Bollettino di Ginecologia Endocrinologica
Vol 15:1-4, 2021

Follow-up ed evoluzione della TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva) nella donna già in terapia

Paoletti AM, Neri M, Giancane E, Vallerino V, Corda V, Abis P, Ronchi A, Marotto MF, Pilloni M, Piras B, Melis GB, Mais V.
Clinica Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Università degli Studi di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, Policlinico Universitario Duilio Casula (Cagliari).

ABSTRACT

{ITA} Nell'ultimo decennio si è rivalutato il ruolo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) della menopausa, grazie all'utilizzo di bassissimi dosaggi, all'introduzione di nuovi progestinici con un profilo di sicurezza migliore e alla pubblicazione di studi che supportano i vantaggi del trattamento per la salute della donna in post-menopausa. Sulla base delle raccomandazioni delle società internazionali che si occupano di TOS, non esiste indicazione a interrompere tassativamente il trattamento dopo un determinato periodo. Pertanto, nella gestione della donna che assume TOS si devono considerare aspetti quali dose ormonale da usare, tipo di progestinico da associare, modo di somministrazione e follow-up. Questa mini-review affronta ciascuno di questi aspetti.

-

{ENG} In the last decade, the role of hormone replacement therapy (HRT) of menopause has been reassessed, thanks to the use of very low doses, to the introduction of new progestogens with a better safety profile and to the publication of studies that support the benefits of treatment for the post-menopausal women health. Based on the recommendations of international societies that are interested in HRT, there is no indication to strictly stop treatment after a certain period. Therefore, in the management of the women who assume HRT, aspects such as hormone dose to be used, type of progestin to be associated, method of administration and follow-up must be considered. This mini-review focuses each of these aspects

INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio è stata profondamente rivalutata l'utilità e l'importanza della terapia ormonale sostitutiva (TOS) per la salute della donna in post-menopausa, anche grazie all'introduzione di nuove molecole, specialmente in riferimento ai nuovi progestinici disponibili. Infatti, numerose evidenze sono emerse in letteratura che dimostrano la significativa correlazione tra i sintomi immediati della menopausa e il rischio per la salute metabolica, del sistema cardiocircolatorio, dell'osso e del sistema nervoso centrale [1-3], così da sviluppare il concetto che la donna che più manifesta sintomi climaterici è più a rischio in futuro per queste problematiche (figura 1).

Attuare una TOS, pertanto, consente di migliorare nell'immediato il benessere e la qualità di vita della donna con menopausa sintomatica, ma permette inoltre di ridimensionare i rischi per la salute futura [4,5]. La Società Italiana della Menopausa (SIM) nel 2017 ha coniato delle raccomandazioni sulla TOS [5], in linea con le raccomandazioni delle società mondiali che si occupano di menopausa: suggerisce di proporre la TOS alle donne sintomatiche, di età inferiore ai 60 anni e comunque entro i 10 anni dalla menopausa, dopo avere escluso la presenza di controindicazioni; la TOS, inoltre, deve far parte di un insieme di interventi volti a migliorare lo stato di salute generale, comprendente raccomandazioni sullo stile di vita, sulla nutrizione e sull'attività fisica. Tra questi aspetti, l'attività fisica presenta, per altro, una correlazione diretta con i sintomi della menopausa: le donne che svolgono abitualmente attività fisica avvertono sintomi meno intensi e l'allenamento migliora il controllo termoregolatorio e riduce i sintomi soggettivi connessi con la vampata di calore [6]. Obesità e sovrappeso, nonostante si creda che il tessuto adiposo protegga dai sintomi climaterici per l'azione di conversione di androgeni in estrogeni mediata dall'aromatasi, sono stati correlati negativamente col sintomo vampata: donne con maggiore BMI riferiscono più vampate

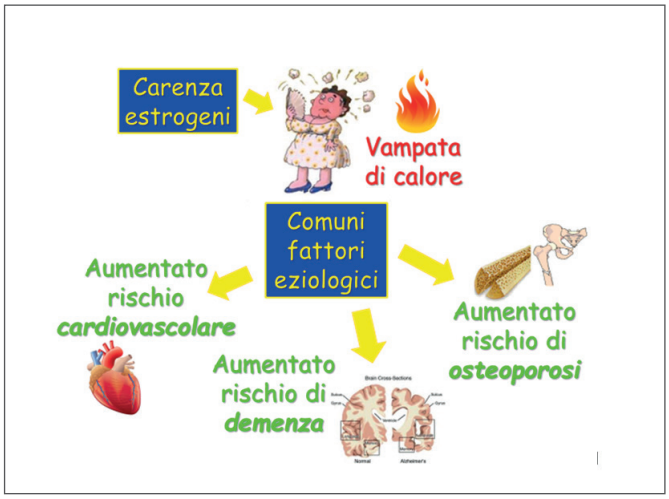

Fig. 1 - La menopausa e la riduzione dei livelli di estrogeni determinano un progressivo aumento di vari tipi di rischio.

rispetto alle coetanee magre [7], aumenti del tessuto adiposo in peri-/post-menopausa aumentano i sintomi neurovegetativi [8], mentre la perdita di peso migliora la sintomatologia riferita [9]. Di conseguenza, la donna che segue un percorso di terapia ormonale della menopausa dovrebbe essere sempre esortata ad uno stile di vita e dietetico idoneo.
Tra i principi generali della TOS, le variabili da tenere in considerazione sono relative al dosaggio di estrogeni da utilizzare, al tipo di progestinico da associare nella donna che ha l'utero, al modo di somministrazione della terapia, nonché al follow-up della donna in trattamento e alla durata del trattamento stesso.

DOSAGGIO ORMONALE DA IMPIEGARE

Non esiste un dosaggio definito ideale in TOS poiché la risposta terapeutica è individuale ed estremamente variabile. Quello da impiegare è il dosaggio sufficiente per ottenere beneficio sulla sintomatologia, considerando che il target terapeutico può essere ottenuto anche con dosi basse di estrogeni [5,10]. Di recente, stanno emergendo evidenze sull'efficacia di dosaggi ultra-bassi di estrogeni o estro-progestinici nel controllo della sintomatologia climaterica [11,12], anche se non è chiaro il loro ruolo protettivo nei confronti di osteoporosi e fratture [13]. Nella tabella 1 sono indicati i dosaggi comunemente utilizzati in TOS della menopausa.

TIPO DI PROGESTINICO

L'impiego di progesterone o di progestinici in TOS è necessario nella donna che ha l'utero per proteggerla dal rischio di sviluppare iperplasia e neoplasia endometriale, eccezion fatta per la combinazione estrogeni coniugati/bazedoxifene, formulazione che grazie al bazedoxifene ha un'azione intrinseca endometrio-protettiva [14]. Rispetto al più desueto medrossiprogesterone acetato (MPA), oggi sono disponibili diversi progestinici di sintesi che possono avere effetti differenti in relazione ai rischi della TOS. Ad esempio, se si considera il lieve aumento del rischio di tumore mammario nelle utilizzatrici di terapia combinata estro-progestinica, questo non sembra verificarsi nelle associazioni con progesterone micronizzato o diidrogesterone, rispetto ad altri progestinici di sintesi [5,15]. Un altro aspetto da tenere in considerazione, è l'influenza che i progestinici possono avere sul sistema nervoso centrale, l'umore e il rischio di disturbi cognitivi. I risultati dell'*Women's Health Initiative-Memory Study* non hanno evidenziato un'azione protettiva sullo sviluppo di disfunzioni cognitive da parte della TOS con MPA come progestinico, ma, piuttosto, è emerso un potenziale effetto nocivo quando il trattamento è iniziato in età più avanzate [16]. Tuttavia, il progesterone naturale e altri progestinici di sintesi presentano dei profili di farmacocinetica e farmacodinamica ben diversi, e numerosi studi, sia in modelli cellulari e animali, sia clinici, hanno supportato l'ipotesi di un effetto neuroprotettivo del progesterone [17]. Non a caso, il progesterone viene convertito a livello cerebrale in allopregnanolone, un neurosteroide che modula l'attività dei recettori GABA-ergici, in particolare il recettore GABA-A, con un'azione ansiolitica e antidepressiva [18], e stimola la sintesi di fattori neurotrofici cerebrali, effetti non indotti invece dall'MPA [17]. Altri lavori hanno studiato gli effetti indotti da altri progestinici di sintesi a livello cerebrale, in modo particolare sulla loro attività di stimolo sulle concentrazioni di allopregnanolone [19]. In studi condotti su topi ovariectomizzati, sia il clormadinone acetato, sia il nomegestrolo acetato hanno dimostrato di aumentare i livelli di allopregnanolone e beta-endorfine in aree specifiche cerebrali (sistema limbico), con un effetto talvolta sinergico quando co-somministrati con l'estradiolo [20,21]. Da studi clinici condotti in donne in post-menopausa emerge, inoltre, che la TOS, verosimilmente proprio per questa azione a livello centrale, può migliorare i sintomi psicologici e il tono dell'umore: ci sono evidenze su un effetto psicologico favorevole svolto dalla combinazione estradiolo valerato/ciproterone acetato, capace anche di attivare i circuiti dopaminergici, in misura maggiore del solo estradiolo [22]. La combinazione estradiolo valerato/dienogest ha dimostrato effetti positivi sui sintomi psicologici, rispetto alla combinazione estradiolo valerato/MPA, che ne ha determinato addirittura un peggioramento [23]. Il dienogest in TOS, inoltre, ha dimostrato effetti protettivi e benefici su vigilanza, funzioni cognitive e memoria [24,25]. Sono da confermare con studi più specifici gli effetti del tibolone sulle funzioni cognitive, ma questa particolare molecola, per la sua peculiare caratteristica di essere convertita in metaboliti con attività estrogenica, progestinica e androgenica, ha dimostrato di avere effetti positivi sul tono dell'umore, ma soprattutto di conferire significativi miglioramenti della sessualità e della libido [26]. Pertanto, una terapia sostitutiva con questa molecola merita di essere considerata nella donna in cui è più manifesto un declino della sessualità. In conclusione, l'effetto della TOS sui sistemi psico-cognitivi deve essere rivalutato alla luce di queste numerose evidenze di "neuroprotezione" e di beneficio sul tono dell'umore svolte dai più nuovi progestinici.

MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Come ben noto, una TOS sistemica può essere attuata mediante somministrazione orale o transdermica. La somministrazione transdermica presenta il vantaggio di oltrepassare il circolo epatico e l'effetto di primo passaggio; di conseguenza, questo tipo di somministrazione presenta alcuni vantaggi in termini di sicurezza, relativamente al rischio emocoagulativo e tromboembolico. Già da tempo sono state riportate evidenze in letteratura sul diverso profilo di sicurezza con queste due diverse vie di somministrazione. Uno dei primi studi

DOSE	Estradiolo orale	Estrogeni coniugati	Estradiolo gel transcutaneo	Estradiolo cerotto	Tibolone
Standard	2 mg	0,625 mg	1,5 mg	50 mcg	2,5 mg
Bassa	1 mg	0,45 mg	1 mg	25 mcg	1,25 mg
Ultra-bassa	0,5 mg	0,30 mg	0,75 mg	12,5 mcg	0,625 mg

Tabella 1 dosaggi comunemente utilizzati in TOS. Modificata dall'originale, vedi ref. 5

caso-controllo, condotto nel 1997 in 55 donne sane in post-menopausa, che ha confrontato l'effetto di una TOS per via orale e per via transdermica sui marcatori della coagulazione: rispetto al placebo, è stato dimostrato che il regime orale, ma non quello transdermico, aumenta significativamente i livelli di attivazione della protrombina e la capacità fibrinolitica globale, e riduce significativamente i livelli dell'attivatore tissutale del plasminogeno e del suo inibitore, concludendo che la TOS per via orale è in grado di attivare i meccanismi della coagulazione, mentre la terapia transdermica ha un effetto sostanzialmente neutrale [27]. Analogamente, nonostante un sovrapponibile effetto endotelio-protettivo per entrambe le vie di somministrazione per la capacità di indurre vasodilatazione periferica, gli estrogeni somministrati per via orale comportano un aumento della proteina C reattiva, marcatore di infiammazione, che non si associa invece al trattamento transdermico [28]. Questi dati clinici trovano un corrispettivo con ampi studi di coorte, che hanno evidenziato un aumento del rischio di eventi trombo-embolici venosi in donne che utilizzano TOS, quando questa venga assunta per via orale ma non se assunta per via transdermica [29,30]. Altri studi, infine, hanno cercato una correlazione tra TOS e rischio di stroke: da uno studio di coorte condotto considerando i casi di stroke in donne inglesi di età compresa tra i 50 e i 79 anni, è emerso un significativo aumento del rischio di eventi nelle utilizzatrici di TOS orale sia ad alto che a basso dosaggio rispetto alle non utilizzatrici, mentre nelle utilizzatrici di terapia transdermica il rischio aumentava sono con alti dosaggi [31]. Alla luce di queste evidenze scientifiche, è di fondamentale importanza la scelta della modalità di somministrazione del trattamento, considerando anche parametri individuali come età, BMI, comorbilità e stato metabolico, prediligendo una somministrazione transdermica in donne d'età maggiore o con profili di rischio meno favorevoli per eventi cardiovascolari e tromboembolici.
Nella tabella 2 sono riassunti gli effetti delle diverse modalità di somministrazione della TOS analizzati in questo paragrafo.

DOSE	TOS orale	TOS transdermica
Attivazione della coagulazione	↑	—
PCR	↑	—
Rischio TEV	↑	—
Rischio stroke	↑	↑

Tabella 2: effetti delle diverse vie di somministrazione della TOS.
TEV= tromboembolismo venoso
PCR= proteinaa C reattiva

FOLLOW-UP E DURATA DEL TRATTAMENTO

Dopo l'inizio di una TOS, sarebbe opportuno rivalutare la donna entro 2-3 mesi, col fine di valutare l'efficacia e l'eventuale insorgenza di eventi avversi [13]. Le raccomandazioni nazionali e internazionali sono d'accordo col suggerire successivamente controlli annuali, durante i quali rivalutare la sintomatologia e la storia clinica della donna, e, se ritenuto opportuno, consigliare eventuali esami strumentali e di laboratorio per valutare lo stato di salute generale [5,10,13]. La comparsa di effetti collaterali soggettivi come tensione mammaria, cefalea o ritenzione idrica può essere gestita con una riduzione della dose, oltre che con il cambiamento della terapia [13]. Relativamente alla durata della TOS, non esistono delle indicazioni ad interrompere tassativamente il trattamento dopo un determinato periodo, ma la scelta di continuazione dovrebbe essere affrontata con la donna creando un accordo terapeutico alla luce dei sintomi, dei benefici e dei rischi della terapia [5]. L'utilizzo di dosi basse o ultra-basse e di modalità di somministrazione più neutrali, come la somministrazione transdermica, consente, infatti, di portare avanti la terapia sostitutiva con un buon livello di sicurezza, sempre che non sussistano o non compaiano controindicazioni all'utilizzo [5]. In conclusione, più che mai quando si parla di terapia ormonale della menopausa, è fondamentale l'individualizzazione del trattamento sulla base delle esigenze della donna.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. Circulation. 2008;118:1234-40.
2. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:524-34.
3. Maki PM. Verbal memory and menopause. Maturitas. 2015;82:288-90.
4. De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Maturitas. 2016;91:153-5.
5. Gambacciani M, Biglia N, Cagnacci A, Caruso S, Cicinelli E, DE Leo V, DI Carlo C, Farris M, Gambera A, Guaschino S, Lanzone A, Paoletti AM, Russo N, Vicariotto F, Villa P, Volpe A; Italian Menopause Society (SIM). Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. Minerva Ginecol. 2018;70:27-34. www.simenopausa.it
6. Bailey TG, Cable NT, Aziz N, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Low DA, Jones H. Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flushes. J Physiol. 2016;594:657-67.
7. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. Am J Public Health. 2006;96:1226-35.
8. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, Joffe H, Crandall CJ, Waetjen LE, Matthews KA. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. Am J Epidemiol. 2009;170:766-74.

9. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, Christie AJ, Levine MD. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. Menopause. 2015;22:59-65.
10. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24:728-53.
11. Archer DF, Schmelter T, Schaefers M, Gerlinger C, Gude K, A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause. 2014;21:227-35.
12. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007;110:771-9.
13. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). Maturitas. 2016;89:63-72.
14. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E189-E198.
15. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among postmenopausal women in France. PLoS One 2013;8:e78016.
16. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289:2651-62.
17. Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection. Horm Behav. 2013 Feb;63:284-90.
18. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, Savic I, Strömberg J, Timby E, van Broekhoven F, van Wingen G. Allopregnanolone and mood disorders. Prog Neurobiol. 2014;113:88-94.
19. Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, Merlini S, Cela V, Angioni S, Genazzani AR. Progestogens and brain: an update. Maturitas. 2009;62:349-55.
20. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A, Cubeddu A, Casarosa E, Begliuomini S, Luisi M, Cela V, Genazzani AR. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. Contraception. 2009;80:53-62.
21. Lenzi E, Pluchino N, Begliuomini S, Ninni F, Freschi L, Centofanti M, Casarosa E, Luisi S, Valentino V, Luisi M, Genazzani AR. Effects of nomegestrol acetate administration on central and peripheral beta-endorphin and allopregnanolone in ovx rats. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008;110:67-75.
22. Paoletti AM, Floris S, Mannias M, Orrù M, Crippa D, Orlandi R, Del Zompo M, Melis GB. Evidence that cyproterone acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:608-12.
23. Caglayan EK, Kara M, Etiz S, Kumru P, Aka N, Kose G. The effects of progesterone selection on psychological symptoms in hormone replacement therapy. Adv Clin Exp Med. 2014;23:63-7.
24. Saletu B, Anderer P, Gruber D, Metka M, Huber J, Saletu-Zyhlarz GM. Hormone replacement therapy and vigilance: double-blind, placebo-controlled EEG-mapping studies with an estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone in menopausal syndrome patients. Maturitas. 2002;43:165-81.
25. Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B, Saletu-Zyhlarz G, Gruber D, Metka M, Huber J, Gräser T, Oettel M. Effects of hormone replacement therapy on perceptual and cognitive event-related potentials in menopausal insomnia. Psychoneuroendocrinology. 2003;28:419-45.
26. Genazzani AR, Pluchino N, Bernardi F, Centofanti M, Luisi M. Beneficial effect of tibolone on mood, cognition, well-being, and sexuality in menopausal women. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006;2:299-307.
27. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:3071-8.
28. Ho JY, Chen MJ, Sheu WH, Yi YC, Tsai AC, Guu HF, Ho ES. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. Hum Reprod. 2006;21:2715-20.
29. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation. 2007;115:840-5.
30. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:340-5.
31. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ. 2010;340:c2519.