

MENOPAUSA E TOS

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA a che punto siamo



STEFANO LELLO
Dipartimento Salute Donna
e Bambino e di Sanità
Pubblica, Fondazione
Policlinico Gemelli-Irccs,
Roma

LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS) è la terapia di scelta per i disturbi menopausali e per prevenire lo sviluppo della perdita ossea e le fratture correlate in menopausa. Nello Studio Women's Health Initiative (WHI) pubblicato nel 2002 (braccio con estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato) e nel 2004 (braccio con estrogeni coniugati equini) viene riportato un aumento del rischio cardiovascolare, del cancro mammario e di probabile demenza nelle donne trattate rispetto a placebo. Recentemente, però, la Food and Drug Administration (FDA) ha rimosso le avvertenze su tali rischi aumentati dai foglietti illustrativi delle TOS presenti negli USA. Questo cambiamento è stato importante per poter proteggere la salute della donna in menopausa. Inoltre, è fondamentale conoscere le differenti caratteristiche delle varie formulazioni per la TOS. Le varie TOS si differenziano in base alla composizione farmacologica, agli schemi di somministrazione ed alla via di somministrazione (orale o transdermica/percutanea). Le terapie orali con estrogeno e progestinico sono utilizzate, come è ben noto, nelle donne con utero, ed il progestinico o il progestinico rivestono un ruolo protettivo a livello endometriale contro il possibile iperstimolo estrogenico, che porterebbe ad un aumento del rischio di iperplasia e/o carcinoma endometriale. Ricordato questo, però, in alcuni casi il progesterone o il progestinico possono determinare alcune caratteristiche che configurano le basi per una personalizzazione della scelta della TOS, fermo restando che tutte le TOS sono in grado di migliorare la sintomatologia menopausale. I vari tipi di TOS attualmente a disposizione nel nostro Paese sono approvati dalle autorità regolatorie e quindi autorizzati all'uso clinico sulla base di studi che ne hanno dimostrato efficacia e sicurezza, con le indicazioni e le controindicazioni riportate nel foglietto illustrativo. L'auspicio è che anche in Europa, sull'esempio della FDA, venga aggiornato il foglietto illustrativo delle TOS disponibili. Le TOS sistemiche possono essere somministrate per via orale o per via transdermica o percutanea. Tra le vie orali, abbiamo associazioni con estro-

geni e progestinici (o progesterone), il Tibolone ed il TSEC (associazione tra estrogeni coniugati e bazedoxifene). Le associazioni con estrogeni e progestinici si differenziano tra di esse non solo per la componente estrogenica (estradiolo micronizzato, estradiolo emidrato, estradiolo valerato), ma anche per la componente progestinica (progesterone, didrogesterone, drospirenone, dienogest, nomegestrolo acetato, noretisterone acetato). La componente progestinica può determinare alcune caratteristiche peculiari di una associazione rispetto alle altre, come per esempio il drospirenone con i suoi effetti positivi sui livelli della pressione arteriosa. Alcuni dati osservazionali pubblicati a livello europeo non mostrano un aumento del rischio di tumore mammario nelle associazioni di TOS contenenti progesterone o didrogesterone. Per ciò che riguarda i dosaggi per via orale, il dosaggio di 1 mg/die di estradiolo, un basso dosaggio di estrogeno, mostra una capacità in generale sovrapponibile al dosaggio standard (pari 2 mg/die di estradiolo) nel miglioramento dei sintomi menopausali e nella protezione del tessuto osseo rispetto alla perdita postmenopausale. Il Tibolone, un tipo di TOS peculiare, è una molecola



La via orale appare ridurre maggiormente i livelli di colesterolo totale ed LDL ed aumentare i livelli di colesterolo HDL e di trigliceridi, mentre l'impatto a livello dei lipidi con la via transdermica appare globalmente più neutrale sia sul colesterolo e le sue frazioni sia sui trigliceridi.

che, una volta assunta per via orale come compresse, viene trasformato in tre metaboliti, due con attività estrogenica (3alfa- e 3beta-tibolone) ed uno con attività progestinica ed androgenica (delta4-tibolone). Il tibolone esplica una azione di attività di modulazione enzimatica a livello del seno riducendo la produzione di estrogeni intramammari, motivo per cui il tessuto non viene stimolato significativamente; infatti, la densità mammaria non aumenta; inoltre, dati della letteratura mostrano assenza di aumento del rischio di cancro mammario con tibolone. Il TSEC (Tissue Selective Estrogen Complex) è composto da estrogeni coniugati + bazedoxifene, quindi non contiene progestinici. Giova ricordare come l'aumento, seppur lieve, del rischio di cancro mammario sia stato riportato soltanto per le TOS combinate con estrogeno+progestinico, mai con estrogeni da soli. In questa combinazione, il bazedoxifene esplica effetto antiestrogenico a livello endometriale (motivo per cui non è necessario il progestinico) e a livello mammario, come indicato dal mancato aumento della densità mammaria con questo tipo di TOS. Per ciò che riguarda la TOS per via transdermica o percutanea, abbiamo a disposizione dei cerotti a matrice (diversi dai vecchi cerotti a serbatoio con alcool), che rilasciano dosaggi bassi o medi, oppure gel transcutanei che, in base al numero di puff quotidiani, consentono di adattare il dosaggio estrogenico. Inoltre, esistono sistemi transdermici che associano estrogeni e progestinici. La via orale appare ridurre maggiormente i livelli di colesterolo totale ed LDL ed aumentare i livelli di colesterolo HDL e di trigliceridi, mentre l'impatto a livello dei lipidi con la via transdermica appare globalmente più neutrale sia sul colesterolo e le sue frazioni sia sui trigliceridi. Il rischio di trombosi venosa appare non essere aumentato significativamente con la via transdermica, ma neanche con il tibolone o con il TSEC per via orale. Quando il problema clinicamente predominante e la secchezza/atrofia vaginale la terapia di scelta è quella locale (estriolo, estradiolo, prasterone). Questi sono soltanto alcuni elementi da considerare nella personalizzazione della TOS.