone, steroide C-19 derivato, classificato come regolatore selettivo dell'attività estrogenica (STEAR) poiché agisce diversamente su vari tessuti e organi bersaglio (mammella, osso, endometrio, apparato urogenitale, sistema cardiovascolare)^{5,6}. Infatti, il farmaco esercita un'azio-

ne estrogenica, progestinica e anche debolmente androgena a causa dei suoi diversi metaboliti, con un effetto globale di tipo estrogenico (Fig. 1). Viene usato in monoterapia alla dose di 2,5 mg al dì per os. Il tibolone non è stato valutato nello studio WHI (*Women's Health Initiative*) ma in altri studi che hanno considerato le sue diverse azioni⁷⁻¹¹.

Per quanto riguarda le vampate di calore, uno dei più importanti disturbi riportati dalle donne soprattutto all'inizio della menopausa, una revisione del 2002¹² aveva evidenziato una loro riduzione significativa con l'uso del tibolone in donne in postmenopausa rispetto al placebo. Inoltre, il beneficio appariva sovrapponibile a quello recato dalla TOS. Questo, assieme al miglioramento della secchezza vaginale e della libido, porterebbe a un effetto positivo generale sull'umore e sulla qualità di vita. Recentemente è stato effettuato uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, per confrontare l'efficacia di tibolone 2,5 mg/die sulla funzionalità sessuale rispetto a estradiolo/noretisterone acetato (50 mcg/150 mcg) in donne in postmenopausa naturale con disfunzione del desiderio sessuale (studio LISA – *Livial International Study in Sexual Arousal Disorders*)¹³. Entrambe i trattamenti hanno migliorato la funzionalità sessuale complessiva, con punteggi superiori nelle donne in terapia con tibolone nell'analisi per protocollo.

L'attività nei confronti dell'osso si esplica

FIGURA 1.
*Tibolone: profilo clinico*⁵.



attraverso un'azione simil estrogenica che si verifica anche al dosaggio più basso di 1,25 mg/die (dosaggio non in commercio in Italia). Lo studio LIFT (*Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone*)¹⁴, un trial clinico randomizzato (RCT) in doppio cieco, ha confrontato il tibolone contro placebo per la prevenzione delle fratture in 4.538 donne in menopausa con osteoporosi, in età avanzata (età 60-85), usando il dosaggio dimezzato per un periodo medio di trattamento di 34 mesi. L'endpoint era la riduzione delle fratture vertebrali: l'entità della riduzione del rischio relativo è stata paragonabile a quella osservata con terapia estrogenica. Il trial però è stato interrotto per l'aumentato rischio di stroke nel gruppo trattato con tibolone dopo un periodo medio di trattamento di 3 anni (RR 2,19; IC 95% 1,14-4,23; p = 0,02). Uno degli endpoint secondari era rappresentato dal rischio di sviluppare il carcinoma alla mammella. L'incidenza del carcinoma invasivo della mammella è risultato inferiore nel gruppo trattato con tibolone rispetto al gruppo esposto a placebo (6 casi vs. 19 casi; RR: 0,32; IC 95% 0,13-0,80; p = 0,02). Bisogna comunque considerare che nello studio THEBES (*Tibolone Histology of the Endometrium and Breast. Endpoints Study*)¹⁵, un altro RCT in doppio cieco,

condotto su 3.224 donne di età media 54,5 ± 4,4 anni, il cui obiettivo era la valutazione della sicurezza endometriale, non è stato riportato alcun caso di ictus. Così come per le problematiche evidenziate durante il WHI, anche in questo caso i dati suggeriscono il ruolo negativo dell'età nel determinare l'aumento del rischio relativo di incidenti cardiovascolari durante questo tipo di trattamenti. Un'altra ipotesi da considerare è quella che le donne affette da osteoporosi e/o frattura vertebrale siano quelle a maggior rischio cardiovascolare, evidenza che sembra essersi decisamente rafforzata negli ultimi anni. Al di là della comune osservazione clinica di osteoporosi marcata in presenza di calcificazioni vascolari (e quindi di un'aterosclerosi avanzata), studi recenti hanno dimostrato in maniera inequivocabile che la presenza di calcificazione aortica severa si associa a un'aumentata frequenza di osteoporosi e fratture da fragilità, e a una ridotta densità minerale ossea a livello del femore¹⁶. Inoltre, lo studio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) ha permesso di verificare la presenza di una significativa associazione fra i gradi più severi di osteoporosi e un incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, come stroke e sindrome

coronarica acuta¹⁷. Tale associazione, in questo studio, era giustificabile in maniera solo parziale per la contemporanea presenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolari, quali fumo, diabete, ipertensione e dislipidemia. Un'altra problematica nella terapia estrogenica delle donne in menopausa è stata quella legata all'aumentato rischio di sviluppare carcinoma mammario¹⁸. Per quanto riguarda il tibolone, troviamo alcuni dati nel *Million Women Study*, uno studio di coorte inglese, condotto su donne in menopausa (età 50-64 anni) con anamnesi negativa per carcinoma della mammella, monitorate per un periodo medio di 2,6 anni. Tra le donne esposte a terapia ormonale sostitutiva, circa il 6% ha ricevuto un trattamento con tibolone. Nello studio è stato evidenziato che nelle donne trattate con tibolone il rischio di avere una diagnosi di carcinoma al seno invasivo era 1,45 volte maggiore rispetto alle donne non esposte a TOS (RR: 1,45; IC 95% 1,25-1,68)¹⁹. Questa associazione è stata quasi paragonabile a quella osservata nel gruppo in trattamento con soli estrogeni (RR 1,3) e inferiore a quella osservata nel gruppo in terapia con estrogeni e progestinici (RR 2,0). Il rischio ritorna poi al basale dopo pochi anni dalla sospensione del trattamento.

In questo studio la prescrizione di tibolone era stata fatta preferibilmente alle pazienti a rischio più elevato di carcinoma mammario, proprio per non esporle alla terapia estrogenica.

Lo studio LIBERATE (*The Livial Intervention following Breast cancer; Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints*)²⁰ è stato progettato per stabilire la sicurezza di tibolone nelle donne operate di carcinoma mammario, affette da forti sintomi menopausali. Lo studio, un RCT multicentrico in doppio cieco, di non inferiorità, condotto su 3.148 donne (età media 53 anni) in postmenopausa, con anamnesi positiva per carcinoma alla mammella trattato chirurgicamente, confronta la terapia con tibolone (2,5 mg/die) verso placebo in termini di recidiva del cancro al seno. Dopo un follow-up mediano di 3,1 anni, nel gruppo trattato con tibolone è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di recidiva del tumore (237 casi vs. 165 nel gruppo esposto a placebo; HR 1,4; IC 95% 1,1-1,7)²⁰.

In conclusione, il tibolone può essere una buona opzione terapeutica nelle donne in postmenopausa sintomatica perché diminuisce la sindrome climaterica e sembra abbia una buona efficacia antiosteoporotica e nella riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali¹⁴.

Come per tutto questo genere di terapie, è molto importante la valutazione delle pazienti in cui iniziare il trattamento, in termini di età, fattori di rischio cardiovascolare e di rischio oncogeno. In particolare, il tibolone non è raccomandato nelle donne in età avanzata (> 60 anni)*, nelle quali peraltro è comunque sconsigliato qualsiasi trattamento "sostitutivo", come è stato recentemente confermato dal WHI i cui risultati confermano che la TOS in menopausa dovrebbe essere destinata a donne giovani con profilo

caratterizzato da un rapporto rischio/beneficio accettabile e per periodi brevi.

Bibliografia

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2002;288:321-33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2004;291:1701-12.
- Oxman AD, Guyatt GH. *Validation of an index of the quality of review articles.* J Clin Epidemiol 1991;44:1271-8.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al. *Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women.* Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003122.
- Helmond F. *"Tibolone" in a class of its own. The STEAR concept.* In: Ben Rafael Z, Diedrich K, Dudenhausen J-W, et al., editors. *Controversies in obstetrics gynecology and infertility.* E. Oren Publisher Ltd., International Proceedings Division 2003, pp. 222-30.
- Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. *Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group.* Maturitas 2005;51:21-8.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, et al. *A Double-blind randomised trial comparing the effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms.* Br J Obstet Gynecol 1998;105:904-11.
- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. *Endometrial effects of tibolone.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:911-8.
- Langer RD, Landgren BM, Rymer J, et al. *Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study.* Am J Obstet Gynecol 2006;195:1320-7.
- Rymer J, Robinson J, Fogelman I. *Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women.* Climacteric 2002;5:390-8.
- Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. *Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density.* Am J Obstet Gynecol 2002;186:717-22.
- Modelska K, Cummings S. *Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:16-23.
- Nijland EA, Weijmar Schultz WC, et al.; LISA study investigators. *Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial.* J Sex Med 2008;5:646-56.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. *The effects of tibolone in older postmenopausal women.* N Engl J Med 2008;359:697-708.
- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. *Endometrial effects of tibolone.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:911-8.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. *Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip.* J Intern Med 2006;259:598-605.
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. *Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women.* J Bone Miner Res 2005;20:1912-20.
- Oxman AD, Guyatt GH. *Validation of an index of the quality of review articles.* J Clin Epidemiol 1991;44:1271-8.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.* Lancet 2003;362:419-27.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al.; LIBERATE Study Group. *Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial.* Lancet Oncol 2009;10:135-46.

* Per l'elenco completo delle controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni d'impiego nonché dei possibili effetti indesiderati del tibolone, si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto