

Dalla North American Menopause Society una nuova dichiarazione sulla terapia ormonale

La terapia ormonale HT (*Hormone Therapy*) per le donne in postmenopausa sta evolvendo rapidamente. Per guidare gli operatori sanitari e il pubblico riguardo a rischi e benefici dell'HT dopo la menopausa, la *North American Menopause Society* ha aggiornato e ampliato la sua dichiarazione di posizione del marzo 2007.

La nuova dichiarazione, che incorpora le più recenti evidenze riguardo all'HT per i sintomi correlati alla menopausa, include nuove discussioni su sintomi vaginali, funzione sessuale, salute urinaria, peso corporeo, cancro endometriale, depressione, mortalità totale, posologie, vie di somministrazione, regimi, momento di inizio della terapia, durata di impiego, interruzione, e personalizzazione della terapia. Essa amplia anche le precedenti discussioni su effetti cardiovascolari, cancro della mammella, cognizione, e ormoni biologicamente identici. Un addendum fornisce dettagli su come spiegare i rischi dell'HT alle pazienti. Il testo completo del documento può essere consultato sul sito web della NAMS <http://www.menopause.org/PSHT08.pdf>.

Sintomi vaginali

La terapia estrogenica (ET, *Estrogen Therapy*) rimane il trattamento più efficace per i sintomi da moderati a severi di atrofia vulvare e vaginale. La ET vaginale locale è generalmente raccomandata per questo scopo.

Funzione sessuale

Il trattamento dell'atrofia vaginale di grado da moderato a severo con ET sistemica o con quella di combinazione estro progestinica (EPT, *Estrogen-Progestogen*

Therapy) o l'ET locale possono alleviare la dispareunia. La sola HT non dovrebbe essere usata per trattare altri problemi della funzione sessuale, tra cui la diminuzione della libido.

Salute urinaria

Alcune donne con atrofia vaginale che presentano incontinenza da urgenza possono trarre beneficio dall'ET locale. Tuttavia, non è chiaro se una vescica iperattiva risponda all'ET attraverso una qualche via. Analogamente, i benefici dell'ET locale per la pura incontinenza da sforzo sono dubbi; e l'HT sistemica può in realtà aggravare o scatenare l'incontinenza da sforzo. L'ET locale può ridurre il rischio di infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Occorre tuttavia tener presente che nessun prodotto per l'HT è approvato negli Stati Uniti per patologie urinarie.

Effetti cardiovascolari

Quando è all'inizio della postmenopausa, l'HT può ridurre il rischio di coronaropatia (CHD, *Coronary Heart Disease*). Sebbene una più lunga durata di trattamento si associ a un minor rischio di CHD e a una più bassa mortalità, l'HT a breve termine può aumentare tale rischio nelle donne che all'inizio della terapia sono più lontane dal momento della menopausa. E l'HT è sconsigliata per la sola o primaria indicazione di proteggere le donne di qualsiasi età dalla CHD.

Apparentemente, nelle donne in postmenopausa sia l'HT che l'EPT aumentano il rischio di stroke ischemico (sebbene le evidenze siano miste), ma non quello di stroke emorragico. L'HT è sconsigliata nella prevenzione primaria o secondaria dello stroke.

I dati indicano che nelle donne in postmenopausa l'HT orale aumenta il rischio di tromboembolia venosa (VTE, *Venous Thromboembolism*). Il rischio, che ca-

de nella categoria statistica di quelli rari, compare nel primo o nei primi due anni di terapia e diminuisce col tempo. Il rischio di VTE è più basso nelle donne di età inferiore a 60 anni che assumono ET o EPT, come riscontrato nel WHI (*Women's Health Initiative*). Dati osservazionali limitati indicano che il rischio di VTE può essere minore con l'ET transdermica che con quella orale. Nell'HT, le dosi più basse possono essere più sicure di quelle più alte, ma non esistono trial randomizzati controllati (RCT, *Randomized Controlled Trials*) che lo confermino.

Cancro endometriale

Nelle donne in postmenopausa con utero intatto, l'ET sistemica non bilanciata aumenta il rischio di cancro endometriale; il rischio è correlato alla dose e alla durata della terapia (aumento di ben 5 volte con la dose standard per più di 3 anni). Per contrastare il rischio è consigliata la concomitante somministrazione di un progestinico. Le evidenze a supporto dell'HT nelle donne con cancro endometriale agli stadi I o II sono limitate.

Cancro della mammella

Il rischio di neoplasia mammaria aumenta con trattamenti EPT di durata superiore a 3-5 anni; nel WHI un aumento del rischio assoluto era raro. L'effetto sul rischio della terapia progestinica continua rispetto a quella sequenziale rimane non chiaro.

Nel trial WHI con ET, il rischio di cancro della mammella non aumentava dopo più di 7 anni di impiego. Le evidenze disponibili indicano che l'uso dell'ET per meno di 5 anni ha scarso effetto sul rischio.

Il problema se usare l'HT nella donna con una storia di cancro della mammella resta irrisolto, a causa dei dati epidemiologici limitati e non univoci e della mancanza di RCT a lungo termine.

Umore e depressione

Le evidenze per quanto concerne l'effetto dell'HT sull'umore nelle donne in postmenopausa senza depressione clinica sono variabili, e non sono sufficienti per sostenere l'impiego nel trattamento della depressione.

I progestinici possono peggiorare l'umore in alcune donne con storia di sindrome premestruale, disturbo depressivo premestruale, o depressione clinica. Oggetto di discussione è se l'ET aumenti gli effetti degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*).

Declino cognitivo e demenza

L'HT è sconsigliata a qualsiasi età per l'indicazione unica o primaria della prevenzione dell'invecchiamento cognitivo o della demenza. Quando iniziata all'età di 65 anni o più, essa sembra aumentare l'incidenza di demenza.

I dati sono insufficienti per stabilire se l'inizio dell'HT subito dopo la menopausa aumenti o diminuisca il rischio di demenza. Quelli limitati di cui si dispone non supportano l'impiego dell'HT nel trattamento della malattia di Alzheimer.

Mortalità totale

I trial WHI e gli studi osservazionali indicano che l'HT può ridurre la mortalità totale, se iniziata subito dopo la menopausa. I risultati del WHI indicano che sia l'ET che l'EPT riducono la mortalità totale del 30% nelle donne che cominciano la terapia prima dei 60 anni, ma non la influenzano in quelle che la iniziano ad un'età più avanzata.

Dosaggio, via di somministrazione e regime

La NAMS raccomanda ai clinici di prescrivere la più bassa dose efficace di estrogeni – e una corrispondentemente bassa dose di progestinici nelle donne non-isterectomizzate – in conformità con gli obiettivi, i benefici e i rischi del trattamento. Sebbene le dosi più basse di HT siano meglio tollerate di quelle standard e possano avere un più favorevole rapporto beneficio/rischio, esse non sono state testate in trial a lungo termine. Le donne con sintomi vaginali persistenti possono richiedere anche una ET locale.

Per l'ET sistemica non è stato accertato il vantaggio di una via di somministrazione su un'altra. Le vie parenterali possono presentare sia vantaggi che svantaggi rispetto all'ET orale, ma il rapporto beneficio/rischio a lungo termine non è stato determinato. Gli studi osservazionali, ma non gli RCT, indicano che l'ET transdermica può comportare un più basso rischio, rispetto a quella orale, di trombosi venose profonde.

Molti sono i regimi posologici approvati per aggiungere agli estrogeni i progestinici sistemici, al fine di proteggere l'endometrio. I dati non sono sufficienti per sostenere un regime rispetto a un altro, ma lo sono per supportare la riduzione al minimo dell'esposizione ai progestinici. Prove insufficienti della sicurezza endometriale non consentono di raccomandare alternative

ai regimi EPT standard. Per quanto riguarda la prescrizione dell'ET da sola alle donne isterectomizzate, mancano dati che suggeriscano quale dei molti regimi posologici disponibili usare.

Ormoni biologicamente identici

Sebbene molti ben testati prodotti di marca per l'HT che contengono ormoni biologicamente identici (BHT, *BioIdentical Hormones*) siano approvati negli Stati Uniti, la qualifica di BHT si riferisce tipicamente a formulazioni preparate per un singolo paziente, secondo la prescrizione del curante. La NAMS raccomanda che i prodotti BHT su ordinazione contengano nella confezione foglietti simili a quelli richiesti per i prodotti HT approvati.

Quando iniziare il trattamento

Dati emergenti rivelano che, come notato precedentemente, il momento dell'HT relativa alla menopausa sembra influenzare fortemente i risultati a lungo termine sulla salute.

Le donne ultrasessantenni che hanno avuto una menopausa naturale a un'età tipica e non hanno mai usato l'HT non dovrebbero ricevere HT senza un motivo inoppugnabile e un adeguato counseling, a causa degli alti rischi di base di CHD, stroke, VTE, e cancro della mammella.

L'HT può essere consigliato in tutta sicurezza alle donne con menopausa prematura e insufficienza ovarica, almeno fino a quando non raggiungono l'età tipica della menopausa naturale. Nelle donne più giovani con menopausa prematura possono essere necessarie per alleviare i sintomi della menopausa, dosaggi di HT maggiori di quelli consigliati alle donne di età compresa tra 50 e 59 anni.

Durata di impiego

I dati non indicano chiaramente se una più lunga durata dell'HT migliora o peggiora il rapporto beneficio/rischio. Un prolungamento dell'uso dell'HT è accettabile in alcune situazioni, come sottolineato nella dichiarazione di posizione 2008 della NAMS. Gli effetti a lungo termine dell'HT non sono stati studiati nelle donne in perimenopausa, e pertanto i dati degli RCT condotti in donne in postmenopausa dovrebbero essere estrapolati con cautela alle donne più giovani.

Interruzione dell'HT

I sintomi vasomotori ricorrono con frequenze simili se l'HT è ridotta gradualmente o interrotta bruscamente. I dati sull'incidenza del cancro della mammella dopo l'interruzione sono contrastanti. Qualsiasi decisione di riprendere l'HT deve essere personalizzata, in base alla gravità dei sintomi e alle considerazioni sul rapporto beneficio/rischio.

Personalizzare la terapia

In ogni donna che prende in considerazione l'HT devono essere forniti un profilo individuale del rischio e consigli riguardo ai rischi noti. L'accettazione del rischio da parte della singola paziente varia a seconda della indicazione primaria della terapia (sollevio da sintomi o prevenzione di malattia). Il rapporto beneficio/rischio è più probabile che sia accettabile per il sollevio a breve termine dei sintomi nelle donne più giovani, piuttosto che per una terapia a lungo termine o nuova in quelle più anziane.

(Da Contemporary Obst/Gyn settembre 2008. © Copyright 2008 Advanstar Communications)