



## Commento a:

## La terapia ormonale postmenopausale: quello che i clinici vogliono sapere

Graziottin A

È possibile semplificare il caos ancora vigente sulle **terapie ormonali**, con orientamenti chiari, utili **per il medico pratico** nella sua attività quotidiana? Sì, se si valorizzano e integrano i risultati delle conferenze di consenso sull'argomento, effettuate dalle più qualificate Società scientifiche sulla menopausa: la **European Society of Menopause and Andropause** (EMAS), la **International Menopause Society** (IMS) e la **North American Menopause Society** (NAMS) [1-4]. Il risultato è stato pubblicato sul prestigioso "Standard Practice in Sexual Medicine", voluto dalla International Society for Sexual Medicine (ISSM). Frutto del lavoro di diversi gruppi di specialisti internazionalmente qualificati, curato da Hartmut Porst e Jacques Buvat, il libro è diventato il testo di riferimento mondiale per la pratica clinica di sessuologia medica [1].

Perché la ISSM ha sentito il bisogno di includere un capitolo sulle terapie ormonali? Per una ragione cardinale: gli ormoni sessuali sono essenziali, tra l'altro, per la terapia delle cause biologiche di molte disfunzioni sessuali, dopo la menopausa, specie se chirurgica [1,5].

**Ecco dunque la sintesi di indicazioni e controindicazioni alla terapia ormonale sostitutiva (TOS), con i gradi di raccomandazione (Box 1) in base all'evidenza scientifica disponibile. Il criterio con cui valutare la gravità del rischio, espresso in numeri assoluti, è indicato nel Box 2 [4].**

### BOX 1. Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione

Gradi di raccomandazione	Livello di Evidenza	Intervento
A	1a	Review sistematica di studi randomizzati controllati
	1b	Singolo trial randomizzato controllato
B	2a	Review sistematica di studi di coorte
	2b	Singolo studio di coorte
	3a	Review sistematica di studi caso-controllo
C	3b	Singolo studio caso-controllo
	4	Casi clinici
D	5	Opinioni di esperti senza esplicita discussione critica o basati su ricerca di base o clinica

### BOX 2. Come si quantifica e comunica il rischio

Uno dei problemi cardinali, dopo la pubblicazione del WHI, è stata la **inadeguata lettura dei rischi relativi da parte dei media**.

**La raccomandazione pratica**, quando si parli di rischi e benefici con i pazienti, ma anche con i giornalisti, è di **distinguere il rischio assoluto dal rischio relativo**, che viene espresso come percentuale di incremento o decremento rispetto al rischio assoluto, e di tradurlo in numeri assoluti.

Per esempio, l'aumento del 26% del rischio relativo di cancro alla mammella nel braccio con estrogeni coniugati e medrosiprogesterone acetato dello studio WHI, va tradotto nel **rischio reale di meno di un caso in più per 1000 donne che per un anno effettuano la terapia ormonale**.

Questa, secondo le Società scientifiche summenzionate, è l'unica modalità con cui citare i dati: corretta nella sostanza ma insieme facile da capire per chi non sia ferrato in statistica, senza creare inutili allarmismi. Tuttavia, molti si chiedono: questo quasi 1 su mille è tanto o poco? **Come intendere la gravità**, potremmo dire, **di questo numero?**

Su questo fronte è venuta in soccorso la task force del **Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)**. Nel 1998, questa associazione internazionale ha pubblicato una **categorizzazione dei rischi**, così da aiutare sia i professionisti della salute, sia i media, a interpretare correttamente i dati emersi dagli studi clinici. In questo contesto, i rischi vanno così "pesati":

- <1/1.000 = evento raro
- <1/10.000 = evento molto raro

E' quindi evidente che questa lettura consente di **classificare la maggioranza degli eventi avversi indotti dalla terapia ormonale come rari o molto rari**.

## Indicazioni alla TOS e benefici

### • Sintomi menopausali

#### Grado di raccomandazione: A

**La caduta dell'estradiolo**, conseguente alla menopausa, **causa la coorte di sintomi menopausali**. La **direzione della causalità** va letta in questo senso: la fluttuazione e caduta dell'estradiolo destabilizza il set-point ipotalamico che modula il tono vascolare e la temperatura corporea aumentando i sintomi vasomotori. Questi a loro volta influenzano l'umore, che si ripercuote poi negativamente sulla sessualità.

**La terapia ormonale cura o riduce drasticamente vampate di calore e sudorazioni, insonnia e palpitazioni**. Migliora altri sintomi, quali l'astenia, l'irritabilità, il nervosismo, l'ansia e l'umore depresso. Migliora inoltre quei sintomi sessuali che sono dovuti all'effetto domino dei sintomi menopausali e/o all'atrofia vulvovaginale.

**Tutte le terapie ormonali sistemiche a base di soli estrogeni**, per le donne isterectomizzate, **o di estrogeni e progestinici**, per le donne con l'utero, **sono "government approved"**, ossia approvate dai Ministeri della salute di tutti i Paesi in cui sono commercializzate, **con l'indicazione "terapia dei sintomi menopausali"**.

### • Qualità di vita

#### Grado di evidenza: A

**La terapia ormonale può agire positivamente sulla qualità della vita delle donne con sintomi menopausali**, in modo tanto più significativo quanto più gravi e stressanti sono i sintomi che la terapia mira a trattare. Questo effetto è indipendente dalla via di somministrazione.

### • Menopausa precoce

#### Grado di raccomandazione: A e B

Le donne che vanno incontro a **menopausa precoce**, che compare cioè **prima dei 40 anni**, sono esposte alle drammatiche conseguenze a lungo termine della perdita degli ormoni ovarici: **accelerato rischio di osteoporosi, di malattia di Alzheimer e malattie cardiovascolari**, a meno che non venga instaurata un'appropriate terapia ormonale [5]. Questa vulnerabilità ad un invecchiamento precoce e patologico interessa l'1% delle donne che vanno incontro a menopausa precoce spontanea (Premature Ovarian Failure, POF), e il 3,4-4,5% delle donne che vanno incontro a menopausa chirurgica, in seguito ad ovariectomia bilaterale, oppure chemioterapia e/o radioterapia pelvica o Total-body [5].

Contrariamente a quanto sostengono molti medici, in caso di **menopausa precoce** (a meno che non vi siano o compaiano controindicazioni maggiori, quali tumori ormonodipendenti o rischi tromboembolici), **la terapia ormonale va continuata fino ai 51 anni** (e non sospesa dopo 5 anni dall'inizio...!). Su questa indicazione esiste il consenso di EMAS, IMS e NAMS [2-4]. La ragione? Semplicemente la TOS dà alla donna quello che le sue ovaie non producono più, a dosi tra l'altro inferiori alle fisiologiche. Far durare la terapia fino all'età della menopausa fisiologica significa minimizzare le conseguenze della precocità, in modo fisiopatologicamente mirato.

### • Sintomi urogenitali e sessuali

#### Grado di raccomandazione: A

La terapia **estrogenica migliora** significativamente **l'atrofia del tratto urogenitale inferiore** e i sintomi ad essa associati: **secchezza vaginale, dispareunia, frequenza e urgenza urinaria, cistiti post-coitali** [1-5].

Quando prescritta per il solo trattamento di questi sintomi, la **terapia estrogenica locale** (vaginale) **a basso dosaggio è il trattamento di scelta**, che migliora sia i sintomi ginecologici di atrofia, sia i sintomi urinari [1,5]. La terapia locale a lungo termine è spesso necessaria, in quanto i sintomi tendono a recidivare dopo la sospensione della terapia. D'altra parte, la maneggevolezza delle terapie locali consente di prostrarle fino a tarda età, con un monitoraggio minimo.

### • Osteoporosi

#### Grado di raccomandazione: A

Sia gli studi osservazionali, sia uno studio randomizzato e controllato come il WHI [6], dimostrano con assoluta evidenza **l'effetto protettivo degli estrogeni sull'osso, con riduzione del rischio di frattura**. Alcuni progestinici, derivati dal 19-nor-testosterone, ma anche il nomegestrolo, potenziano l'azione degli estrogeni.

Anche la TOS a basso dosaggio previene la perdita di massa ossea a livello del femore e della colonna. Questo trattamento è elettivo nelle donne subito dopo la menopausa. Nelle donne anziane il trattamento va valutato come seconda opzione rispetto ai SERM (selective estrogen receptor modulators) e/o ai bifosfonati e al teriparatide.

- **Cancro al colon**

**Grado di raccomandazione: A-B**

La terapia estroprogestinica (EPT) riduce il rischio di cancro al colon, come dimostrato negli studi osservazionali e nel braccio EPT del WHI. Questo effetto non è invece stato dimostrato nel braccio con soli estrogeni del WHI. Non è chiaro quanto a lungo persista questo effetto protettivo.

- **Diabete**

**Grado di raccomandazione: A-B**

La TOS riduce il rischio di sviluppare un diabete di tipo 2, in quanto aumenta la sensibilità periferica all'insulina, ottimizzandone l'utilizzo. Sia il braccio EPT del WHI, sia l'HERS (Heart and Estrogen/progestins Replacement Study) [7] hanno dimostrato che la terapia ormonale riduce il rischio di sviluppare il diabete nelle donne trattate.

- **Altri benefici**

La TOS può ridurre l'assottigliamento di cute e mucose che si accentua dopo la menopausa. La secrezione salivare e lacrimale sono modulate dagli estrogeni. La secchezza lacrimale e della bocca può essere attenuata dalla TOS, purché iniziata tempestivamente.

### Rischi della TOS

- **Tumore alla mammella**

Il rischio di tumore alla mammella può aumentare gradualmente e diventa evidente dopo i 5 anni. In termini assoluti il rischio è basso (vedi Box 2). Per porre le cose in prospettiva, questo rischio è inferiore a quello dovuto ad obesità, ed è simile all'incremento di rischio dovuto a fattori quali menarca precoce (inferiore agli 11 anni), nulliparità, prima gravidanza tardiva (sopra i 35 anni), e moderato consumo di alcool [1].

Va sottolineato che [1]:

- non c'è differenza nel numero di tumori della mammella *in situ* tra donne trattate e non trattate, il che farebbe escludere un ruolo iniziante degli estrogeni;
- non c'è differenza di mortalità tra donne trattate e non trattate, il che indica sia la minore aggressività (legata alla maggiore differenziazione) dei tumori diagnosticati in corso di TOS, sia il vantaggio della diagnosi precoce, trattandosi di donne in genere ben monitorate dal punto di vista clinico e mammografico;
- nel braccio con soli estrogeni del WHI c'è una tendenza alla riduzione del numero di tumori alla mammella (meno 7 cancri per 10.000 donne trattate), al limite della significatività.

Dato il rischio di recidiva, la TOS non dovrebbe essere prescritta a donne con pregresso tumore alla mammella (Grado B di raccomandazione).

- **Tumore dell'endometrio**

**Grado di raccomandazione: A**

Gli estrogeni devono essere prescritti in combinazione con il progestinico in tutte le donne con utero intatto. Gli estrogeni non bilanciati possono causare altrimenti un carcinoma dell'endometrio. La protezione dell'endometrio è al momento l'unica indicazione all'uso dei progestinici in corso di TOS.

- **Tumori dell'ovaio**

Sia gli studi osservazionali sia il WHI indicano un modesto ma significativo aumento del rischio di tumore ovarico dopo i 10 anni di uso di TOS. Questo rischio non appare tuttavia in corso di TOS combinata continua.

- **Tromboembolismo venoso**

La TOS non deve essere prescritta a donne con pregresso tromboembolismo venoso profondo (Grado A di raccomandazione).

Questo rischio è tre volte maggiore nel primo anno d'uso: i più forti fattori predisponenti sono genetici (aumentato rischio vascolare coagulativo) e correlati ad elevato BMI.

- **Ictus**

**La TOS non deve essere prescritta a donne con pregresso ictus (stroke) (Grado A di raccomandazione).**

- **Calcolosi alla colecisti**

Il WHI ha confermato le osservazioni dell'HERS sull'**aumentato rischio di calcolosi alla colecisti**. Dato che questa patologia aumenta con l'età e con il peso corporeo, **la TOS potrebbe agire da fattore precipitante** su una pregressa malattia calcolotica ancora silente [1].

### Controindicazioni

Restano quelle note, qui riassunte per completezza:

- tumore alla mammella, pregresso, in corso o sospetto
- sospetti o certi tumori maligni genitali ormonodipendenti (adenocarcinomi dell'endometrio, dell'ovaio e/o della cervice)
- sanguinamenti genitali non diagnosticati
- iperplasia endometriale non trattata
- tromboembolismo venoso pregresso o corrente
- malattia arteriosa attiva o recente (angina o infarto miocardico)
- ipertensione non trattata
- malattie acute epatiche (epatiti)
- porfiria cutanea tarda (controindicazione assoluta, ancorché poco nota!\*)
- ipersensibilità nota a componenti attivi e/o a eccipienti contenuti nel farmaco [1]

### Conclusioni

**La TOS presenta netti vantaggi quando prescritta in donne sintomatiche subito dopo la menopausa.** Non va prescritta in donne anziane (dopo i 70 anni), se non localmente (a livello vaginale) dove manifesta i suoi benefici fino a tarda età.

Il concetto di **"finestra di opportunità"** (Box 3) consente di dare un senso clinico alle evidenze osservative e provenienti dagli studi randomizzati, che rassicurano **sull'effetto protettivo cardiovascolare e neuronale** purché la terapia venga prescritta subito dopo la menopausa, **quando organi e tessuti sono ancora relativamente sani.**

Infine, merita una riflessione il fatto che in Italia **la TOS** sia fatta dal 5,3% delle donne e ben dal 57% delle ginecologhe: è l'unico caso in medicina in cui una **terapia è fatta dieci volte più dai medici che dai loro pazienti!**

---

\* **Le Porfirie** sono un gruppo di malattie metaboliche rare, quasi tutte ereditarie, dovute al deficit parziale di uno degli otto enzimi che intervengono nella biosintesi dell'eme, una complessa molecola contenente un atomo di ferro che ha la capacità di legare l'ossigeno e l'anidride carbonica.

Come tutte le vie metaboliche, la biosintesi dell'eme funziona un po' come una catena di montaggio: se uno degli enzimi della catena non funziona in modo sufficiente, si accumulano i prodotti non finiti: le porfirine e/o i precursori delle porfirine, questi ultimi sono l'acido delta aminolevulinico (ALA) ed il Porfobilinogeno (PBG). L'accumulo di porfirine avviene in sedi diverse, così come è diversa la via della loro eliminazione e la sintomatologia alla quale danno luogo.

**I diversi tipi di Porfirie:** Le Porfirie possono essere classificate principalmente in due modi: in base alla sintomatologia, sono distinte in acute e non acute; in base alla sede prevalente del difetto enzimatico vengono invece distinte in epatiche (il difetto è prevalente nel fegato) ed eritropoietiche (il difetto è prevalente nel midollo osseo).

La porfiria cutanea tarda, forma più diffusa in Italia, si manifesta intorno ai 30-40 anni, con fotosensibilità, fragilità cutanea con formazione di bolle ed erosioni che si trasformano in croste o in piccole cisti e vescicole. L'attacco può essere scatenato anche dalla somministrazione di ormoni esogeni e si manifesta nelle parti del corpo esposte alla luce.

### BOX 3. Il concetto di "finestra di opportunità" ("Window of opportunity")

Studi osservazionali imponenti, come il Nurses's Health Study, avevano indicato come **la TOS fosse un'indicazione alla prevenzione dell'Alzheimer e della malattia coronarica**.

I recenti studi randomizzati controllati (WHI, HERS I e HERS II) [6-8] hanno messo in discussione queste indicazioni. Come interpretare questa sostanziale discordanza?

L'analisi dei dati **per coorti d'età** ha suggerito che:

la **TOS effettuata subito dopo la menopausa** può rivelarsi **protettiva**, in quanto va ad agire su vasi ancora relativamente integri;

la **TOS tardiva**, specie se **dopo i 70 anni**, può **precipitare un evento vascolare negativo**, in quanto va ad agire su pareti vasali già gravemente aterosclerotiche, su cui l'estrogeno può agire da fattore precipitante per il distacco di piccole placche, causando così tromboembolia;

l'identico **meccanismo tempo dipendente**, è valido per il tessuto neuronale, con un effetto positivo per la TOS se è assunta subito dopo la menopausa, e negativo se assunta dopo i 70 anni.

In sintesi: una terapia può rivelarsi protettiva o potenzialmente lesiva a seconda del **tempo** in cui è effettuata. Nello specifico, esiste **una finestra temporale critica in cui i benefici della TOS sono massimi: gli anni subito dopo la menopausa. Di converso**, una terapia pertinente, se tardiva, ossia effettuata al momento sbagliato, è sbagliata. Un concetto peraltro universale in medicina!

#### Per saperne di più

1. Graziottin A (2006) Hormonal therapy after menopause: what clinicians want to know. In: Porst H, Buvat J (Eds) ISSM (International Society of Sexual medicine) Standard practice in sexual medicine. Blackwell, Oxford, pp 362-372
2. Writing Group of the International Menopause Society (IMS) Executive Committee (2004) Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond Climacteric 7:8-11
3. The North American Menopause Society (NAMS) (2004) Position statement. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri and postmenopausal women: October 2004. Menopause 11(6):589-600
4. Skouby SO and the EMAS Writing Group (Barlow D, Dören M, Samsioe G, Gompel A, Pines A, Al-Azzawi F, Graziottin A, Hudita D, Ertüngealp E, Calaf-Alsina J, Rozenberg S, Stevenson JC) (2004) Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) Position statements on postmenopausal hormonal therapy. Maturitas 48:19-25
5. Graziottin A, Basson R. (2004) Sexual dysfunction in women with premature menopause. Menopause 11(6 Pt 2):766-777
6. Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators (2002) Risk and benefits of estrogens plus progestins in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321-333
7. Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, Carr M (2000) Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS I) Circulation 102(18):2228-2232
8. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N, for the HERS Research Group (2002) Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 288(1):49-57

Graziottin A

*Hormonal therapy after menopause: what clinicians want to know. In: Porst H, Buvat J (Eds) ISSM (International Society of Sexual medicine) Standard practice in sexual medicine. Blackwell (2006) Oxford, pp 362-372*