

## LA TERAPIA ORMONALE IN MENOPAUSA: a chi? Quando iniziare? Quanto proseguire? Quali rischi?

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo &amp; Renato Cozzi

J. Pinkerton nella sezione di *Clinical Practice* di un recente numero del *New England Journal of Medicine* (1) illustra un caso clinico emblematico. Si tratta di una donna di 53 anni, non obesa, che da 8 mesi presenta vampate di calore sempre più ravvicinate, sudorazioni notturne con pessima qualità del sonno e conseguente stanchezza che le rende difficile l'attività lavorativa. La mammografia è negativa, però in anamnesi familiare c'è cancro mammario della madre a 75 anni.

### Scenario

I **sintomi vaso-motori** compaiono generalmente nella fase tardiva della peri-menopausa e durano in maniera variabile secondo l'etnia (da un minimo di 5 anni nelle donne asiatiche, a un massimo di 10 anni nella popolazione nera e in media 7 anni nelle donne caucasiche). I **fastidi genito-urinari** (GU) vanno peggiorando con l'abbassamento dei livelli estrogenici e colpiscono più della metà delle donne.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) risolve i sintomi vaso-motori e l'uso vaginale di estrogeni, laddove non si voglia considerare una terapia sistemica, è sufficiente a risolvere i sintomi genito-urinari. Con il trattamento la qualità di vita (QoL) della donna ritorna quella di prima.

Lo studio WHI, evidenziando nelle donne che facevano uso della TOS un incremento della patologia cardiovascolare (CV), al contrario di quanto atteso, del trombo-embolismo venoso (VTE) e del cancro mammario, ha portato l'FDA a lanciare un allarme che ne ha fatto crollare per vari anni l'uso. Tuttavia, analisi successive dei dati hanno evidenziato che i rischi erano significativamente più bassi nelle donne < 60 anni e con un trattamento iniziato a meno di 10 anni dalla menopausa. Pertanto, risulta assolutamente necessario riconsiderare la problematica alla luce delle evidenze più recenti.

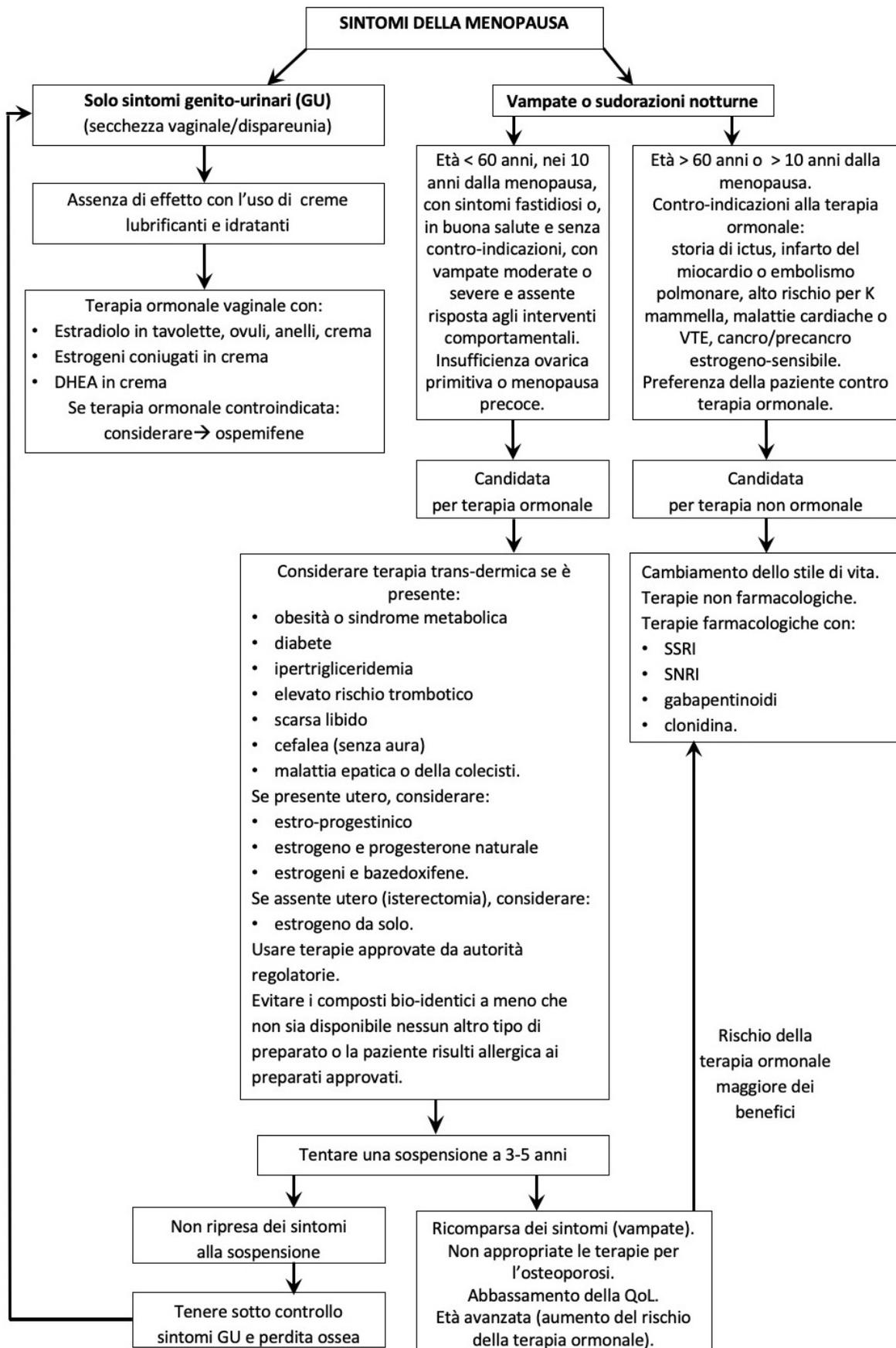
**I sette punti sottostanti riassumono il comportamento attualmente considerato corretto per decidere se consigliare o meno la TOS a una donna in menopausa, che presenta sintomi che le abbassano la QoL.**

### Punti chiave

1. Possono beneficiare della terapia le donne < 60 anni, in menopausa da < 10 anni, che presentano sintomi vaso-motori.
2. Le donne con menopausa precoce, in assenza di contro-indicazioni, possono assumere la terapia fino al raggiungimento dell'età media della menopausa (48-52 anni).
3. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'incidenza di VTE è minore con le formulazioni trans-dermiche rispetto a quelle orali.
4. Non dovrebbero essere utilizzati preparati a base di ormoni naturali bio-identici (estradiolo, estriolo), se non approvati dagli organi regolatori, perché potenzialmente dannosi.
5. La TOS non è raccomandata per la prevenzione primaria o secondaria delle malattie CV o della demenza.
6. Le terapie non ormonali con dimostrata efficacia nei confronti dei sintomi vaso-motori includono: i farmaci che inibiscono la ricaptazione della serotonina usati a basso dosaggio, quelli che inibiscono la ricaptazione della serotonina-norepinefrina e il gabapentin. Hanno dimostrato efficacia anche le misure che portano a perdita di peso, l'ipnosi e la terapia comportamentale (tab 1).
7. Per le donne che presentano solo sintomi genito-urinari è raccomandato l'uso di estrogeni locali.

La *flow-chart* sotto-riportata ci può guidare nella scelta più opportuna (figura).





**Flow-chart decisionale per la TOS in post-menopausa**

**Tabella 1**  
**TRATTAMENTO PER I SINTOMI VASO-MOTORI**

TERAPIA	EFFETTI OSSERVATI IN RCT	EFFETTI AVVERSI
<b>Farmacologica</b>		
Nel complesso	Severità e frequenza delle vampate: ridotta rispetto al <i>placebo</i>	
<b>SSRI</b>	Benefici mostrati da molti SSRI, ma non congruità fra gli studi	
Paroxetina 10-25 mg/d	Positivi	Cefalea, nausea, diarrea, debolezza, bocca secca, disfunzioni sessuali, dipendenza, pensieri suicidari. Evitare nelle donne in trattamento con tamoxifene.
Sali paroxetina 7.5 mg/d	Positivi	
Escitalopram 10-20 mg/d	Positivi (dati più forti rispetto a citalopram o fluoxetina)	
Citalopram 10-20 mg/d	Positivi	
Fluoxetina 10-20 mg/d	Positivi	
<b>SNRI</b>		Ipertensione, nausea, agitazione, tremori, ansia, dipendenza, pensieri suicidari.
Venlafaxina 37.5-75 mg/d Desvenlafaxina 75 mg/d o bid	Positivi Positivi	
<b>Gabapentinoidi</b>		Cefalea, vertigini, sonnolenza, atassia, stanchezza, insonnia, incremento ponderale, edemi, pensieri suicidari.
Pregabalin 75-150 mg bid Gabapentin 300-900 mg tid	Positivi Positivi	
<b>Clonidina</b>		Bocca secca, ipotensione, ipertensione alla sospensione.
Cerotti 0.1-0.3 mg/settimana	Risultati non univoci (uso scarso)	
<b>Non farmacologica</b>		
Nel complesso	Pochi studi ne sostengono l'uso (supporto, anche quando positivo, di debole entità).	
Fito-estrogeni	Non chiaro beneficio rispetto al <i>placebo</i> .	Come con gli estrogeni (raramente).
Cimicifuga racemosa	Non chiaro beneficio rispetto al <i>placebo</i> .	Epatite.
Terapia cognitivo-comportamentale	Riduzione del <i>distress</i> , ma non della frequenza delle vampate.	Rischi minimi.
Superamento dello <i>stress</i> attraverso acquisizione di consapevolezza	Riduzione del <i>distress</i> secondario alle vampate.	Rischi minimi.
Ipnosi	Positivo.	Rischi minimi.
Agopuntura	Effetti inconsistenti sulla frequenza delle vampate.	Rischi minimi.
Yoga	Riduzione del <i>distress</i> e miglioramento dell'umore, ma non della frequenza delle vampate.	Rischi minimi.
Esercizio fisico	Effetti inconsistenti.	Rischi minimi, effetti condizionati dal livello.

### Dosi, formulazioni e via di somministrazione

La somministrazione di estrogeni, sia orale che trans-dermica, risolve vampate di calore, sudorazioni notturne e altri fastidi:

- a dosaggio *standard* (tipica formulazione di TOS) in circa due settimane;
- a dosaggi inferiori (che possono ridurre il rischio di VTE, la tensione mammaria e il sanguinamento) generalmente non prima di due mesi.

La somministrazione trans-dermica, in vari studi osservazionali, si è dimostrata meno rischiosa per VTE e *ictus* rispetto all'assunzione orale. Dovrebbe essere utilizzata nelle donne obese o che presentino una ridotta *libido*, che, con le preparazioni orali, viene ulteriormente ridotta dall'incremento dell'SHBG da parte del fegato con la conseguente riduzione di androgeni liberi.

### Sospensione

Non esiste un preciso accordo riguardo all'epoca di sospensione della terapia.

Non esistono dati che dimostrino un vantaggio di una sospensione graduale, in 3-6 mesi, rispetto a una immediata. Se i sintomi ricompaiono (le vampate in circa il 50% dei casi), una sospensione graduale nell'arco di un anno sembra possa avere efficacia migliore.

La sospensione generalmente dovrebbe essere attuata dopo 5 anni o al compimento dei 60 anni. Circa l'8% delle pazienti continua a lamentare fastidi fino a 20 anni dopo la menopausa. In questi casi bisogna discutere rischi e benefici con la paziente, considerando non solo la scomparsa delle vampate, ma anche la perdita di osso e la QoL, in modo da arrivare a una scelta condivisa. In questi casi si può anche prendere in considerazione una terapia non ormonale, sia farmacologica che non, che può essere presa in considerazione, con tutti i suoi limiti, anche nelle pazienti che rifiutano la TOS (tab 1).

### Rischio di tumore della mammella

Questo rischio è raddoppiato nella donna con una parente di primo grado affetta, indipendentemente dall'uso o meno di estro-progestinici, che comunque incrementano il rischio, favorendo anche la crescita di micro-carcinomi già presenti e non diagnosticati (2). Nello studio WHI, tuttavia, il rischio relativo di sviluppare un tumore mammario, associato all'uso di TOS, è risultato simile indipendentemente dalla presenza di tumore mammario in un parente di primo grado.

Le Società Scientifiche raccomandano la valutazione del rischio di carcinoma mammario al momento di decidere l'assunzione della terapia ormonale, la dose e la durata. Per approfondire i modelli di calcolo del rischio, vedi gli articoli riportati in bibliografia (2,3).

### Linee guida

Se esaminiamo quanto dicono le Società Scientifiche nelle loro LG (tab 2), osserviamo che:

- tutte concordano sull'uso della TOS per eliminare i sintomi della menopausa entro i 10 anni dall'esordio e ne raccomandano la prescrizione alle donne con menopausa precoce o insufficienza ovarica fino all'età media in cui sarebbe comparsa la menopausa;
- tutte concordano sull'uso di terapie esclusivamente per via vaginale per risolvere i sintomi genito-urinari;
- le raccomandazioni sono variabili per quel che riguarda la TOS per prevenire l'osteoporosi in assenza di sintomi vaso-motori;
- nessuna Società raccomanda l'uso di TOS per la prevenzione delle malattie CV o della demenza, anche se alcune sottolineano i possibili benefici nelle donne in post-menopausa più giovani.

Un algoritmo diagnostico è stato proposto dalla *North America Menopause Society* in una *app* rilasciata nel 2018 (MenoPro app), scaricabile sia per iOS che per Android.

**Tabella 2**  
**Raccomandazioni delle Linee Guida proposte dalle varie Società Scientifiche**

	<b>ACOG*</b>	<b>NAMS*</b>	<b>AACE e ACE</b>	<b>ENDOCRINE SOCIETY*</b>	<b>US Preventive Services Task Force</b>
Indicazioni	Sintomi menopausali	Sintomi menopausali	Sintomi menopausali	Sintomi menopausali	Sintomi menopausali**
Calcolo del rischio prima dell'inizio	Non indicazione specifica. Individualizzare il rapporto rischio/beneficio.	Considerare età e tempo trascorso dalla menopausa. Iniziare se la paziente è < 60 anni ed è entro 10 anni dalla menopausa.	Considerare età e tempo trascorso dalla menopausa, profilo lipidico, fumo, raccomandata la valutazione del rischio per CVD.	Raccomandata valutazione del rischio di CVD e K mammella: consigliare il non-uso, se rischio elevato.	Da non valutare.
Considerazioni sulle dosi	Dose più bassa per risolvere i sintomi e minimizzare i rischi e per il periodo più breve.	Dose più bassa del preparato ritenuto più adatto, considerando la via e la durata della somministrazione.	Dose più bassa necessaria per risolvere i sintomi e proteggere l'osso.	Preparato, dosaggio e via scelte in condivisione con la donna, in rapporto ai pro e contro.	Non preso in considerazione.
Durata dell'uso	Basata su analisi del rischio/beneficio con la raccomandazione contro una sospensione routinaria a età ≥ 65 anni	Ricominciare dopo un tentativo di stop, se ricomparsa di vampate, perdita di osso e abbassamento della QoL.	Raccomandata per non più di 5 anni, con indicazione ad abbassare la dose, se si decide di continuare.	La più breve durata totale rapportata agli obiettivi del trattamento e ai rischi.	Non raccomandato.
Raccomandazioni per la prevenzione di malattie croniche ***	Non raccomandato per la prevenzione di CHD o osteoporosi.	Non raccomandato per la prevenzione di CHD, supporto per la prevenzione dell'osteoporosi se altri trattamenti contro-indicati.	Non raccomandato per la prevenzione di CHD o diabete; di un qualche supporto per l'osteoporosi in donne selezionate.	Non raccomandato per la prevenzione di CVD, osteoporosi o demenza.	Non raccomandato per la prevenzione primaria o secondaria delle malattie croniche.
Raccomandazioni sul <i>timing</i> della terapia	Dati suggeriscono benefici nella prevenzione di CVD quando iniziata nella fase iniziale della menopausa.	Dati suggeriscono benefici nella prevenzione di CVD quando iniziata nella fase iniziale della menopausa.	Dati suggeriscono ridotto rischio di CVD quando iniziata nella fase iniziale della menopausa.		

Raccomandazioni per la terapia trans-dermica	Minor rischio rispetto all'orale in pazienti a rischio per VTE.	Minor rischio rispetto all'orale in pazienti a rischio per VTE. Minimizzazione rischio di CVD e <i>ictus</i> rapportato all'età della donna.	Minor rischio rispetto all'orale in pazienti a rischio per VTE, ipertensione, ipertrigliceridemia o colelitiasi.	Minor rischio rispetto all'orale in pazienti a rischio per VTE, sindrome metabolica, obesità e ipertensione.	Non raccomandato.
Raccomandazioni per la terapia vaginale per infezioni G.U. in donne a rischio per K mammella	Coinvolgimento dell'oncologo se presente storia di K mammella.	Basso dosaggio, coinvolgendo nella decisione l'oncologo se storia di K mammella o utero.	Non considerata.	Decisione presa di comune accordo con l'oncologo.	Non preso in considerazione.

\* Donne con menopausa precoce o insufficienza ovarica primitiva sono incoraggiate a usare la terapia fino all'età media di previsione di menopausa  
 ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; NAMS: North American Menopause Society; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ACE: American College of Endocrinology  
 \*\* Non considerata insufficienza ovarica primitiva o menopausa chirurgica  
 \*\*\* CHD: coronaropatia; CVD: malattia cardio-vascolare; VTE: trombo-embolismo venoso

### Aree di incertezza

Rimangono aree di incertezza circa:

- benefici e rischi con l'uso di preparati diversi da quelli utilizzati nello studio WHI o con le terapie alternative, quali i preparati contenenti estrogeni bio-identici ottenuti per sintesi o estratti, non approvati dagli organi regolatori;
- la determinazione degli effetti dell'uso protratto nelle donne che hanno iniziato la terapia in stretta connessione con la menopausa;
- *timing* e approccio per la sospensione della TOS;
- minor rischio di VTE con la terapia trans-dermica rispetto a quella orale;
- il peso da dare alla riportata associazione fra sintomi vaso-motori non trattati e l'incremento del rischio cardio-circolatorio e di demenza e se il trattamento rappresenti una valida prevenzione;
- nuovi potenziali trattamenti per i disturbi vaso-motori, quali ossibutinina, blocco del ganglio stellato, antagonisti recettoriali della neurokinina, estetrolo;
- nuovi trattamenti per i disturbi genito-urinari, quali le terapie basate sull'uso intra-vaginale di laser o radiofrequenze.

### Conclusioni e raccomandazioni

La paziente descritta ha meno di 60 anni, è in buona salute, lamenta disturbi vaso-motori e sono passati meno di 10 anni dall'esordio della menopausa. Le si può proporre una terapia a basso dosaggio (vista la familiarità per tumore mammario) di estradiolo per os (1 o 0.5 mg) o per cerotto (che rilascia una dose < 0.05 mg/die), associata a progesterone micronizzato o a un progestinico di sintesi (considerando la presenza dell'utero). Se la terapia ormonale non viene accettata, se ne può utilizzare una non ormonale (tab 2). Dopo 3-5 anni sarà proposta sospensione e se i disturbi vaso-motori dovessero recidivare, si potrà considerare l'uso di dosi più basse per via trans-dermica.

### Bibliografia

1. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. N Engl J Med [2020, 382: 446-55](#).
2. Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, et al. Underlying breast cancer risk and menopausal hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: e2299-307](#).
3. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. J Natl Cancer Inst [2010, 102: 680-91](#).
4. Paoletta A, Ambroggio S. Terapia della menopausa. [Endowiki](#).