

LA TERAPIA SOSTITUTIVA ORMONALE IN MENOPAUSA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE E DEFINIZIONI

La menopausa (MP) è definita come la cessazione del periodo mestruale dopo almeno un anno di amenorrea dopo averne escluso qualsiasi altra causa patologica o fisiologica. In media avviene a 51 anni di età e segna la fine della vita riproduttiva naturale femminile. È preceduta da un periodo di irregolarità del ciclo mestruale, la cosiddetta **transizione menopausale**, che inizia generalmente a metà della quinta decade di vita.

La MP si definisce **precoce** quando insorge prima dei quaranta anni, **iatrogena** quando si manifesta in seguito a chemioterapie anti-blastiche, attiniche o asportazione chirurgica degli annessi.

La **post-menopausa** segue l'ultima mestruazione indipendentemente dal tipo di MP (spontanea o indotta).

Anche se alcune donne possono essere asintomatiche, la carenza di estrogeni si associa quasi sempre alla presenza di **sintomi** che ne riducono la qualità di vita. In circa l'85% delle donne sono presenti vampate di calore, sudorazione, insonnia, secchezza vaginale e disagio psicosociale. Nella maggior parte dei casi i sintomi scompaiono spontaneamente entro cinque anni dall'esordio, ma molte donne continuano a presentarli anche dopo.

TRATTAMENTO

È tuttora argomento di discussione. Negli anni passati c'era stata dapprima un'enfaticizzazione della terapia ormonale sostitutiva (TOS), per arrivare successivamente ad una "demonizzazione" della stessa, dopo che nel 2002 furono resi noti i dati del famoso **studio Women's Health Initiative (WHI)**. Il WHI prevedeva 2 bracci: nel primo (8.506 donne) veniva utilizzata una terapia estro-progestinica (EP) secondo lo schema combinato-continuo di Estrogeni Equini Coniugati (ECE) orali (0.625 mg/die) e Medrossiprogesterone Acetato (MAP) (2.5 mg/die); nell'altro (8.102 donne) solo la terapia con ECE in donne senza utero. Per l'indice globale dei rischi e benefici erano stati scelti come end-point principali: il cancro della mammella e la malattia coronarica; gli altri indici di rischio globale prevedevano l'ictus, l'embolia polmonare, il cancro dell'endometrio, del colon-retto, le fratture del femore e la morte per altre cause. Alla fine del 5° anno di trattamento (sugli almeno 8 previsti), il Comitato Indipendente per il Monitoraggio sulla Sicurezza del Farmaco decise di interrompere lo studio nel braccio di trattamento EP, a causa di un apparente aumento del rischio di carcinoma della mammella e di un apparente effetto negativo su alcuni indici di rischio globale. Dopo 7 anni anche la parte dello studio che includeva donne isterectomizzate, trattate con soli estrogeni, fu bloccata dal National Institute of Health. La decisione venne presa in base all'osservazione di una mancata cardio-protezione e di una maggiore incidenza di ictus, come nel gruppo trattato con EP. I dati dello studio evidenziarono che il rapporto rischi-benefici non era favorevole all'impiego della TOS per la prevenzione di malattie croniche in MP. Va sottolineato, però, che in questo studio vi erano alcune sostanziali differenze rispetto agli studi osservazionali, in cui la TOS era stata prescritta durante la *transizione menopausale* a donne quasi tutte sintomatiche e con una età media inferiore ai 55 anni. Nella maggioranza dei casi queste donne non avevano mai assunto la terapia ormonale in precedenza. Nel WHI l'età media delle donne studiate era di 63 anni e solo il 3.5% di queste aveva un'età compresa tra i 50-54 anni. Inoltre, in questo studio non si era presa in considerazione la principale indicazione per l'inizio della terapia che è rappresentata dalla riduzione dei sintomi della MP. Numerosi e importanti erano, inoltre, i bias, come ad esempio l'uso di una sola via di somministrazione (orale), una sola formulazione di estrogeni (ECE) e un solo tipo di progestinico (MAP). Questo studio, però, esercitò un forte impatto sia tra le donne che tra i medici e di conseguenza un drammatico cambiamento nelle abitudini prescrittive, con un declino entro il 2003 di circa il 40% della TOS in MP.

Oggi sappiamo, dopo le numerose revisioni, che **la TOS è indicata soprattutto per ridurre i sintomi vasomotori e urogenitali da carenza estrogenica**. Altri disturbi correlati alla post-menopausa come l'instabilità emotiva, i disturbi del sonno, la riduzione della libido possono migliorare con la TOS.

Prima di intraprendere un percorso terapeutico, è consigliabile farlo precedere da interventi di "counseling" (come un approfondito colloquio) con la paziente, spiegandole i vantaggi e gli eventuali svantaggi della terapia e soprattutto per indurre la donna a modificare, se non lo avesse già fatto, il proprio **stile di vita**. La maggior parte delle donne durante il periodo di *transizione menopausale* aumenta di peso; il sovrappeso e l'obesità sono spesso associati a maggiore morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari e metaboliche (diabete-dislipidemia), oltre alla possibile correlazione con alcuni tipi di tumore come quello della mammella e dell'endometrio. È importante consigliare:

- dieta equilibrata: scegliere un'alimentazione povera di grassi saturi e zuccheri semplici, preferendo frutta e verdura, cereali e legumi, pesce, carne bianca, latte e formaggi freschi;
- se esistono intolleranze ai latticini, integrare la dieta con 1000 mg di calcio al dì, più vitamina D;
- fare almeno mezz'ora di movimento fisico al giorno;
- evitare il fumo e limitare gli alcolici.

La TOS non deve essere assolutamente indicata a scopo preventivo.

Una volta accertata la presenza della MP (dati clinici e ormonali), è necessario escludere prima qualsiasi **controindicazione** assoluta (tabella 1) o relativa al trattamento ormonale (storia familiare di malattie di tipo tromboembolico, storia familiare di cancro mammario, calcoli della colecisti, leiomioma uterino).

Tabella 1
Controindicazioni assolute alla TOS in menopausa
Sanguinamento vaginale non diagnosticato
Trombosi venosa idiopatica in atto o recente
Storia di neoplasia mammaria o endometriale
Patologia epatica attiva o cronica
Cardiopatia coronarica
Iperensione arteriosa non trattata
Porfiria cutanea tarda

Prima di intraprendere la TOS è consigliabile eseguire mammografia, densitometria ossea, ecografia ed esami di laboratorio (glicemia, AST, ALT, γ GT, esame urine e creatinemia, colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi). Si ricorda che gli estrogeni per via orale possono determinare ipertrigliceridemia a volte importante. In merito al dosaggio di parametri emocoagulativi per la valutazione di eventuale rischio tromboembolico, è opportuno premettere che tale rischio è estremamente basso, per cui non appaiono giustificati screening generalizzati. Solo in casi di trombofilia familiare o di storia personale di trombosi venosa profonda, è opportuno far eseguire il dosaggio di anti-trombina, proteina C, proteina S, resistenza alla proteina C attivata. È comunque opportuno ricordare che l'eventuale deficit di uno dei predetti fattori non costituisce di per sé controindicazione assoluta all'utilizzo della TOS; in tali casi, infatti, il rapporto rischio/beneficio va valutato caso per caso.

Una volta decisa la strada della TOS, il clinico ha a disposizione un'ampia serie di **prodotti** e diverse **vie di somministrazione** (tabelle 2 e 3), con benefici ma anche potenziali rischi. Poiché mancano ancora criteri ben definiti per orientare in modo univoco verso l'una o l'altra via di somministrazione, **la scelta si baserà su criteri di praticità e sulle preferenze della paziente.**

Tabella 2 Dosaggi degli estrogeni in menopausa		
Formulazione	Dose standard	Dose bassa
Estrogeni coniugati equini	0.625 mg/die	0.3-0.45 mg/die
17 β -estradiolo micronizzato per via orale	2 mg/die	0.5 mg/die
17 β -estradiolo transdermico (cerotto)	50 μ g/die	14-37.5 μ g/die
17 β -estradiolo transdermico (gel)	1.5 mg/die	0.014 mg/die
17 β -estradiolo spray nasale	0.03 mg/die	0.015 mg/die
Estrogeni per via vaginale	25 μ g/die	10 μ g/die

Tabella 3 Dosaggi dei progestinici in menopausa		
Tipo	Dose in combinata	Dose del solo progestinico in commercio
Medrossiprogesterone acetato	2.5 mg	5-10-20 mg
Noretisterone acetato	1 mg	10 mg
Nomegestrolo acetato	2.5 mg	5 mg
Medrogestone	5 mg	5 mg
Diidrogesterone	5 mg	10 mg
Progesterone via vaginale (cp)	100 mg	100-200 mg
Progesterone via orale (cp)	100 mg	100-200 mg

Le formulazioni orali e transdermiche sono ugualmente efficaci sui sintomi. La via **trans-dermica** sarebbe da preferire alla via orale in alcune situazioni cliniche particolari, quali scarsa tolleranza alla via orale (nausea, ecc), anamnesi di emicrania, colelitiasi, epatopatie (per l'effetto di primo passaggio), ipertrigliceridemia. La via transdermica è associata a un più basso rischio di trombosi venosa e ictus. I preparati più studiati rimangono però quelli **orali**, soprattutto estrogeni coniugati (EC) ed estradiolo valerato (EV). Le formulazioni di estradiolo (E2) in gel costituiscono un'alternativa trans-dermica ai cerotti, anche se l'assorbimento non è sempre prevedibile. I dati clinici della somministrazione di E2 per via **trans-nasale** per mezzo di appositi erogatori sono ancora limitati. In commercio sono disponibili anche specialità a base di estriolo, uno dei tre estrogeni prodotti naturalmente nell'ovaio, dotato di scarsa attività sull'endometrio. La sua somministrazione (3-4 mg) ha prodotto però risultati modesti e non univoci. Attualmente, l'estriolo viene utilizzato soprattutto per somministrazione topica. Gli estrogeni per uso **vaginale** (trattamento dei disturbi distrofici) hanno un'efficacia variabile.

Le Linee Guida più recenti raccomandano di iniziare la TOS in post-menopausa con **dosi di estrogeni** molto basse (0.3 mg di EC oppure 1 mg di EV o 25 μ g di E2 transdermico), incrementando la dose il minimo possibile nel caso in cui, dopo 2 mesi dall'inizio, i sintomi non si siano modificati in modo soddisfacente. **In tutte le donne con utero dovrebbe essere associato anche un progestinico** per prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale. Quando vengono somministrati bassi dosaggi di estrogeni per via vaginale, non è strettamente necessario associare il progestinico: se si decide di utilizzarlo, l'applicazione per via vaginale o mediante un dispositivo intra-uterino ne riduce gli effetti sistemici e quindi trova un razionale per il suo uso a livello locale.

Non esistono ancora dati definitivi che indichino **per quanto tempo la TOS possa essere proseguita**: l'utilizzo a breve termine (per ≤ 5 anni) non si associa a rischi.

Una volta iniziata la TOS, le pazienti dovrebbero sottoporsi a un controllo clinico annuale che includa la valutazione di funzionalità epatica, renale e assetto lipidico. Non è necessario il monitoraggio dei parametri emocoagulativi, in quanto le modificazioni in corso di terapia sono modeste e non aumentano il rischio di eventi tromboembolici se non in donne predisposte. È inoltre consigliato eseguire annualmente anche visita ginecologica, PAP-test, mammografia, ecografia pelvica e rivalutazione dello stile di vita.

SCELTA DI UNO SCHEMA TERAPEUTICO DI TOS

La prima e fondamentale distinzione che si deve fare è se si tratta di una donna isterectomizzata o meno:

- **donne isterectomizzate:** si usano i soli estrogeni.
- **donne con utero:** all'estrogeno è consigliabile aggiungere un progestinico, allo scopo di minimizzare il rischio di cancro all'endometrio.

La terapia può essere continua o ciclica:

- per **terapia continua** s'intende la somministrazione giornaliera di estro-progestinici;
- per **terapia ciclica** s'intende la somministrazione continua di estrogeni e la somministrazione di progestinico per 10-14 giorni (questa modalità provoca perdite mestruali).

La differenza tra le due dipende dalle preferenze della singola donna: se il medico ravvisa che la ricomparsa di perdite mestruali può infastidire la donna, si deve dare la preferenza alla terapia continua.

I **dosaggi e il tipo** di terapia dovrebbero essere **personalizzati**. I benefici e i rischi della TOS in post-menopausa devono essere valutati singolarmente, in relazione alle caratteristiche individuali dei soggetti da trattare (età, anamnesi, caratteristiche cliniche, tipo di MP, quanti anni sono trascorsi dall'inizio della MP, sintomatologia prevalente). Bisognerà tenere conto dei possibili **effetti collaterali** a breve termine (gonfiore e dolore mammario, ricomparsa delle mestruazioni, sanguinamenti anomali, cefalea, possibile aumento di peso, nausea, ritenzione idrica, irritabilità e depressione). È importante determinare se gli effetti collaterali siano stati provocati dall'estrogeno o dal progestinico: nausea e sanguinamento sono attribuiti agli estrogeni, irritabilità e depressione ai progestinici, iperestesia mammaria e cefalea ad entrambi.

La TOS trova maggiori indicazioni e quindi miglior rapporto rischio/beneficio soprattutto nelle donne più giovani e sintomatiche, in cui non si sono manifestati ancora tutti quei processi di cambiamento che portano all'insorgenza di patologie cronico-degenerative.

EFFICACIA DELLA TOS

La TOS riduce le **vampate di calore** in maniera significativa: -75% di frequenza (IC 64-82%) e -87% di gravità (IC 73-94%). Sono risultati efficaci anche dosaggi ancora più bassi di quelli normalmente utilizzati (17β-E2 0.014-0.0375 mg/die per via trans-dermica).

Dosi basse di estrogeni, come 10 µg inseriti in vagina due volte a settimana, migliorano sensibilmente anche l'**atrofia vaginale** e ne riducono i sintomi. Dosi da 7.5 a 25 µg di estradiolo per due volte alla settimana non inducono un'azione stimolatoria a livello endometriale.

La TOS è efficace anche nel prevenire la **perdita di massa ossea** associata alla post-menopausa e riduce l'incidenza di tutte le fratture correlate all'osteoporosi, incluse quelle vertebrali e femorali, anche in pazienti a basso rischio. Persino dosaggi più bassi di quelli standard possono determinare un'influenza positiva sull'osso: ad esempio ECE 0.3 mg/die + MAP 1.5 mg/die (associati a una supplementazione adeguata di calcio) esercitano sul metabolismo e densità ossea effetti sovrapponibili ai dosaggi standard. In base alle attuali evidenze su efficacia, costi e sicurezza, la TOS è un'appropriata terapia di prima linea in donne in post-menopausa che hanno un maggior rischio di frattura, soprattutto sotto i 60 anni, e per la prevenzione della perdita di massa ossea in

donne con MP precoce. Purtroppo l'effetto protettivo diminuisce dopo la sospensione della terapia: l'aumento di BMD e la diminuzione del rischio di frattura non vengono mantenuti dopo la sospensione della TOS e la sospensione della terapia provoca una perdita ossea a livelli simili a quelli che si sono osservati in condizioni di MP precoce. Per questo motivo la TOS non è attualmente raccomandata come prima scelta per questa indicazione.

EFFETTI NEGATIVI DELLA TOS

Il problema è ancora molto discusso.

Sul rapporto tra cure ormonali e **carcinoma mammario**, gli studi clinici evidenziano un aumento del rischio con la durata dell'assunzione degli EP; l'aumento, significativo già dopo 3-5 anni di utilizzo, sembra però ritornare al rischio della popolazione generale dopo la sospensione della TOS; i rischi sono minori quando si utilizzano solo estrogeni rispetto al trattamento combinato e nelle donne trattate con progesterone micronizzato rispetto alle donne in cura con progestinici sintetici.

Per quanto riguarda la **malattia coronarica**, lo studio WHI non ha confermato la riduzione del rischio dimostrata negli studi osservazionali precedenti. La differenza tra questi risultati potrebbe dipendere dalla selezione delle donne e dal tempo di inizio della TOS, in funzione sia della età anagrafica che degli anni trascorsi dalla MP.

È noto l'aumentato rischio di **tromboembolismo venoso** nelle donne in post-menopausa trattate con TOS rispetto alle donne che non ne fanno uso. Il rischio sembra essere correlato alla dose utilizzata, diviene maggiormente evidente durante i primi 2 anni di trattamento e sembrerebbe maggiore per l'uso di EP per via orale. Il rischio è significativamente minore se vengono utilizzati i soli estrogeni per via trans-dermica rispetto alla via orale.

ALTRI PREPARATI TERAPEUTICI PER LA TERAPIA DELLA POST-MENOPAUSA

Il **tibolone** (Livial) è un SEEM (*selective estrogen enzyme modulator*) dotato di proprietà estrogenica su tessuto vaginale e osseo, progestinica sull'endometrio e androgenica su cervello e fegato. È stato inizialmente autorizzato per il trattamento dei sintomi della "sindrome climaterica da MP spontanea o chirurgica"; in seguito è stata aggiunta l'indicazione "terapia di seconda scelta per la prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad alto rischio di future fratture, che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri farmaci autorizzati per prevenzione dell'osteoporosi". Tibolone allevia in maniera significativa i sintomi vasomotori e migliora l'atrofia urogenitale; può essere somministrato alla dose di 2.5 mg/die, dopo almeno un anno di menopausa.

Da alcuni anni sono disponibili alcune molecole cosiddette "bioidentiche ormonali" come i **fitoestrogeni**, molecole vegetali non steroidee che si legano ai recettori degli estrogeni, che presentano moderata attività estrogenica ma anche anti-androgenica. I fitoestrogeni più conosciuti sono gli isoflavoni, che sono strutturalmente simili al 17 β -estradiolo. Il loro effetto simil-estrogenico è stato evidenziato soprattutto nelle donne asiatiche in post-menopausa. La soia, pur possedendo proprietà estrogeno-agoniste a dosi elevate e se utilizzata per lunghi periodi, potrebbe dare problemi di sicurezza (rischio di recidive di tumore mammario, iperplasia endometriale, interferenza con la funzione tiroidea). Sembra più ragionevole una dieta salutare che la comprenda. Recentemente l'Autorità europea per la sicurezza alimentare ha analizzato 14 studi: di questi, solo due (condotti dallo stesso gruppo di ricerca) hanno dimostrato un effetto positivo dei fitoestrogeni nelle donne in MP. In uno studio americano, condotto per due anni su 248 donne in MP da meno di 5 anni e con densità minerale ossea ridotta, a 122 soggetti sono state somministrate tavolette da 200 mg di isoflavoni di soia e alle restanti 126 è stato distribuito un placebo. Lo studio ha evidenziato cambiamenti della densità minerale ossea nella colonna e nel femore pressoché identici tra i due gruppi. In conclusione, i dati clinici sull'uso dei fitoestrogeni in MP non si sono ancora dimostrati sicuri ed efficaci.

Tra le terapie alternative non ormonali sono stati utilizzati anche gli **inibitori selettivi del reuptake** della serotonina e della noradrenalina, risultati efficaci nel ridurre i sintomi vasomotori in studi a breve termine. I dati disponibili non sono ancora sufficienti per considerare tali farmaci un trattamento efficace dei disturbi vasomotori nelle donne in MP fisiologica quando non siano affette anche da depressione.

Le terapie alternative potrebbero essere utili per le donne fortemente sintomatiche che non possono assumere estrogeni e progestinici, ma non rappresentano, al momento attuale, la scelta ottimale. Se è proprio necessaria la terapia farmacologica, la classe non-estrogenica più efficace è rappresentata dagli **anti-depressivi**. La venlafaxina (Efexor) è probabilmente il più utilizzato in questa classe.

Se gli anti-depressivi non sono tollerati o non possono essere utilizzati, può essere somministrata la **clonidina** (anti-ipertensivo α_2 -stimolante centrale), anche se possono verificarsi frequentemente effetti indesiderati (es. xerostomia, sedazione, depressione, vertigini) che ne limitano l'impiego. Dosi standard orali (0.1 mg/die) e trans-dermiche (1 mg/settimana) riducono in misura modesta, ma statisticamente significativa, gravità e numero (30-40%) degli episodi vasomotori in MP.

La **gabapentina** può essere considerata come una promettente nuova opzione terapeutica, sebbene l'efficacia si ottenga solo a lungo termine e debba esserne ancora confermata la sicurezza.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

La TOS in post-menopausa, se utilizzata correttamente, può dare più vantaggi che rischi.

- **Età di inizio:** è un fattore critico, perché la TOS porta maggiori benefici soprattutto se iniziata subito dopo l'inizio della MP; al contrario può diventare rischiosa se iniziata tardivamente o se condotta con dosaggi ormonali inappropriati.
- **Individualizzazione:** quando si decide di iniziarla, la TOS dovrebbe essere individualizzata, tenendo conto degli eventuali fattori di rischio, come la trombosi venosa, la malattia coronarica ed il cancro della mammella.
- **Dosi e vie di somministrazione:** le linee guida delle varie società scientifiche suggeriscono l'uso della TOS con i dosaggi efficaci più bassi e per il minore tempo possibile. Sia gli estrogeni per via trans-dermica sia quelli a basso dosaggio per via orale sono stati associati a più bassi rischi di trombo-embolia venosa e di ictus rispetto ai dosaggi standard di estrogeni per via orale, ma non sono ancora disponibili evidenze da RCT.
- **Durata della terapia:** le raccomandazioni sono diverse secondo gli ormoni utilizzati. Per la terapia con EP, la durata è limitata dal maggiore rischio e mortalità per cancro della mammella dopo i 3-5 anni di utilizzo; per la terapia con i soli E è stato osservato un rischio minore durante una media di 7 anni di utilizzo e 4 anni di follow-up.
- **Sintomi:** la terapia con estrogeni è la più efficace quando sono presenti sintomi a livello vulvare e atrofia vaginale; quando sono presenti solo i sintomi vaginali sono consigliati bassi dosaggi a livello locale.
- **MP precoce o prematura:** queste donne dovrebbero utilizzare la TOS almeno fino al raggiungimento dell'età media della MP naturale (51 anni), prendendo in considerazione se necessario un periodo di trattamento più prolungato per la gestione dei sintomi.
- **Cancro della mammella:** anche se la terapia con soli E non sembra aumentarne il rischio, non vi sono ancora sufficienti dati di sicurezza per sostenerne l'uso in donne con pregresso cancro mammario ed alcuni RCT riportano in questi casi un più elevato rischio di recidiva.
- **Per le donne che non possono o non vogliono usare estrogeni:** dovrebbero essere attuati prima i cambiamenti dello stile di vita. Se la terapia farmacologica è necessaria, l'anti-depressivo venlafaxina è probabilmente il più utile. Se gli anti-depressivi non sono tollerati o non possono essere assunti, potrebbe essere utilizzata la clonidina. La gabapentina può essere considerata come una promettente nuova opzione terapeutica.

- **Supplementi nutrizionali:** i dati sulla maggior parte di essi sono limitati dalla mancanza di studi clinici controllati con placebo. La soia può avere alcune proprietà estrogeniche, ma potrebbe essere rischiosa se utilizzata a dosi elevate e per lunghi periodi.

BIBLIOGRAFIA

1. 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: 321-3.](#)
2. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* [2010, 17: 242-55.](#)
3. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95 \(7 Suppl 1\): s1-s66.](#)
4. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* [2011, 17: 949-54.](#)
5. Schmidt P. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* [2012, 19: 257-71.](#)

Castello R, Paoletta A. Terapia della menopausa. Endowiki.

(http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=414&Itemid=607&lang=it)