

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**Η ΤΙΒΟΛΟΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΗΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ****I. Γραμματικάκης, Α. Λυκάκης, Ν. Ευαγγελινάκης, Δ. Κασσάνος****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η τιβολόνη σήμερα διατίθεται σε περισσότερες από 90 χώρες (αλλά όχι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, από το 1988 και είναι πλέον ευρέως αποδεκτή ως το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και για την πρόληψη της οστικής απώλειας. Εάν και παλαιότερες μελέτες βεβαιώνουν την αντί-επιπλορητική της δράση στα οστά σε νεαρές και ηλικιωμένες γυναίκες, μόνο πρόσφατα έχουν εδραιωθεί ακλόνητα στοιχεία από κλινικές μελέτες, για το ότι η δράση της τιβολόνης μειώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων. Και αυτό διότι μειώνει την αποδόμηση του οστού σε ισοδύναμο ποσοστό, όπως ακριβώς και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ή η χρήση διφωσφονικών σκευασμάτων. Όπως ακριβώς και με τις ορμονικές θεραπείες υποκατάστασης, η μείωση της δόσης του φάρμακου κρίνεται αναγκαία, μετά από νέα στοιχεία σχετικά με την ικανοποιητική δράση της τιβολόνης σε χαμηλές χορηγούμενες δόσεις, για την αποφυγή παρενεργειών.

Όροι ευρετηρίου: τιβολόνη, οστεοπόρωση, κατάγματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τιβολόνη είναι πλέον ευρέως αποδεκτή ως το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και για την πρόληψη της οστικής απώλειας στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Μελέτες, τα τελευταία 25 χρόνια, έχουν επιβεβαιώσει τη δράση της στην οστική πυκνότητα σε νεαρές και ηλικιωμένες γυναίκες. Η τιβολόνη μειώνει ουσιαστικά την καταστροφή του οστικού ιστού (σχεδόν σε ποσοστό ισοδύναμο όπως και με την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης). Η αύξηση της οστικής πυκνότητας, συνοδευόμενη από τη μείωση της αποδόμησης του οστού, μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων (~50%), περισσότερο από ό,τι θα υπολογίζαμε μόνο από τις αλλαγές στην οστική πυκνότητα. Επίσης, όπως ακριβώς και με τις ορμονικές θεραπείες υποκατάστασης, η μείωση της δόσης του φαρμάκου κρίνεται αναγκαία, μετά από νέα στοιχεία σχετικά με τη ικανοποιητική δράση της τιβολόνης σε χαμηλές χορηγούμενες δόσεις, για την αποφυγή παρενεργειών. Ακλόνητη απόδειξη είναι η εμφάνιση, από μεγάλες εργασίες με μεταβαλλόμενες δόσεις τιβολόνης, του ότι η χορήγηση δόσης 1,25mg τιβολόνης είναι επαρκής για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και για τη μείωση του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Τα οφέλη της τιβολόνης στον οστέινο σκελετό είναι γνωστά από το 1980, όταν πρώτοι οι Lindsay και Hart δημοσίευσαν τα αποτελέσματα από μια αναλυτική κλινική πειραματική έρευνα¹. Ωστόσο, το 2002, μια αναδρομική ανασκόπηση 4 μόνο επιπρόσθετων εργασιών, με επαρκή ποιότητα (τυχαιοποιημένες μελέτες, placebo – ελεγχόμενων ομάδων ασθενών), ήρθε να προσθέσει στη βιβλιογραφία ένα ακόμα πλεονέκτημα της τιβολόνης, σχετικά με την ευεργετική δράση της στην απώλεια οστικής μάζας². Η μελέτη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι, ενώ παλαιές μελέτες έδιναν πλειάδα υποσχέσεων ότι η τιβολόνη είναι ένα προληπτικό φάρμακο κατά της οστεοπόρωσης, άφηναν ένα αξιοσημείωτο κενό όσον αφορά την αποτελεσματικότητά της στη μείωση του κινδύνου των καταγμάτων. Τα τελευταία 5 χρόνια, τα δεδομένα από νέες κλινικές μελέτες εδραιώνουν καλύτερα τα οφέλη της τιβολόνης, ιδιαίτερα στην ικανότητα του φαρμάκου να μειώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ηλικιωμένες γυναίκες, με αυξημένο κίνδυνο.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Οι Lindsay και Hart μελέτησαν τη δράση της τιβολόνης στην εξοικονόμηση οστικής μάζας, εν συγκρίσει με μια ομάδα γυναικών πρώιμης εμμηνόπαυσης (placebo)¹. Χρησιμοποιώντας μετρήσεις οστικής πυκνότητας μεταταρσίων

οστών, η οποία σήμερα θεωρείται ξεπερασμένη τεχνική, κατόρθωσαν να αποδείξουν διατήρηση του οστικού ιστού για διάστημα δύο χρόνων. Ο Berging και οι συνεργάτες του, χρησιμοποιώντας τιβολόνη σε γυναίκες πρώιμης εμμηνόπαυσης και χρησιμοποιώντας την αξονική τομογραφία για τις μετρήσεις τους, μια σαφώς πιο ευαίσθητη τεχνική μέτρησης της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη, απέδειξαν μια αύξηση 15% στην οστική πυκνότητα σε διάστημα δύο ετών³. Το 2001, ο Gallagher και οι συνεργάτες του παρουσίασαν τη μεγαλύτερη, έως τη δεδομένη χρονική στιγμή, κλινική μελέτη για την τιβολόνη (767 εγγεγραμμένες γυναίκες, μέσης ηλικίας 52 ετών), στην οποία απέδειξαν την αντί-επιανεμορροφική δράση της τιβολόνης στα οστά (40-50% μείωση του N-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου των οστών) και ανέδειξαν με τη μέθοδο DXA, αύξηση της οστικής πυκνότητας πέραν των δύο χρόνων πάνω από τη βασική γραμμή στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (2.0 και 2.6 για 1.25 και 2.5mg τιβολόνης αντίστοιχα) και στο ισχίο (1.3 και 2.1% για 1.25 και 2.5mg τιβολόνης αντίστοιχα)⁴.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΕΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Ο Geusens και οι συνεργάτες του αναφέρουν αύξηση 12% στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας άνω των δύο ετών σε οστεοπορωτικές γυναίκες (μέση ηλικία 68 έτη) στις οποίες χορηγήθηκε τιβολόνη⁵. Ο Bjarnason και οι συνεργάτες του επίσης αναφέρουν αύξηση της οστικής πυκνότητας σε οσφυϊκή μοίρα και βραχιόνιο οστό, άνω των δύο ετών, σε ηλικιωμένες γυναίκες οι οποίες λάμβαναν τιβολόνη και επιπλέον μπόρεσαν να αποδείξουν για ακόμα μια φορά την αντί-επιανεμορροφική δράση που έχει η τιβολόνη στα οστά, με τη μείωση 30% της οστεοκαλσίνης, ένα σημαντικό βιοχημικό δείκτη της οστικής αποδόμησης⁶.

ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Επιδημιολογική μελέτη για τα οστεοπορωτικά κατάγματα

Η μελέτη «the Million Women's Study» αναφέρεται σε γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο, ηλικίας 50-69 ετών και σχεδιάστηκε για να ερευνήσει τη δράση και την έκβαση (σε ό,τι αφορά στον καρκίνο και στα οστεοπορωτικά κατάγματα) ποικίλων ορμονικών θεραπειών υποκατάστασης⁷. Οι γυναίκες οι οποίες λάμβαναν α) μόνο οιστρογονοθεραπεία, β) συνδυασμό θεραπείας με οιστρογόνα-προγεστερόνη ή γ) τιβολόνη είχαν κατά πολύ παρόμοια αποτελέσματα μείωσης του κινδύνου των καταγμάτων (36, 42 και 33% αντίστοιχα).

Κλινικές μελέτες με σημείο αναφοράς τα κατάγματα

Η μελέτη «LIFT» σχεδιάστηκε για να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της τιβολόνης στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Ήταν μια αρκετά μεγάλη μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 4538 οστεοπορωτικές γυναίκες, μέσης ηλικίας 68 ετών. Τα κριτήρια επιλογής των γυναικών αυτών ήταν οστική πυκνότητα ισχίου ή οσφυϊκής μοίρας BMD (Bone Mineral Density) \leq T-score - 2.5 ή \leq 2.0, εάν συνυπήρχε κάταγμα σπόνδυλου σε ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης. Οι γυναίκες χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, μία placebo και μία που λάμβανε τιβολόνη 1.25mg. Εάν και αρχικά σχεδιάστηκε για διάρκεια τριών χρόνων, με δυνατότητα παράτασης για δύο χρόνια, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα με εισήγηση του «Data Safety and Monitoring Broad (DSMB)»⁸. Δύο ήταν τα βασικά αίτια της διακοπής: πρώτον, ο αυξημένος κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και δεύτερον, είχε αποδειχτεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σχετικά με τα κατάγματα. Μετά από μια παρακολούθηση (follow-up) 2.75 ετών, ο κίνδυνος παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης (συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων) ήταν 50% χαμηλότερος ($p < 0.001$) μεταξύ των γυναικών οι οποίες λάμβαναν τιβολόνη (2.1%), εν συγκρίσει με την ομάδα placebo (4.1%). Δυστυχώς όμως, η μελέτη ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες οι οποίες λάμβαναν τιβολόνη (1.1%), εν συγκρίσει με την placebo ομάδα (0.5%).

Θεωρία για τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης της τιβολόνης

Η συνιστώμενη δόση της τιβολόνης για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων είναι 2.5mg. Δόση 1.25mg μειώνει τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, αλλά όχι τόσο ικανοποιητικά^{9,10}. Ο Berging και οι συνεργάτες του δοκίμασαν δόσεις τιβολόνης 1.25mg και 2.5mg, εν συγκρίσει με μια ομάδα placebo, μετρώντας την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας με αξονική τομογραφία. Μετά την πάροδο δύο χρόνων και οι δύο δόσεις τιβολόνης που δοκιμάστηκαν αύξησαν την οστική πυκνότητα πάνω από τη μέση γραμμή, ενώ η ομάδα placebo ανέδειξε μείωση της οστικής πυκνότητας³. Η ομάδα ασθενών του λάμβανε τιβολόνη 2.5mg ανέδειξε 50% περίπου μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας από την ομάδα με χορηγούμενη δόση τιβολόνης, 1.25mg (πίνακας 1).

Ο Bjarnason και οι συνεργάτες του εξετάζοντας δόσεις τιβολόνης 1.25mg και 2.5mg, εν συγκρίσει με ομάδες placebo για διάστημα πέραν των δύο χρόνων, συμπέραναν ότι η δράση του φάρμακου στο σκελετό ήταν παρεμφερής, χωρίς σημαντικές διαφορές¹¹. Η πιο εκτενής έρευνα για τη χορηγούμενη δόση της τιβολόνης δημοσιεύτηκε από τον Gallagher και τους συνεργάτες του, οι οποίοι δοκίμασαν χορηγούμενες δόσεις τιβολόνης (0.3, 0.625, 1.25 και 2.5mg)

Πίνακας 1. 2 χρόνων αθροιστικών ποσοστών αύξησης της οστικής πυκνότητας σπονδυλικής στήλης, με ημερήσια χορήγηση τιβολόνης.

Εισηγητής	Μέση ηλικία (έτη)	Δόση τιβολόνης (αριθμός ασθενών)		
Αύξηση (%) οστικής πυκνότητας, εν συγκρίσει με την ομάδα placebo		1.25mg	2.5mg	BMD μέθοδος
Berning et al.	52-53	9.4 (33)	14.7 (32) ^a	QCT
Bjarnason et al.	65-68	5.5 (28)	4.7 (28)	DXA
Gallagher et al.	52-53	4.3 (127)	4.9 (131)	DXA
Αύξηση (%) οστικής πυκνότητας με σύγκριση της βασικής γραμμής				
Gambacciani et al.	52-53	2.2 (27)	2.9 (15)	DXA
Roux et al.	54-55	1.9 (73)	3.6(70) ^a	DXA

^a Σημαντική στατιστική διάφορα μεταξύ των χορηγούμενων δόσεων

για δύο χρόνια, συγκριτικά με ομάδες placebo ασθενών και χρησιμοποιώντας για τις μετρήσεις τους ταυτόχρονα DXA σπονδυλικής στήλης και ισχίου⁴. Συμπέραναν λοιπόν ότι η χορηγούμενη δόση τιβολόνης 0,3mg ήταν αναποτελεσματική στην πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας, ενώ μόνο οι δόσεις των 1.25 και 2.5mg προκαλούσαν αύξηση της οστικής πυκνότητας και στην οσφυϊκή μοίρα αλλά και στο ισχίο, χωρίς να εμφανίζουν σημαντικές στατιστικές διαφορές οι δύο δόσεις μεταξύ τους.

Ο Gambacciani και οι συνεργάτες του αναφέρουν, μετά από μελέτη ότι δόσεις τιβολόνης 1.25 και 2.5mg επιδρούν στην αναδιοργάνωση του οστού και στην αύξηση της οστικής πυκνότητας, συμπεραίνοντας ότι αμφότερες μικρές και μεγάλες δόσεις τιβολόνης αυξάνουν την οστική πυκνότητα⁹. Λόγω όμως του μικρού αριθμού ασθενών, η μελέτη αυτή δεν μπόρεσε να αναδείξει διαφορές μεταξύ των χορηγούμενων δόσεων τιβολόνης.

Ο Roux και οι συνεργάτες του σύγκριναν και αυτοί δόσεις τιβολόνης 1.25 και 2.5mg, συμπεραίνοντας ότι και στις δύο ομάδες η μείωση αποδόμησης του οστού ήταν όμοια, αλλά η ομάδα που έλαβε τιβολόνη 2.5mg παρουσίασε στατιστικά σημαντικότερη αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη στα δύο χρόνια¹².

Τελευταία, η μελέτη LIFT, συγκρίνοντας χορηγούμενη δόση τιβολόνης 1.25mg συγκριτικά με ομάδα ασθενών που λάμβαναν placebo αγωγή, βρήκε 50% μείωση του κινδύνου των καταγμάτων για διάρκεια θεραπείας περίπου κοντά στα τρία χρόνια. Συνεπώς, υπάρχει ομόφωνη αποδοχή από διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες ότι ημερήσια δόση τιβολόνης 1.25mg έχει ικανοποιητική ευεργετική δράση στο σκελετό.

SUMMARY

Tivolone is disposed in more than 90 countries (but not in United States of America) for postmenopausal women and is widely accepted as gold standard for the treatment of vasomotor symptomatology and prevention of osseous deprivation. Even though previous studies assert its' anti- resorptive action on bones of young and elderly women, it is the last years that clinical studies solidly proved that tivolone reduces the risk of osteoporotic fractures. It seems that

tivolone is equally effective in decreasing bone resorption with hormonal replacement therapy and biphosphonates. Recent studies indicated that lower dosage of tivolone is accompanied by fewer side effects and similar effectiveness, claiming that, as in the case of hormonal replacement therapy, reduction of dosage is required.

Key words: tivolone, osteoporosis, fractures.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Lindsay R, Hart A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br. J. Med.* 1980; 280:1207-1209.
2. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:16-23.
3. Berning B, Van Kuijk JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19:395-399.
4. Gallagher J, Baylink DJ, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86:4717-4726.
5. Geusens P, Dequeker J, Schot LP. Non-linear increase in vertebral density induced by synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991; 13:155-162.
6. Bjarnason N, Bjarnason J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81:2419-2422.
7. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. The Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291:2212-2220.
8. Cummings SR. LIFT study is discontinued. [Letter to the Editor]. *BMJ* 2006; 332:667.
9. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 18:9-16.
10. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006; 13:917-925.
11. Bjarnason N, Bjarnason J, Christiansen C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997; 20:151-155.
12. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Behamou CL. Randomized, double-masked 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos. Int.* 2002; 13:241-248.