

INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

A. Pines (*President*), D. Sturdee (*General Secretary*), M. Birkhäuser (*Treasurer*), M. Gambacciani, N. Panay

Raccomandazioni per la terapia ormonale in postmenopausa

Questo documento esprime il punto di vista della Società Internazionale della Menopausa a riguardo della terapia ormonale nel periodo peri e postmenopausale.

Nel testo il termine terapia ormonale sarà utilizzato per indicare tutte le terapie a base di estrogeni, progestinici, terapie combinate e tibolone.

La precedente versione del 2004 è ancora valida e costituisce la base di quella attuale.

Siamo consapevoli che globalmente esistono differenze geografiche legate alle diverse priorità di assistenza medica, alla diversa prevalenza di patologie e al diverso atteggiamento che, in ogni Paese, la popolazione, la comunità medica e le autorità sanitarie possono avere nei confronti della gestione della menopausa e della terapia ormonale. Le seguenti raccomandazioni, quindi, offrono una visione di insieme, che serve come base comune per le problematiche relative ai vari aspetti della terapia ormonale. Quanto esposto in questo documento è stato discusso dai rappresentanti di oltre 60 Società Nazionali e Regionali della Menopausa provenienti da tutti i Continenti. Queste raccomandazioni possono essere facilmente adattate e modificate sulla base delle esigenze locali.

Principi guida

La terapia ormonale dovrebbe far parte di una strategia terapeutica che includa raccomandazioni relative allo stile di vita concernenti la dieta, l'esercizio fisico, il fumo e l'alcol, per la salute della donna in menopausa. La terapia ormonale deve essere individualizzata in base ai sintomi, alla necessità di prevenzione, all'anamnesi personale e familiare, ai risultati delle eventuali indagini diagnostiche, alle preferenze e alle aspettative della donna. I rischi e i benefici apportati dalla terapia ormonale sono diversi nella donna vicina alla menopausa rispetto alla donna più anziana.

La terapia ormonale include un'ampia serie di prodotti ormonali e vie di somministrazione, con potenziali rischi e benefici che possono essere molto differenti; pertanto, è inappropriato indicare gli effetti della terapia ormonale sostitutiva come "effetti di classe".

Le donne che vanno incontro ad una menopausa spontanea o iatrogena prima dei 45 anni e, ancor più, prima dei 40, sono esposte ad un più alto rischio di malattie cardiovascolari e di osteoporosi. Queste donne possono beneficiare della terapia ormonale sostitutiva, che andrebbe eseguita almeno fino all'età normale per la menopausa.

L'informazione rivolta alla paziente dovrebbe spiegare in termini semplici rischi e benefici della terapia ormonale, per esempio fornendo numeri assoluti, piuttosto che cambiamenti espressi in percentuale rispetto alla condizione di base. Questo consente alla donna e al suo medico di prendere una decisione sulla terapia ormonale, avendo una adeguata informazione al riguardo.

La terapia ormonale non dovrebbe essere consigliata in assenza di una chiara indicazione al suo utilizzo.

Le donne che assumono terapia ormonale dovrebbero sottoporsi ad un controllo clinico, almeno una volta all'anno, che includa visita ginecologica, aggiornamento della storia clinica, esami di laboratorio e strumentali e una valutazione dello stile di vita.

Non ci sono motivi per porre limitazioni vincolanti alla durata del trattamento.

La decisione di continuare o sospendere la terapia ormonale dovrebbe essere a discrezione della donna che la assume e del suo medico, sulla base di obiettivi specifici e di una valutazione oggettiva dei rischi e dei benefici.

Il dosaggio da somministrare dovrebbe essere la dose efficace più bassa. Dosi di terapia ormonale più basse rispetto a quelle utilizzate di routine sono in grado di mantenere una buona qualità della vita in un'ampia fascia di donne. Non esistono dati sugli effetti delle dosi più basse rispetto a quelle standard sul rischio di frattura e cardiovascolare a lungo termine.

In tutte le donne con l'utero, alla terapia sistemica con estrogeni dovrebbe essere associato un progestinico, per prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale. Comunque, il progesterone e alcuni progestinici hanno anche specifici effetti positivi che potrebbero giustificare un loro utilizzo al di là dell'azione protettiva sull'endometrio. Basse dosi di estrogeni somministrate per via vaginale per migliorare l'atrofia urogenitale non richiedono l'associazione di progesterone. L'applicazione locale del progesterone per via vaginale o mediante un dispositivo intrauterino, è razionale e ne può ridurre gli effetti sistemici.

La terapia con androgeni dovrebbe essere riservata a quelle donne con segni e sintomi clinici di insufficienza androgenica. In donne ovariectomizzate o con insufficienza surrenalica, la terapia con androgeni ha effetti positivi significativi, in particolare sulla qualità di vita e sulla funzione sessuale.

Benefici della terapia ormonale

Generali

La terapia ormonale rimane la terapia più efficace per i sintomi vasomotori e urogenitali da carenza estrogenica. Altri disturbi correlati alla menopausa, come dolori articolari e muscolari, instabilità emotiva, disturbi del sonno e disfunzioni sessuali (inclusa la riduzione della libido) possono migliorare durante terapia ormonale. La qualità della vita e la sessualità devono essere considerati punti determinanti nella gestione della persona che sta invecchiando. La somministrazione della terapia ormonale personalizzata (inclusi preparati a base di androgeni, quando opportuno) migliora sia la sessualità che la qualità di vita.

Osteoporosi postmenopausale

La terapia ormonale è efficace nel prevenire la perdita di massa ossea associata alla menopausa e riduce l'incidenza di tutte le fratture correlate all'osteoporosi, incluse quelle vertebrali e femorali, anche in pazienti a basso rischio. Sebbene l'entità della riduzione del *turn-over* osseo sia correlata alla dose degli estrogeni, persino dosaggi più bassi di quelli standard mantengono un'influenza positiva sull'osso, nella maggior parte delle donne. In base alle attuali evidenze su efficacia, costi e sicurezza, la terapia ormonale è un'appropriata terapia di prima linea in donne in postmenopausa che hanno un maggior rischio di frattura, soprattutto sotto i 60 anni e per la prevenzione della perdita di massa ossea in donne con menopausa precoce. L'effetto protettivo della terapia ormonale sulla densità minerale ossea diminuisce dopo la sospensione della terapia, in percentuale non prevedibile, sebbene un certo grado di protezione dalle fratture può rimanere anche dopo la sospensione.

Non è indicato iniziare la terapia a dosi standard, con il solo scopo di prevenire le fratture da osteoporosi, nella donna con più di 60 anni. La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni di età, per la prevenzione delle fratture, dovrebbe tener conto dei possibili effetti a lungo termine dei vari tipi e dei vari dosaggi della terapia ormonale in confronto ad altre comprovate terapie.

Le Agenzie Governative dovrebbero rivedere, prioritariamente, le loro attuali raccomandazioni sulla terapia ormonale.

Patologia cardiovascolare

La malattia cardiovascolare è la principale causa di morbilità e mortalità nelle donne in postmenopausa. Le maggiori misure di prevenzione primaria (oltre a smettere di fumare e il controllo della dieta) sono la perdita di peso, la riduzione della pressione arteriosa, il controllo del diabete e della lipemia. Esistono prove che la terapia ormonale possa essere cardioprotettiva se iniziata intorno al momento della menopausa e continuata per lungo tempo (concetto riferito come finestra di opportunità, "window of opportunity"). La terapia ormonale riduce il rischio di diabete e ha effetti positivi su altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare come il profilo lipidico e la sindrome metabolica.

In donne con meno di 60 anni, che sono andate in menopausa recentemente e che non hanno malattie cardiovascolari, l'inizio della terapia ormonale non causa danni precoci e può ridurre la morbilità e la mortalità car-

diovascolare. La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni dovrebbe essere il risultato di una analisi complessiva rischi-benefici.

Altri benefici

La terapia ormonale ha effetti positivi sul tessuto connettivo, cute, articolazioni e dischi intervertebrali. Può ridurre il rischio di cancro del colon e, se iniziata precocemente alla menopausa o in postmenopausa nelle donne più giovani, comporta una riduzione del rischio di morbo di Alzheimer.

Potenziali effetti collaterali gravi della terapia ormonale

Studi sul rischio della terapia ormonale in postmenopausa hanno posto l'attenzione particolarmente sul cancro della mammella e dell'endometrio, sul tromboembolismo venoso (embolia polmonare o trombosi venosa profonda), ictus e malattia coronarica.

Cancro della mammella

L'incidenza di cancro della mammella è diverso nelle varie nazioni, pertanto i dati attualmente disponibili non sempre possono essere generalizzati. Il grado di associazione tra cancro della mammella e terapia ormonale in postmenopausa risulta controverso.

Le donne dovrebbero essere rassicurate del fatto che il possibile rischio di cancro della mammella associato alla terapia ormonale è basso (meno dello 0,1% per anno). Per la terapia ormonale combinata, i dati osservazionali del *Million Women Study* hanno suggerito che il rischio di cancro della mammella aumenta precocemente nel primo anno, suscitando serie perplessità su possibili imprecisioni metodologiche. Al contrario, i dati randomizzati del *Women's Health Initiative* (WHI) indicano che non si osserva nessun aumento del rischio, fino a 7 anni di terapia. Deve essere fatto notare che la maggioranza delle donne reclutate per il WHI era soprappeso o obesa.

I dati del WHI e del *Nurses' Health Study* suggeriscono che la somministrazione a lungo termine di soli estrogeni per 7 o 15 anni, rispettivamente, non aumenta il rischio di cancro della mammella nelle donne americane. Recenti studi osservazionali europei, invece, indicano che il rischio può aumentare dopo 5 anni di terapia.

Non ci sono dati sufficienti per poter valutare le possibili differenze nell'incidenza di cancro della mammella utilizzando differenti tipi e vie di somministrazione di estrogeni, progestinici e androgeni.

La densità basale alla mammografia correla con il rischio di cancro della mammella, ma questa associazione non riguarda necessariamente anche l'aumento di densità indotto dalla terapia ormonale sostitutiva. L'aumento della densità alla mammografia, correlato con la terapia combinata estro-progestinica, può ostacolare l'interpretazione diagnostica delle immagini mammografiche.

Cancro dell'endometrio

La terapia con soli estrogeni induce una stimolazione dell'endometrio correlata alla dose. Le donne con l'utero dovrebbero fare una terapia che associa all'estrogeno il progesterone. Le donne che fanno terapia estro-progestinica combinata continua hanno un'incidenza di iperplasia e cancro dell'endometrio inferiore rispetto alla popolazione normale. I dispositivi per la somministrazione intrauterina del progesterone presentano dei vantaggi. Regimi terapeutici di estrogeni a dosi basse e ultra-basse associati a progesterone causano minore stimolazione endometriale e meno sanguinamenti.

Tromboembolismo ed eventi cardiovascolari

Il rischio di gravi episodi di tromboembolismo venoso aumenta con l'obesità e la trombofilia. La terapia estrogenica transdermica, evitando gli effetti metabolici del primo passaggio epatico, può eliminare il rischio associato con la terapia ormonale orale. Le donne che iniziano tardivamente la terapia ormonale a dosi standard possono avere un modesto, transitorio aumento del rischio di eventi coronarici. Il rischio di ictus è correlato con l'età. La terapia ormonale può aumentare il rischio di ictus ischemico.

I dati ottenuti da studi su terapia con estrogeni a dosi basse e ultra-basse associati a progesterone sono incoraggianti.

Terapie alternative

L'efficacia e la sicurezza di terapie complementari alternative non sono state dimostrate e si rendono necessari ulteriori studi. Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, gli inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina e la gabapentina sono risultati efficaci nel ridurre i sintomi vasomotori in studi a breve termine. Per stabilire la sicurezza di un loro utilizzo a lungo termine sono necessarie ulteriori valutazioni.

Non ci sono ragioni mediche o scientifiche per consigliare "bioidentical hormones" non registrati. La misurazione di livelli ormonali nella saliva non è utile da un punto di vista clinico. Questi preparati ormonali non sono stati testati in studi clinici e la loro purezza e i rischi relativi non sono conosciuti.
