

## Menopausa e qualità della vita: effetti del tibolone

S. LELLO<sup>1</sup>, F. GUARDIANELLI<sup>1</sup>, A.M. PAOLETTI<sup>2</sup>, S. VOTANO<sup>1</sup>, G.B. MELIS<sup>2</sup>, G. VITTORI<sup>1</sup>

RIASSUNTO: Menopausa e qualità della vita: effetti del tibolone.

S. LELLO, F. GUARDIANELLI, A.M. PAOLETTI, S. VOTANO, G.B. MELIS, G. VITTORI

*La menopausa è associata a sintomi derivanti dalla carenza estrogenica. Tali sintomi possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita globale della donna in menopausa. Vampate, sudorazioni, disturbi del sonno e secchezza vaginale sono disturbi comuni. La riduzione del desiderio sessuale è correlata sia alla carenza estrogenica sia alla carenza androgenica. Nella sindrome climaterica sono presenti anche disturbi dell'umore. La terapia ormonale sostitutiva (TOS) migliora molti di tali sintomi. Il tibolone, grazie alle sue attività di tipo estrogenico ed androgenico, appare in grado di migliorare significativamente tali problemi, compreso quello della riduzione del desiderio sessuale, esercitando un impatto benefico sulla qualità della vita globale della donna in menopausa.*

SUMMARY: Menopause and quality of life: effects of tibolone.

S. LELLO, F. GUARDIANELLI, A.M. PAOLETTI, S. VOTANO, G.B. MELIS, G. VITTORI

*Menopause is associated with symptoms caused by estrogen deficiency. These symptoms may have a negative impact on overall quality of life of a menopausal woman. Hot flashes, sweating, sleep disturbances and vaginal dryness are common symptoms. Decreased sexual desire is related to both estrogen and androgen deficiency. Climacteric syndrome includes also mood disturbances. Hormonal Replacement Therapy (HRT) improves many of these symptoms. Tibolone, through its estrogenic and androgenic activities, is able to improve significantly these problems, including decreased libido, obtaining a positive effect on overall quality of life in menopause.*

KEY WORDS: Menopausa - Sindrome climaterica - Terapia ormonale sostitutiva - Tibolone.  
Menopause - Climacteric syndrome - Hormone Replacement Therapy - Tibolone.

La qualità di vita della donna in menopausa è uno dei parametri maggiormente importanti nella gestione clinica della paziente in tale fascia di età. La terapia ormonale, con le sue molteplici implicazioni d'organo e sistema, deve necessariamente mirare a migliorare il senso di benessere globale del soggetto trattato.

Negli ultimi anni vi è stata una crescente consapevolezza nei Clinici della necessità di indagare come la donna si adatti ai cambiamenti fisici, psichici ed emotivi, che la menopausa comporta. Inoltre, il momento in cui il medico rivolge domande riguardo lo stato di benessere o meno alla paziente, viene da questa percepito come una forma ulteriore di avvicinamento nell'ambito del rapporto medico-paziente.

Il problema risiede anche nel fatto che, sebbene l'età della menopausa sia rimasta stabile, la durata media della vita delle donne continua ad aumentare. Attualmente, come è noto, la durata media di vita della donna è di oltre 80 anni, molte donne quindi trascorrono più di 1/3 della loro vita in postmenopausa.

La cessazione dell'attività dell'ovaio e la conseguente riduzione dei livelli ormonali di tipo estrogenico sono in grado di influenzare vari sistemi nell'organismo femminile, con possibili significative implicazioni di tipo clinico. Come è noto, all'inizio del periodo menopausale le donne possono soffrire di sintomi di tipo neuroendocrino (vampate, sudorazioni, etc.) e, in seguito, di altri sintomi, come la secchezza vaginale da atrofia (Tab. 1).

Gli studi di tipo epidemiologico mostrano che, in assenza di terapia ormonale, circa il 70-80% delle donne avrà, in diversa misura, sintomi climaterici. Nonostante questa alta prevalenza, l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva resta piuttosto basso. Il tipo e l'in-

<sup>1</sup>IRCCS IDI San Carlo, Roma  
Divisione di Ginecologia

<sup>2</sup>Università degli Studi di Cagliari  
Clinica Ostetrica e Ginecologica

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - SINDROME MENOPAUSALE.

Sintomi	
a breve termine	a medio-lungo termine
• Vampate	• Dispareunia
• Sudorazioni	• Perdita di libido
• Insonnia	• Disuria
• Ansia/irritabilità	• Atrofia vaginale
• Perdita di memoria	• Malattie cardiovascolari
• Scarsa concentrazione	• Osteoporosi
• Cambiamenti d'umore	• Demenza (?)

tenità dei sintomi sono, in generale, variabili da soggetto a soggetto e da un periodo all'altro anche per lo stesso soggetto.

Studi di popolazione su larga scala suggeriscono che i soli sintomi che si correlano con sicurezza con lo stato menopausale sono i sintomi vasomotori e l'atrofia genitale.

Come illustrato nella Figura 1, l'incidenza di alcuni gruppi di sintomi climaterici tende ad aumentare durante la transizione dalla pre- alla postmenopausa. Lo studio riportato nella Figura 1 mostra l'incidenza dei sintomi valutata su un gruppo di 474 donne con un range di età di 45-55 anni, divise in pre-, peri- e postmenopausa (1).

Un numero significativo di donne soffre di disturbi del sonno, sia come conseguenza di alterazioni delle fasi del sonno secondarie all'ipoestrogenismo sia a causa delle vampate notturne. Il trattamento con estrogeni tende a migliorare il pattern del sonno, soprattutto nei soggetti che non presentino alterazioni psicologiche; nelle donne con disturbi psicologici in grado di alterare la qualità e la quantità del sonno, gli estrogeni da soli non riescono a migliorare significativamente l'insonnia (2, 3). Circa il 42% delle donne sane di mezza età presenta qualche disturbo del sonno; il problema riportato più frequentemente è il risveglio notturno, seguito dall'alzarsi dal letto prima

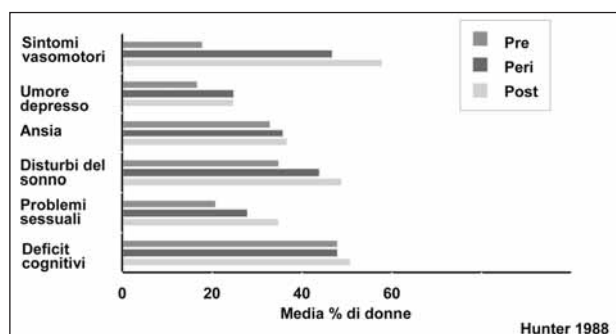


Fig. 1 - Sintomi climaterici in rapporto allo stato menopausale.

di quanto desiderato. Durante la transizione menopausale, inoltre, il disturbo dell'insonnia viene riportato più frequentemente tra le donne che non utilizzano terapia ormonale sostitutiva (4).

A livello vaginale gli effetti del deficit estrogenico possono avere importanti ripercussioni negative sulla funzione sessuale e, quindi, sul benessere generale. La terapia con estrogeni ha dimostrato di migliorare la secchezza vaginale e di migliorare la sfera sessuale. I meccanismi biologici attraverso cui gli ormoni dell'ovaio influenzano la funzione sessuale comprendono effetti su anatomia genitale, flusso sanguigno periferico e funzione dei nervi periferici (5). I problemi urogenitali nella popolazione femminile sono presenti in circa 1/3 delle donne con oltre 50 anni di età. Rispetto ai sintomi vasomotori, i sintomi urogenitali si presentano più tardivamente nella postmenopausa. I problemi più frequenti sono l'atrofia vaginale (secchezza, bruciore, prurito) e la dispareunia (6, 7).

Il problema della associazione tra sintomi vasomotori e sintomi depressivi resta una questione ancora per alcuni versi aperta: la fase di transizione premenopausa-postmenopausa è un momento della vita della donna in cui è più frequente il sintomo dell'umore depresso, come manifestazione di ricaduta in soggetti con pregressi episodi di disturbi dell'umore o come primo episodio depressivo (8). Circa il 20% delle donne in perimenopausa, infatti, presenta la depressione come problema principale; ne segue che l'umore disforico può essere in qualche misura correlato con lo stato menopausale ed i cambiamenti biologici associati con la menopausa stessa. Un umore depresso può essere collegato con i bassi livelli di estrogeni, dal momento che gli estrogeni svolgono un ruolo importante come modulatori di sistemi neurotrasmettitoriali e che i recettori per gli estrogeni sono concentrati a livello del sistema limbico, responsabile delle emozioni (8).

Il livello di gravità dei sintomi vasomotori sembra, comunque, correlarsi all'umore depresso e ad una globale riduzione del senso di benessere in donne in perimenopausa (9).

Una importante metanalisi di studi sull'effetto di differenti terapie ormonali sostitutive sull'umore depresso in menopausa ha mostrato che i progestinici da soli non hanno effetti rilevanti sul tono dell'umore, a differenza degli androgeni che, somministrati da soli, esercitano un effetto maggiore. D'altra parte, la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni e progestinici è risultata essere in grado di correggere l'umore depresso in donne in menopausa (10).

Per ciò che riguarda il rapporto tra menopausa e desiderio sessuale, diversi fattori estrogeno-dipendenti sono in grado di influenzare negativamente la libido e, quindi, possono essere migliorati dall'uso della terapia

ormonale sostitutiva. Inoltre, fattori di ordine affettivo e relazionale concorrono a determinare problemi di libido.

Il deficit estrogenico associato con lo stato menopausale comporta anche cambiamenti morfologici involutivi a livello dell'epitelio olfattivo, che possono ulteriormente interferire con una normale libido. Il senso dell'olfatto è noto essere un elemento importante dell'attrazione sessuale per la donna e per l'uomo.

Gli androgeni hanno un ruolo importante nella libido ed i livelli di testosterone si correlano positivamente con tale parametro. Alcuni studi hanno osservato longitudinalmente donne in postmenopausa ed hanno rilevato un declino dell'interesse sessuale correlato ad una riduzione dei livelli di testosterone nel siero (11). La diminuzione dei livelli di testosterone dopo la menopausa ha un ampio range di effetti, molti dei quali possono avere influenza negativa sulla libido, come la perdita di effetto anabolico (riduzione della massa muscolare, riduzione della massa ossea) e la riduzione del flusso sanguigno a livello vaginale (con conseguente riduzione della lubrificazione delle pareti vaginali). Gli effetti centrali della riduzione del testosterone comprendono riduzione del senso di energia generale, del benessere e della libido. Il trattamento con androgeni sembra accompagnarsi ad un aumento dell'interesse sessuale (12-14).

Tra le diverse opzioni terapeutiche ad attività ormonale, oltre agli estrogeni ed ai progestinici, il tibolone presenta aspetti di farmacologia clinica peculiari.

La molecola del tibolone, una volta assunta per via orale, viene trasformata in tre metaboliti attivi che possiedono la capacità di legarsi ed interagire con il recettore estrogenico (metaboliti 3-alfa-idrossi- e 3-beta-idrossi-) e con il recettore androgenico (metabolita delta-4-isomero); il metabolita delta-4-isomero è inoltre in grado di esercitare un effetto di tipo progestinico a livello dell'endometrio (15).

Il tibolone possiede un potente effetto di miglioramento sui sintomi vasomotori associati alla menopausa, come vampate di calore e sudorazioni notturne. L'efficacia del tibolone è stata più volte dimostrata in vari studi in doppio cieco controllati con placebo (16, 17). In particolare, in uno studio cross-over condotto su 256 donne trattate con tibolone o placebo per 16 settimane, vari sintomi tra cui vampate, sudorazioni, disturbi del sonno e riduzione della libido sono stati ridotti significativamente dall'uso del tibolone rispetto al placebo (16).

Inoltre, l'efficacia del tibolone sui sintomi neurovegetativi della menopausa è stata dimostrata essere comparabile con quella della terapia con estrogeni e progestinici (18). È stato anche dimostrato che il tibolone, alla dose di 2.5 mg/die è equivalente all'estradiolo valerato alla dose di 2 mg (da ricordare come l'estradiolo

lo valerato alla dose di 2 mg contenga 1.5 mg di estradiolo) (19).

Uno studio randomizzato (20), a gruppi paralleli, ha confrontato l'effetto di una terapia ormonale sostitutiva continua a base di estrogeni coniugati equini (0.625 mg/die) e medrossiprogesterone acetato (5.0 mg/die) con l'effetto esercitato dal tibolone (2.5 mg/die) su vari parametri, tra cui il controllo dei sintomi vasomotori. Il periodo di osservazione è durato 13 cicli. Quaranta donne sono state trattate con CEE/MPA e 36 donne hanno ricevuto tibolone. L'incidenza dei sintomi vasomotori ha mostrato una riduzione significativa dal punto di vista statistico in entrambi i gruppi di trattamento rispetto al valore pre-trattamento (Fig. 2).

Il tibolone ha dimostrato di avere un effetto benefico sulla libido. Uno studio in donne in postmenopausa trattate con tibolone 2.5 mg/die o con placebo per 1 anno ha valutato gli effetti della terapia con un questionario sul desiderio sessuale (21). Il tibolone ha mostrato effetti significativamente migliori rispetto al placebo a partire dal terzo mese, mantenendo questo beneficio fino alla fine dello studio. Tali effetti sono mediati dal miglioramento di diversi aspetti, come la riduzione delle vampate, delle sudorazioni e della secchezza vaginale. Anche la attività di tipo androgenico del tibolone risulta essere importante nel determinare il miglioramento della libido (22). Riguardo la sfera sessuale, il tibolone esercita effetti di tipo estrogenico a livello vaginale come testimoniato dal miglioramento della distrofia vaginale in donne in postmenopausa (23).

Globalmente, il tibolone ha un effetto benefico sul tono dell'umore simile a quello esercitato da estrogeni coniugati equini + medrogestone della durata di 6 mesi; in questo studio, l'effetto del tibolone è stato su-

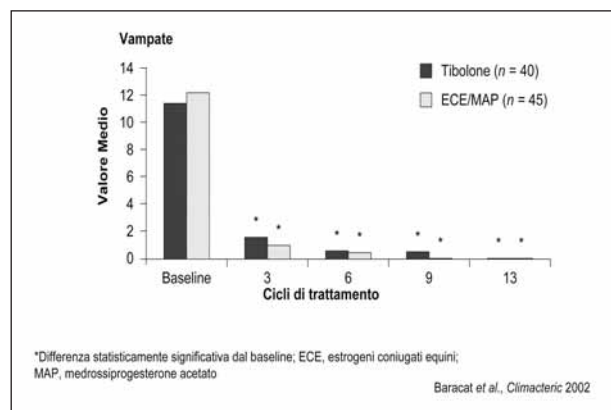


Fig. 2 - Tibolone ed HRT nel controllo dei sintomi vasomotori

periore rispetto alla terapia con estrogeno + progestinico (Fig. 3) (18).

Come si evince dai dati presentati, il tibolone dimostra una efficacia globale sui sintomi della sindrome climaterica tale da poter determinare un miglioramento significativo della qualità di vita della donna in postmenopausa. Tali effetti vengono ottenuti attraverso le attività di tipo estrogenico ed androgenico proprie del tibolone e dei suoi metaboliti. Infatti, l'attività di tipo estrogenico ha effetti su disturbi come vampate, sudorazioni e secchezza vaginale, mentre l'attività di tipo androgenico risulta importante per altri aspetti, come la libido ed il senso di energia globale.

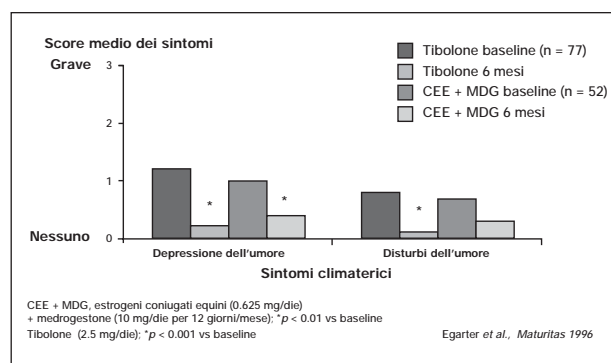


Fig. 3 - Tibolone: effetti sul tono dell'umore.

## Bibliografia

- HUNTER M.S.: *Psychological aspects of the climacteric and postmenopause*. In Studd JWW, Whitehead MI, eds. The Menopause. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988: 55-64.
- HAAS S., SCHIFF I.: *Symptoms of oestrogen deficiency*. In Studd JWW, Whitehead MI, eds. The Menopause. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988:15-23.
- ERLIK Y., et al.: *Association of waking episodes with menopausal hot flashes*. J Am Med Assoc 1981;245:1742.
- OWENS J.F., MATTHEWS K.A.: *Sleep disturbance in healthy middle-aged women*. Maturitas 1998;30:41-50.
- SARREL P.M.: *Sexuality*. In Studd JWW, Whitehead MI, eds. The Menopause. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988:65-75.
- KELLEHER C.J., CARDOZO L.: *Estrogens, antiestrogens, and the urogenital tract*. In Lindsay R., Dempster D.W., Jordan V.C., eds. Estrogens and Antiestrogens: Basic and Clinical Aspects. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:243-57.
- SAMSIOE G.: *Urogenital aging - a hidden problem*. Am J Obstet Gynecol 1998;178:S245-9.
- COLLINS A.: *Depression and the menopausal transition*. In Studd J, ed. Management of the Menopause - Annual Review. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1998:13-18.
- OLDENHAVE A., JASZMANN L.J., HASPELS A.A., EVERAERD W.T.: *Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old*. Am J Obstet Gynecol 1993;168:772-80.
- ZWEIFEL J.E., O'BRIEN W.H.: *A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood*. Psychoneuroendocrinology 1997;22:189-212.
- BACHMANN G.A., LEIBLUM S.R.: *Sexuality in sexagenarian women*. Maturitas, 1991;13(1):43-50.
- PLOUFFE L., SIMON J.A.: *Androgen effects on the central nervous system in the postmenopausal woman*. Semin Reprod Endocrinol 1998;16:135-43.
- RAKO S.: *Testosterone deficiency and supplementation for women: what do we need to know?* Menopause Management 1996;5:10-15.
- DAVIS S.R., BURGER H.G.: *Use of androgens in postmenopausal women*. Curr Opin Obstet Gynecol 1997;9:177-90.
- KLOOSTERBOER H.J.: *Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumors*. Gynecol Endocrinol 1997;11 (Suppl 1):63-8.
- TAX L., GOORISSEN E.M., KICOVIC P.M.: *Clinical profile of Org OD 14*. Maturitas 1987; Suppl 1:3-13.
- KICOVIC P.M., CORTES-PRIETO J., LUISI M., MILOJEVIC S., FRANCHI F.: *Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women*. Reproduccion 1982;6:81-91.
- EGARTER C., HUBER J., LEIKERMOSER R., et al.: *Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progesterone in the treatment of climacteric complaints*. Maturitas 1996;23:55-62.
- CRONA N., SAMSIOE G., LINDBERG U.-B., SILFVERSTOLPE G.: *Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo*. Maturitas 1988;9:303-8.
- BARACAT E.C., BARBOSA I.C., GIORDANO M.G., HAIDAR M.A., MARINHO R.M., MENEGOCCHI J.C., MORAIS K.M., TOMAZ G., WEHBA S.: *A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and Tolerability*. Climacteric 2002;5:60-69.
- PALACIOS S., MENENDEZ C., JURADO A.R., CASTANO R., VARGAS J.C.: *Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone*. Maturitas 1995;22:155-61.
- LAAN E., VAN LUNSEN W., EVERAERD W.: *The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women*. Climacteric, 2001;4:28-41.
- RYMER J., CHAPMAN M.G., FOGELMAN I.: *A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women*. Maturitas, 1994;18:127-133.