



Menopausa e Terapia Ormonale Sostitutiva

Conferenza Nazionale di Villa Tuscolana (Frascati, Roma 8-9 Maggio 2007)

A.R. GENAZZANI, M. GAMBACCIANI, T. SIMONCINI

Ginecologia, Pisa

Partecipanti:

| | |
|--------------|------------------------------------|
| R. Anniverno | <i>Psichiatria, Milano</i> |
| A.M. Becorpi | <i>Ginecologia, Firenze</i> |
| N. Biglia | <i>Ginecologia, Torino</i> |
| M.L. Brandi | <i>Endocrinologia, Firenze</i> |
| S. Guaschino | <i>Ginecologia, Trieste</i> |
| S. Lello | <i>Ginecologia, Roma</i> |
| M. Massobrio | <i>Ginecologia, Torino</i> |
| G.B. Melis | <i>Ginecologia, Cagliari</i> |
| C. Mencacci | <i>Psichiatria, Milano</i> |
| M.G. Modena | <i>Cardiologia, Modena</i> |
| C. Nappi | <i>Ginecologia, Napoli</i> |
| R.E. Nappi | <i>Ginecologia, Pavia</i> |
| S. Pecorelli | <i>Ginecologia, Brescia</i> |
| F. Petraglia | <i>Ginecologia, Siena</i> |
| G.M. Rosano | <i>Cardiologia, Roma</i> |
| G.B. Serra | <i>Ginecologia, Roma</i> |
| P. Sismondi | <i>Ginecologia, Torino</i> |
| S. Taddei | <i>Medicina Interna, Pisa</i> |
| F. Tonelli | <i>Chirurgia Generale, Firenze</i> |

Terapia ormonale sostitutiva dopo il WHI

La pubblicazione dello studio randomizzato WHI nel luglio 2002 ha fatto vacillare molte certezze sulla terapia ormonale sostitutiva (HRT, *Hormone Replacement Therapy*) in menopausa. Precedentemente, la maggior parte degli studi preclinici ed osservazionali aveva dimostrato che la HRT determina una riduzione del rischio di malattia coronarica (CHD, *Coronary Heart Disease*), potendo altresì ridurre il rischio o posporre l'insorgenza di deficit cognitivi e demenza senile. Al contrario, i risultati del WHI non hanno confermato questi dati. La divergenza tra questi risultati è chiaramente dovuta alla selezione delle donne ed al momento di inizio della HRT in funzione sia della età anagrafica che degli anni trascorsi dalla menopausa.

Negli studi osservazionali, gli ormoni erano stati prescritti a donne durante la transizione menopausale, la maggior parte delle quali era sintomatica, e di età generalmente inferiore ai 55 anni al momento dell'inizio della terapia. Al contrario nel WHI, la HRT è stata iniziata oltre i 55 anni in oltre l'89% delle donne, cominciando ex novo dopo molto tempo dall'ultima mestruazione e in larghissima parte in pazienti che non avevano sintomi menopausali.

Negli studi osservazionali è stata rispettata la "finestra delle opportunità" (*window of opportunity*) entro la quale una precoce sostituzione ormonale, in donne più giovani e sintomatiche, è capace di proteggere dagli effetti endocrino-metabolici e clinici della carenza estrogenica. Questo è in accordo con la fisiopatologia dei processi degenerativi dell'invecchiamento, quali l'aterosclerosi e la neurodegenerazione che richiedono parecchi anni per

svilupparsi. Nel WHI sono state invece trattate donne anziane in cui la tardiva somministrazione di ormoni non ha potuto prevenire alterazioni degenerative ormai presenti a livello cardiovascolare.

Un precoce inizio della HRT, sia in termini di età che di anni dalla menopausa, può rappresentare un fattore determinante sia per determinare alcuni effetti positivi (riduzione del rischio cardiovascolare e del rischio di Alzheimer) che per limitare eventi avversi (trombosi venosa, ictus).

Inoltre lo studio WHI, per le caratteristiche delle pazienti (età, comorbidità, peso corporeo, uso di farmaci cardiovascolari), non può essere considerato in realtà uno studio di prevenzione primaria condotto in donne sane in postmenopausa. Sebbene fosse stato disegnato (e successivamente presentato) come uno studio randomizzato e controllato con placebo, l'alta incidenza di "drop-out" e di sintomi rivelatori (sanguinamenti vaginali, tensione mammaria) rendono difficile considerarlo un credibile studio in doppio cieco. Inoltre, le pazienti incluse nel WHI non rappresentano la popolazione di donne sane in età perimenopausale o di recente in postmenopausa che abitualmente richiedono una consulenza per il trattamento della sintomatologia climaterica. Recentemente, Rossouw et al. (2007) hanno rivalutato i dati dello studio WHI sulla base dell'età delle pazienti e del tempo trascorso dalla menopausa al momento dell'arruolamento. Pur in assenza di significatività statistica, questa nuova analisi dimostra che l'aumento del rischio cardiovascolare riportato nei primi studi pubblicati è da attribuirsi, essenzialmente, alle pazienti che cominciano il trattamento in età più avanzata e a maggiore distanza dalla menopausa. Al contrario nelle donne più giovani (50-59 anni) trattate con HRT l'incidenza delle malattie cardiovascolari e la mortalità diminuiscono.

La cultura e la percezione dell'importanza della HRT sono state comunque profondamente modificate dalle interpretazioni non corrette del WHI. In tutto il mondo la pubblicazione del WHI e dello studio osservazionale inglese noto come "The Million Women Study", in cui è stata valutata la frequenza di tumore mammario in donne che partecipavano ad un programma di screening mammografico nel Regno Unito e correlata all'uso di HRT, ha portato ad una riduzione dell'utilizzo di HRT fino al 30-40%, che ha interessato soprattutto le donne meno informate. A dimostrazione di ciò, le donne medico e le mogli di medici sono la categoria in cui è tuttora maggiore l'utilizzo di HRT. Le donne medico italiane rimangono le maggiori utilizzatrici di HRT, e solo l'8% di esse ha interrotto la HRT dopo la pubblicazione del WHI. Nella maggior parte dei casi, il calo dell'utilizzo dell'HRT ha interessato in maniera non specifica tutte le preparazioni commerciali disponibili e non solo quella utilizzata nel WHI (estrogeni coniugati equini, 0.625 mg/die, in associazione a medrossiprogesterone acetato, 2.5 mg/die). Le nuove prescrizioni sono calate più delle

interruzioni di terapia. Una quota significativa delle donne che hanno interrotto la HRT hanno successivamente ripreso un trattamento ormonale per ricomparsa dei sintomi. Tra le nuove terapie sono aumentate le associazioni a basso dosaggio.

Valutazione prima del trattamento

La HRT non dovrebbe essere consigliata in assenza di una specifica indicazione. Prima della HRT la donna dovrebbe ricevere una completa valutazione anamnestica e clinica. La mammografia dovrebbe essere eseguita almeno nei 12 mesi prima dell'inizio della terapia, e ripetuta nel corso della terapia come da normale protocollo di screening. Altri esami, come la densitometria ossea, l'ecografia pelvica e gli esami ematochimici devono essere consigliati in base alle caratteristiche di ogni singolo soggetto. Le donne in menopausa dovrebbero essere incoraggiate a seguire i programmi di screening oncologico proposti nelle diverse fasce di età.

Indicazioni alla HRT

Sintomatologia menopausale

Il trattamento dei sintomi vasomotori rimane l'indicazione primaria per la HRT. La HRT è la terapia più efficace per il trattamento della sintomatologia da carenza estrogenica (vampate di calore, sudorazioni, sintomi da atrofia urogenitale). Diverse preparazioni a parità di potenza farmacologica hanno effetto comparabile sulle HF. Altri sintomi correlati alla menopausa quali i dolori muscoloscheletrici, le modificazioni del tono dell'umore, le alterazioni del ritmo sonno-veglia e la riduzione della libido traggono beneficio dalla HRT. I bassi dosaggi sono efficaci nel risolvere la sintomatologia vasomotoria nella quasi totalità delle donne sintomatiche. È pertanto opportuno iniziare la terapia con un basso dosaggio, aumentandolo in caso di inefficacia dopo qualche settimana di somministrazione. Non esiste univoco consenso sulla migliore modalità di interrompere la terapia.

In generale, la sintomatologia vasomotoria può essere considerata come un marker di vulnerabilità biologica. Infatti le donne sintomatiche hanno tendenza ad avere pressione arteriosa più elevata e maggior rischio cardiovascolare e neurodegenerativo. La HRT migliora la qualità di vita nella donna sintomatica in post-menopausa soprattutto se i sintomi correlati alla carenza estrogenica si riducono sensibilmente. La qualità di vita e la sessualità devono essere considerate ai fini dell'inquadramento e del trattamento della donna in menopausa. Una precoce HRT individualizzata (con eventuale somministrazione di androgeni ove necessario) può contribuire a

prevenire o ridurre la comparsa di disturbi della sfera sessuale, migliorando la qualità di vita. La HRT sistemica e la somministrazione vaginale di estrogeni riducono entrambe i sintomi associati all'atrofia genitourinaria (secchezza, vaginiti, dispareunia). La terapia estrogenica migliora la sintomatologia vescicale su base irritativa e l'urgenza minzionale. Il rapporto tra menopausa, ipoestrogenismo e incontinenza non è chiaro. La HRT non è indicata nel trattamento e nella prevenzione della incontinenza urinaria da sforzo. La terapia ormonale (estrogenica) per via vaginale è da considerarsi di prima scelta se l'indicazione esclusiva è l'atrofia genitourinaria.

Depressione

Sono a maggior rischio della comparsa di sintomatologia depressiva durante la transizione menopausale le donne con lungo periodo di tale transizione e/o con intensa sintomatologia climaterica, menopausa chirurgica, con storia clinica di depressione, alterazioni del tono dell'umore in occasione delle fisiologiche fluttuazioni dei livelli ormonali durante il ciclo mestruale e nel postpartum (sindrome premenstruale, depressione postpartum), patologia tiroidea o fattori socio-ambientali sfavorevoli.

Studi osservazionali hanno dimostrato che nelle donne con storia di depressione la transizione menopausale si accompagna ad un significativo incremento del rischio di ricadute. Alcuni studi randomizzati, piccoli e brevi, hanno suggerito che la terapia sostitutiva con estrogeni (ERT) possa svolgere una azione antidepressiva nelle donne più giovani in perimenopausa, soprattutto se sintomatiche, mentre altri studi condotti nelle donne in postmenopausa avanzata non hanno mostrato alcuna azione protettiva. Un primo episodio depressivo lieve o moderato, in particolare se associato a HF può costituire indicazione a trattare con HRT. Negli episodi gravi o nelle ricorrenze, la terapia deve essere comunque basata su antidepressivo e psicoterapia. La HRT non è efficace e pertanto non è indicata per il trattamento della depressione maggiore in postmenopausa. La HRT, secondo alcuni studi, potrebbe però potenziare gli effetti della terapia antidepressiva, che rimane il trattamento di prima scelta nella depressione maggiore. La HRT non è quindi controindicata e può essere aggiunta alla terapia antidepressiva, particolarmente in presenza di sintomi climaterici.

Sessualità

La transizione menopausale può associarsi a modificazioni della sfera sessuale ed in particolare ad un calo della libido. La riduzione della libido è la causa principale di disfunzione sessuale femminile in epoca postmenopausale. L'atrofia della mucosa vaginale è frequentemente causa di dispareunia. Dal punto di vista sessuologico, l'intervento nei confronti del sintomo dispareunia nella paziente in postmenopausa deve essere tempestivo, al fine di evitare l'innescarsi di un circolo vizioso in cui la di-

spareunia porta ad un calo della soddisfazione e quindi ad un calo della libido stessa. I progestinici possono avere effetti diversi sul lato sessuale, in base all'androgenicità. Gli estrogeni da soli possono non essere sufficienti per risolvere il problema sessuale. L'estrogenizzazione è importante, ma è necessario anche tenere conto che la HRT può interferire con la produzione epatica di SHBG e con la secrezione surrenalica degli androgeni che possono avere un forte impatto sulla libido. L'aggiunta di testosterone alla HRT può migliorare il desiderio e l'attività sessuale, soprattutto quando una carenza è chiaramente evidente come nella menopausa chirurgica, dove viene repentinamente a mancare la quota di androgeni prodotta dalle ovaie. Il tibolone ha effetti specifici sulla libido, insieme agli effetti positivi sui sintomi climaterici e vaginali.

Osteoporosi postmenopausale

L'ipoestrogenismo gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'osteoporosi. Una parte delle fratture avviene già in presenza di osteopenia, soprattutto se associata con altri fattori di rischio, ed è quindi opportuno che la prevenzione primaria delle fratture sia attuata attraverso l'uso di trattamenti a basso costo e con benefici multipli, in aggiunta a quelli sull'osso.

La HRT riduce il rischio di osteoporosi, migliora la densità minerale ossea e ripristina un normale turnover metabolico dell'osso. *Le donne che assumono HRT hanno migliore capacità posturale e minore tendenza a cadere, con importanti riflessi sull'incidenza delle fratture.* Le donne trattate con HRT hanno una riduzione del rischio di frattura a livello di tutti i siti scheletrici considerati. In particolare, nel WHI le pazienti assegnate al trattamento attivo (estrogeni coniugati equini, 0.625 mg/die, in associazione a medrossiprogesterone acetato, 2.5 mg/die) hanno mostrato una minore incidenza di tutte le fratture rispetto al gruppo placebo: 8.6% delle donne in HRT e 11.25% del gruppo placebo (HR, 0.76; 95% IC, da 0.69 a 0.83). La BMD totale a livello femorale è risultata incrementata del 3.7% dopo tre anni di trattamento estroprogestinico contro lo 0.14% registrato nel gruppo placebo (P<0.01). Il WHI ha confermato l'importanza di una concomitante ed adeguata supplementazione di calcio per la prevenzione delle fratture.

La terapia ormonale a basso dosaggio (ad esempio, estrogeni coniugati equini, 0.3 mg/die, in associazione a medrossiprogesterone acetato, 1.5 mg/die), associata ad una supplementazione adeguata di calcio, esercita effetti sovrapponibili ai dosaggi standard (estrogeni coniugati equini, 0.625 mg/die, in associazione a medrossiprogesterone acetato, 2.5 mg/die) sul metabolismo e la densità minerale ossea. Tuttavia, non sono disponibili dati sul rischio di fratture utilizzando dosaggi inferiori ai dosaggi standard.

L'inizio della HRT dopo i 60 anni a dosi standard

non è raccomandabile per la sola prevenzione delle fratture. La continuazione della HRT dopo i 60 anni con l'unico obiettivo della prevenzione dell'osteoporosi può essere valutata solo considerando la dose e la via di somministrazione, comparando i rapporti rischio/beneficio con altre terapie. È da sottolineare che le attuali raccomandazioni ministeriali sulla HRT non sono adeguate e dovrebbero essere urgentemente riviste.

L'uso di HRT sembra avere effetti protettivi nei confronti della comparsa di osteoartrite, la cui incidenza aumenta dopo la menopausa.

Sindrome metabolica

La disfunzione endoteliale predice la formazione di aterosclerosi ed i futuri eventi coronarici. La somministrazione di estrogeni migliora la funzione endoteliale, ma solo nelle pazienti più giovani o in quelle che hanno fatto terapia sostitutiva per anni.

La sindrome metabolica rappresenta un importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari. La menopausa induce modificazioni metaboliche-funzionali che possono facilitare lo sviluppo della sindrome metabolica. *Nelle donne italiane la transizione menopausale si associa ad un aumento della circonferenza addominale, della pressione arteriosa e dei trigliceridi. L'aumento del peso e la modificazione della distribuzione della massa grassa si associano ad una riduzione della sensibilità periferica all'insulina e ad un aumento della pressione.* La terapia per la sindrome metabolica deve essere soprattutto preventiva ed è mirata alla correzione dello stile di vita, al controllo dei valori pressori e del metabolismo glucidico. *La HRT previene l'aumento di peso e la redistribuzione androide del grasso alla menopausa.* È ipotizzabile che l'HRT riduca il rischio di sviluppare la sindrome metabolica e, se iniziata nelle fasi iniziali della menopausa, potrebbe ridurre il rischio cardiovascolare.

Diabete mellito

Studi osservazionali e randomizzati dimostrano che la HRT riduce il rischio di sviluppare il diabete mellito. Nel WHI le donne trattate hanno mostrato una significativa riduzione del rischio di diabete (HR, 0.79; 95% CI, 0.67-0.93 nel gruppo HRT; HR, 0.88; 95% CI, 0.77-1.01 nel gruppo ERT).

Iperensione arteriosa

In postmenopausa la prevalenza di ipertensione nelle donne cresce e supera quella degli uomini. Con l'invecchiamento la struttura dei vasi cambia, con un aumento della rigidità vascolare sia a livello periferico, che a livello aortico. La riduzione della pressione arteriosa riduce il rischio di eventi cardiovascolari in maniera correlata all'entità della riduzione della pressione stessa. Per questo, l'obiettivo principale è l'entità della riduzione dei valori pressori. Nella donna la riduzione della pressione arterio-

sa ha effetto prevalentemente sulla prevenzione dell'ictus. Il management della ipertensione in postmenopausa prevede le modificazioni dello stile di vita e la terapia antipertensiva. Non esiste una classe di antipertensivi con un'indicazione specifica nella menopausa. La HRT non è controindicata nella paziente ipertesa ben controllata con terapia antipertensiva.

Malattia coronarica

Il sistema cardiovascolare è profondamente influenzato da parte degli steroidi sessuali. Recettori per gli estrogeni, progesterone e androgeni sono presenti in tutto il sistema cardiovascolare. Gli steroidi sessuali, in particolare gli estrogeni, influenzano la funzione vascolare durante la vita fertile e la perdita di questi ormoni dopo la menopausa ha un impatto negativo sulla funzione stessa. Come sottolineato nella parte introduttiva, il WHI non ha confermato la riduzione del rischio di malattia coronarica (CHD, *Coronary Heart Disease*) dimostrata negli studi precedenti. È plausibile che la diversità tra questi risultati sia dovuta alla selezione delle donne ed al timing di inizio della HRT, in funzione sia della età anagrafica che degli anni trascorsi dalla menopausa. Questa considerazione è supportata da una revisione del WHI sugli effetti della HRT verso il placebo nelle donne più giovani (entro i 10 anni dalla menopausa), in cui si nota la riduzione della CHD (RR 0.76; CI 0.50-1.16) sovrapponibile a quanto dimostrato dagli studi osservazionali. Il possibile ruolo della HRT nella prevenzione primaria della CHD rimane ipotetico, sostenuto dai dati degli studi preclinici ed osservazionali e dalle valutazioni post hoc degli studi randomizzati. La HRT non dovrebbe essere iniziata con l'unico fine di prevenire la patologia coronarica.

Tromboembolismo venoso

Sia gli studi osservazionali che randomizzati dimostrano un aumento significativo del rischio (RR 2-3) di tromboembolismo venoso nelle donne in postmenopausa trattate con HRT rispetto alle donne che non ne fanno uso. Il rischio sembra essere correlato alla dose utilizzata. Il rischio diviene evidente durante i primi 2 anni del trattamento, è maggiore nelle donne di età superiore ai 60 anni e tende a diminuire nel tempo. I risultati del WHI dimostrano che il rischio di tromboembolismo venoso è età-dipendente. Nel WHI, nel gruppo di età compresa tra 50 e 59 anni, sono stati registrati aumenti pari a 11 casi per 10.000 donne trattate con HRT e 2 casi per 10.000 donne trattate con ERT.

Ictus

L'uso della HRT tende ad aumentare il rischio di ictus nelle donne in postmenopausa, ma i dati non sono completamente concordi a questo riguardo. Nel WHI globalmente sono stati registrati 8-12 casi in più per

10.000 donne/anno rispettivamente nel gruppo trattato con HRT e ERT. Tuttavia, nel gruppo di donne di età compresa tra i 50 e i 59 anni, entro i 5 anni dalla menopausa il rischio di ictus associato a HRT/ERT diminuisce e non risulta significativo (1-3 casi in più per 10.000 donne/anno). *Nel WHI, quindi, nelle donne più giovani tra 50 e 59 anni non c'è un significativo aumento di ictus, ed al contrario si ha una significativa riduzione della mortalità totale.* Tuttavia, la HRT non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con un elevato rischio di ictus.

Carcinoma della mammella

Il rischio di carcinoma della mammella rappresenta il principale impedimento all'uso della HRT. Il rischio di carcinoma della mammella spaventa molto, nonostante il rischio di morire di carcinoma della mammella sia molto inferiore rispetto ad altre condizioni, come il carcinoma del polmone nelle donne fumatrici o la malattia coronarica.

Il rischio nell'arco della vita per una donna di sviluppare un carcinoma della mammella è di 1/8. Il modesto aumento di incidenza di carcinoma della mammella in corso di HRT (da 30 a 36-38 casi per 10.000 donne/anno) era noto fin dagli anni '90. Il WHI conferma questo dato per terapie a lungo termine. L'entità dell'aumento di rischio per terapie prolungate (superiori a 5 anni) è inferiore a quella di altri fattori di rischio, come l'età al menarca o alla prima gravidanza, o la familiarità. L'entità del rischio di carcinoma della mammella è simile a quello conferito dall'obesità, e non ha effetti additivi. Infatti, la HRT non aumenta ulteriormente il rischio di carcinoma della mammella nelle donne con BMI > 25, che hanno un rischio comunque superiore alle normopeso.

Il rischio di carcinoma della mammella tende ad aumentare nelle donne che fanno HRT per oltre 5 anni. In termini assoluti, partendo da una incidenza basale di circa 30 casi di carcinoma della mammella per 10.000 donne/anno, l'aumento di rischio si traduce in circa 6 casi in più per 10.000 donne/anno nelle donne trattate con HRT per oltre 5 anni. Il rischio peraltro torna rapidamente ai valori basali dopo la sospensione del trattamento. Al contrario, nel braccio condotto nelle isterectomizzate, il WHI dimostra che l'ERT per oltre 7 anni non determina alcun aumento dell'incidenza di carcinoma della mammella, ma al contrario si sono registrati 8 casi in meno per 10.000 donne/anno. Dati osservazionali del NHS dimostrano che la ERT solo dopo 15-20 anni si associa ad un incremento del rischio di carcinoma della mammella. Al contrario, altri studi europei dimostrano che anche periodi più brevi di ERT possono associarsi ad incrementi del rischio di carcinoma mammario. È dunque ragionevole ritenere che non tutte le forme di HRT determinano le medesime modificazioni del rischio di carcinoma della mammella. Appare chiaro che l'aggiunta di un progestinico aumenta il rischio in tutti gli studi

rispetto agli estrogeni soli o associati al progesterone naturale. Alcuni dati della letteratura sembrano suggerire che il progesterone naturale sia associato a minor rischio di carcinoma della mammella rispetto ai progestinici androgenici.

Le basse dosi di HRT potrebbero avere un minore impatto sul rischio di carcinoma della mammella, anche se i dati sono ancora preliminari e in gran parte surrogati dagli effetti sulla densità mammografica.

I dati sulla mortalità da carcinoma della mammella non dimostrano alcun aumento nelle donne trattate con HRT. Recenti dati confermano che le donne operate per carcinoma della mammella mentre facevano uso di HRT hanno migliore sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia.

La HRT può determinare un aumento della densità mammografica che può alterare una corretta interpretazione delle mammografie. In caso di paziente con mammografia di difficile interpretazione per aumentata densità in corso di terapia, è possibile eseguire la mammografia dopo 30 giorni di sospensione di HRT. L'esecuzione di HRT non modifica il programma di sorveglianza ottimale prevista dalle società scientifiche internazionali, che prevede una mammografia annuale.

Tumori genitali

Il rischio di carcinoma endometriale aumenta in corso di somministrazione di ERT. Questo aumento di rischio è annullato nella HRT dall'associazione con un progestinico somministrato almeno per 12 giorni al mese. I carcinomi dell'endometrio diagnosticati durante HRT sono meno aggressivi. Non esiste prova della necessità di eseguire sorveglianza endometriale in pazienti in HRT in assenza di sanguinamenti uterini anomali.

Il cancro della cervice, così come gli adenocarcinomi della vulva e della vagina, non è influenzato dagli ormoni sessuali.

L'incidenza di carcinoma ovarico è bassa. È noto che l'uso di contraccettivi orali riduce il rischio di carcinoma epiteliale dell'ovaio, ma non è chiaro l'impatto della HRT. Sebbene il MWS abbia mostrato un aumento del rischio, il WHI non ha evidenziato alcuna variazione significativa dell'incidenza del cancro ovarico nelle donne trattate con HRT. In conclusione, ad oggi non sono state rilevate associazioni significative tra carcinoma dell'ovaio e HRT.

Declino cognitivo e demenza senile

La sintomatologia climaterica può alterare la struttura del sonno e questo può evidenziare la comparsa di disturbi dell'umore o cognitivi. Molti studi osservazionali supportano il ruolo degli estrogeni nel prevenire il declino cognitivo ed il rischio di demenza. Lo studio ancillare del WHI sulle funzioni cognitive (WHIMS) non ha

mostrato effetti positivi della HRT. I risultati del WHIMS sono probabilmente legati agli eventi vascolari, anche subclinici, in questa popolazione di età avanzata. L'inizio della HRT dopo i 65 anni a dosi standard non è raccomandato per la prevenzione della demenza e il declino cognitivo. Sebbene studi preclinici e osservazionali dimostrino un effetto protettivo degli estrogeni sul sistema nervoso centrale (SNC) e le funzioni cognitive se iniziati precocemente prima dei 65 anni, particolarmente in menopausa chirurgica o in presenza di sintomi associati alla menopausa, non vi sono attualmente dati sufficienti per indicare o controindicare la HRT per la prevenzione della demenza.

Menopausa precoce

La menopausa precoce rappresenta una condizione ad alto rischio di osteoporosi e di malattia cardiovascolare, mentre riduce il rischio di carcinoma della mammella. La HRT in queste pazienti svolge lo stesso ruolo benefico che ha nelle donne affette da ipogonadismi di altra origine, ma non vi sono dati sui rischi connessi alla sua somministrazione in questa condizione.

Bassi dosaggi

La HRT deve essere prescritta al dosaggio minimo efficace. Non ha senso utilizzare dosaggi superiori a quelli dimostratisi efficaci, in quanto non si ha evidenza di aumento dell'efficacia e dei possibili effetti positivi, ma solo un incremento degli effetti collaterali e dei possibili rischi. Dosaggi bassi di estrogeni (0.3 mg CEE, 0.5 mg di 17 β -estradiolo micronizzato per via orale, 0.025 mg di 17 β -estradiolo transdermico) associati a bassi dosaggi di progestinici si sono dimostrati efficaci nella terapia dei sintomi vasomotori, genitourinari, e nella prevenzione delle alterazioni del turnover metabolico e della densità ossea. La somministrazione dei bassi dosaggi si associa ad una percentuale di amenorrea molto alta, con un miglioramento della accettabilità e della compliance a lungo termine. Alcune pazienti possono richiedere una dose aggiuntiva per via vaginale per il trattamento della atrofia. I dosaggi inferiori possono essere meglio tollerati e avere un rapporto rischio/beneficio migliore, ma questi aspetti non sono stati verificati in studi appropriati.

Effetti endometriali: con l'aggiunta del progestinico anche a basse dosi, non si ha iperplasia, e si hanno alti tassi di amenorrea (> 80 % dal 1° mese).

I bassi dosaggi hanno un effetto sulle vampate, con differenze non significative, ad esempio, tra estrogeni coniugati equini, 0.625 mg/die, in associazione a medrossiprogesterone acetato, 2.5 mg/die rispetto a estrogeni coniugati equini 0.3 mg /die, in associazione a medrossiprogesterone acetato, 1.5 mg/die). Parimenti, 2

mg di 17 β -Estradiolo non sono significativamente più efficaci dei preparati contenenti 1 mg/die di 17 β -Estradiolo associato a basse dosi di un progestinico. Dopo un iniziale periodo di 3-4 settimane di terapia a basso dosaggio, se l'effetto clinico non risulta accettabile, è comunque opportuno passare alla terapia con dosaggi standard (0.625 mg di CEE, 2 mg di 17 β -estradiolo micronizzato per via orale, 50 mcg di 17 β -estradiolo transdermico).

Uso del progestinico

L'uso del progestinico, sia in somministrazione continua che sequenziale mensile, è correlata alla necessità di proteggere l'endometrio dall'azione della somministrazione di estrogeni da soli che determina un aumento di iperplasia e cancro dell'endometrio. Se si deroga da queste raccomandazioni, si consiglia una sorveglianza attenta dell'endometrio. Non ci sono dati sufficienti per sostenere l'uso del progestinico ogni 3-6 mesi per limitarne i possibili effetti collaterali. L'uso del progestinico mediante lo IUD medicato al levonorgestrel per la protezione dell'endometrio in corso di terapia estrogenica è promettente, ma non sono disponibili dati sufficienti per raccomandarne l'uso. Il progestinico non deve essere utilizzato abitualmente nelle donne isterectomizzate. Il progestinico non è indicato quando si somministra una bassa dose di estrogeni per via vaginale.

I diversi progestinici hanno effetti endometriali simili, ma esercitano effetti endocrino-metabolici diversi in dipendenza anche dal dosaggio utilizzato, dalla via di somministrazione e dalla combinazione con il preparato estrogenico associato. Pertanto non è corretto considerare i progestinici come un'unica classe terapeutica, ma è sempre opportuno considerarne le diversità farmacologiche.

Donne trattate per patologia oncologica

Un pregresso carcinoma della mammella rappresenta una controindicazione all'uso di HRT. Un pregresso carcinoma endometriale impone cautela nella prescrizione di HRT.

La HRT riduce l'incidenza di carcinoma del colon e la mortalità correlata. La familiarità per carcinoma del colon non controindica la HRT.

Sebbene i dati in merito non siano conclusivi, non ci sono controindicazioni evidenti alla somministrazione di HRT a pazienti trattate per tumore dell'ovaio. Stante la sopravvivenza delle pazienti trattate per tumore ovarico, potrebbe essere più importante il miglioramento della qualità di vita rispetto a possibili, non dimostrati, effetti deleteri a lungo termine sulla malattia.

Rapporto rischio/beneficio

Il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato in relazione alle caratteristiche individuali di ogni singola donna (età, anamnesi, caratteristiche cliniche, tipo di menopausa, anni dalla menopausa, sintomatologia prevalente) che possono condizionare il rischio assoluto di osteoporosi, carcinoma della mammella, coronaropatie, ictus, diabete, trombosi venosa.

L'accettazione della HRT dipende dalla percezione del problema e da una corretta informazione. È opportuno sottolineare che l'incidenza di tutte le patologie di-

pende dall'età e dagli anni trascorsi dalla menopausa. L'ipoestrogenismo rappresenta un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari ed osteoporosi. La HRT presenta il miglior rapporto rischio/beneficio nelle donne in perimenopausa, più giovani e sintomatiche, in cui non si sono manifestati i processi endocrino-metabolici che portano alle patologie degenerative. Al contrario, la presenza di patologie croniche e degenerative, clinicamente manifeste o subcliniche, nelle donne di oltre 65-70 anni, è tale da rendere l'inizio della HRT sistemica a dosaggi standard irrazionale e non accettabile per i potenziali rischi associati.

INDICAZIONI ALLA HRT-ERT

- Sintomi vasomotori
- Sintomi urogenitali da atrofia
- Prevenzione dell'osteoporosi e fratture correlate

VANTAGGI ACCERTATI o BENEFICI DELLA HRT-ERT

Prevenzione dell'atrofia:

- Epiteli
- Pelle
- Tessuto connettivo
- Dischi intervertebrali
- Modificazioni del tono dell'umore
- Riduzione della libido
- Disturbi del sonno
- Riduzione del rischio del carcinoma del colon-retto
- Dolori muscoloscheletrici
- Incontinenza urinaria da urgenza

POTENZIALI BENEFICI DELLA HRT-ERT

- Miglioramento di molti aspetti della sindrome metabolica
- Riduzione del rischio di diabete
- Riduzione del rischio di demenza di Alzheimer, se iniziata al momento della menopausa
- Riduzione del rischio di malattia coronarica, se iniziata al momento della menopausa

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE ALLA HRT-ERT

- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Storia di neoplasia mammaria o endometriale
- Trombosi venosa idiopatica in atto o recente
- Patologia epatica attiva e cronica
- Cardiopatia coronarica
- Porfiria cutanea tarda
- Rifiuto della donna informata

CONDIZIONI PARTICOLARI E INDICAZIONI RELATIVE ALLA HRT-ERT

- Ipertrigliceridemia severa; preferibile via transdermica
- Storia di malattie tromboemboliche; preferibile via transdermica
- Anamnesi di epatopatia, calcolosi della colecisti
 - valutazione della funzionalità epatica
 - preferibile via transdermica
- Fibromatosi uterina: preferibile schema combinato-continuo o tibolone
- Endometriosi: preferibile schema combinato-continuo o tibolone
- Emicrania e cefalea: preferibile schema combinato-continuo transdermico

Abbreviazioni:

BMD: *Bone Mineral Density - Densità minerale ossea*

ERT: *Terapia estrogenica sostitutiva, senza aggiunta di progestinico*

HF: *Hot Flushes - vampate di calore*

HR: *Hazard Ratio*

HRT: *Terapia ormonale sostitutiva, con somministrazione di estrogeni e progestinico*

MWS: *Million Women Study*

NHS: *Nurses' Health Study*

RR: *Rischio relativo*

SNC: *Sistema nervoso centrale*

WHI: *Women's Health Initiative*

Lecture consigliate

WHI

- ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL, et al. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* J Am Med Assoc 2002;288:321-33.
- MANSON JE, HSIA J, JOHNSON KC, et al. *Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease.* N Engl J Med 2003;349:523-34.
- CHLEBOWSKI RT, HENDRIX SL, LANGER RD, et al. *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial.* J Am Med Assoc 2003;289:3243-53.
- THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STEERING COMMITTEE. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial.* J Am Med Assoc 2004;291:1701-12.
- JACKSON RD, LACROIX AZ, GASS M, et al. *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures.* N Engl J Med. 2006;354:669-683.
- HSIA J, LANGER RD, MANSON JE, et al. *Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative.* Arch Intern Med 2006;166:357-65.
- ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE, WU LL, BARAD D, BARNABEI VM, et al. *Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause.* JAMA 2007;297:1465-77.

EDITORIALI

- STURDEE DW, MACLENNAN A. *HT or HRT, that is the question?* Climacteric 2003;6:1.
- GAMBACCIANI M, GENAZZANI AR. *The missing R.* Gynecol Endocrinol 2003;17:91-4.
- KARAS RH, CLARKSON TB. *Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything.* Menopausal Med 2003;10:8-12.
- KUHL H. *Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact?* Climacteric 2004;7:319-22.
- GAMBACCIANI M, et al. *The study with a million women (and hopefully fewer mistakes).* Gynecol Endocrinol. 2003;17:359-62.
- SHAPIRO S. *Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence.* In Schneider HPG, Naftolin F, eds. Climacteric Medicine - Where Do We Go? Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society. London, New York: Parthenon Publishing, 2004:166-74.
- NAFTOLIN F, TAYLOR HS, KARAS R. *Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition.* Fertil Steril 2004;81:1498-1501.
- SIEGFRIED T. *It is all in the timing.* Nature 2007; 445: 359-361.
- SPEROFF L. *What have we learned from the WHI?* Contemporary OB/GYN. May 1, 2007.

ALTRI TRIAL CLINICI

- HULLEY S, GRADY D, BUSH T, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women.* J Am Med Assoc 1998;280:605-13.
- HERRINGTON DM, REBOUSSIN DR, BROSNIHAN KB, et al. *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis.* N Engl J Med 2000;343:522-9.
- HAYS J, OCKENE JK, BRUNNER RL, et al. *Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life.* N Engl J Med

- 2003;348:1839-54.
- LOBO RA. *Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials.* Arch Intern Med 2004;64:482-4.
- CUSHMAN M, KULLER LH, PRENTICE R, et al. *Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis.* J Am Med Assoc 2004;292:1573-80.
- GRODSTEIN F, MANSON JE, COLDITZ GA, WILLETT WC, SPEIZER FE, STAMPFER MJ. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease.* Ann Intern Med 2000;133:933-41.
- GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, et al. *Postmenopausal hormone treatment and mortality.* N Engl J Med 1997;336:1769-75.
- JOAKIMSEN O, BØNAA KH, STENSLAND-BUGGE E, JACOBSEN BK. *Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis.* J Clin Epidemiol 2000;53:525-30.
- HU FB, STAMPFER MJ, MANSON JE, et al. *Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women.* N Engl J Med 2000;343:530-7.
- MACK WJ, HAMEED AB, XIANG M, et al. *Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial.* Atherosclerosis 2003;168:91-8.
- ADAMS MR, KAPLAN JR, MANUCK SB, et al. *Inhibition of coronary atherosclerosis by 17 β -estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone.* Arteriosclerosis 1990;10:1051-7.
- PRENTICE RL, LANGER RD, STEFANICK ML, et al. *Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease.* Am J Epidemiol 2006;163:589-99.
- GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. *Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation.* J Women's Health 2006;15:35-44.
- GENAZZANI AR, GAMBACCIANI M, SIMONCINI T. *Menopause and aging, quality of life and sexuality. IMS Statement following 6th IMS Workshop, Pisa, December 2006.* Climacteric 2007;10:88-96.
- BIGLIA N, UJCIC E, KUBATZKI F, SGANDURRA P, ROBBAC, PONZONE R, SISMONDI P. *Personal use of hormone therapy by postmenopausal women doctors and male doctors' wives in Italy after the publication of WHI trial.* Maturitas 2006, 54(2): 181-192.

DEMENZA SENILE

- TANG MX, JACOBS D, STERN Y, et al. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease.* Lancet 1996;348:429-32.
- ZANDI PP, CARLSON MC, PLASSMAN BL, et al. *Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study.* J Am Med Assoc 2002; 88:2123-9.
- SHUMAKER SA, LEGAULT C, KULLER L, et al. *Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study.* J Am Med Assoc 2004;291:2947-58.
- HENDERSON VW, BENKE KS, GREEN RC, et al. *Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005; 76:103-105.

SSRI/SNRI

- ALTHUSER LL. *The use of SSRI in depressive disorders in women.* J.

- Clinical Psychiatry 2002;63:3-8.
- BURT VK, HENDRICK VC. *Women's mental health II*. Ed" Washington DC: APA Publishing 2001.
- MENCACCI C, ANNIVVERNO R. *Le patologie psichiatriche nelle donne*. Pacini editore Pisa 2007.
- EMOSTASI/COAGULAZIONE**
- STRACZEK C, OGER E, YON DE JONAGE-CANONICO MB, et al. *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration*. Circulation 2005;112:3495-500.
- KLUFT C, JESPERSEN J, DE MAAT MPM, BLADBJERG E-M, SKOUBY SO. *Effect of genomics on venous thrombosis: relation to sex steroids*. Menopausal Med 2006;13:1-5.
- CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G, et al. *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.
- OSTEOPOROSI**
- KANIS JA, BLACK D, COOPER C, et al. *A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. A position paper of the IOF and NOF* Osteoporos Int 2002;13:527-36.
- BAGGER YZ, TANKO LB, ALEXANDERSEN P, et al. *Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study*. Bone 2004;34:728-31.
- DELMAS PD, RIZZOLI R, COOPER C, REGINSTER JY. *Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation*. Osteoporos Int 2005;16:1-5.
- LINDSAY R, et al. *Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women*. JAMA 2002;287(20):2668-76.
- LINDSAY R, GALLAGHER JC, KLEEREKOPER M, et al. *Bone response to treatment with lower dosages of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women*. Osteoporos Int 2005;4:372-9.
- BOONEN S, LIPS P, BOUILLON R, BISCHOFF-FERRARI HA, VANDERSCHUEREN D, HAENTJENS P. *Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Endocrinol Metab 2007 Jan 30; ahead of publication.
- KOMULAINEN MH, KROGER H, TUPPURAINEN MT, et al. *HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial*. Maturitas 1998;31:45-54.
- CARCINOMA DELLA MAMMELLA**
- BUSH TL, et al. *Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review*. Obstet Gynecol. 2001;98:498-508.
- BERAL V. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet 2003;362:419-27.
- RUSSO J, LAREEF MH, BALOGH G, GUO S, RUSSO IH. *Estrogen and its metabolites are carcinogenic in human breast epithelial cells*. J Steroid Biochem Molec Biol 2003;87:1-25.
- KUHL H. *Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact?* Climacteric 2004;7:319-23.
- FOURNIER A, BERRINO F, RIBOLI E, AVENEL V, CLAVEL-CHAPELON F. *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort*. Int J Cancer 2005;114:448-54.
- FOURNIER A, BERRINO F, CLAVEL-CHAPELON F. *Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study*. Breast Cancer Res Treat. 2007 Feb 27.
- ANDERSON GL, CHLEBOWSKI RT, ROUSSOUW JE, et al. *Prior hormone therapy and breast cancer risk in The Women's Health Initiative randomized trial of estrogen and progestin*. Maturitas 2006;5:103-15.
- GARCIA-CLOSAS M, SHERMAN M, BRINTON L. *Clarifying breast cancer risks associated with menopausal hormone therapy*. Lancet Oncol 2006;7:885-6.
- RUSSO J, FERNANDEZ SV, RUSSO PA, et al. *17 beta estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells*. FASEB J 2006;20:1622-34.
- STEFANICK ML, ANDERSON GL, MARGOLIS KL, et al. *Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy*. JAMA 2006;295:1647-57.
- TERAPIA ORMONALE A BASSO DOSAGGIO**
- ARCHER DF, DORIN M, LEWIS V, SCHNEIDER DL, PICKAR JH. *Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding*. Fertil Steril. 2001;75:1080-7.
- LOBO RA, BUSH T, CARR BR, PICKAR JH. *Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism*. Fertil Steril. 2001;76:13-24.
- PICKAR JH, YEH I, WHEELER JE, CUNNANE MF, SPEROFF L. *Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate*. Fertil Steril. 2001;76:25-31.
- UTIAN WH, SHOUBE D, BACHMANN G, PINKERTON JV, PICKAR JH. *Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate*. Fertil Steril. 2001;75:1065-79.
- LINDSAY R, GALLAGHER JC, KLEEREKOPER M, PICKAR JH. *Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women*. JAMA. 2002;287:2668-76.
- PICKAR JH, YEH IT, WHEELER JE, CUNNANE MF, SPEROFF L. *Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results*. Fertil Steril. 2003;80:1234-40.