

# CARATTERISTICHE DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Prof. A. Volpe

Dott.ssa M. Cannoletta

Dipartimento Integrato Materno Infantile

Policlinico di Modena

Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

**WHI (Women's health Iniziative) 2002 e 2004**

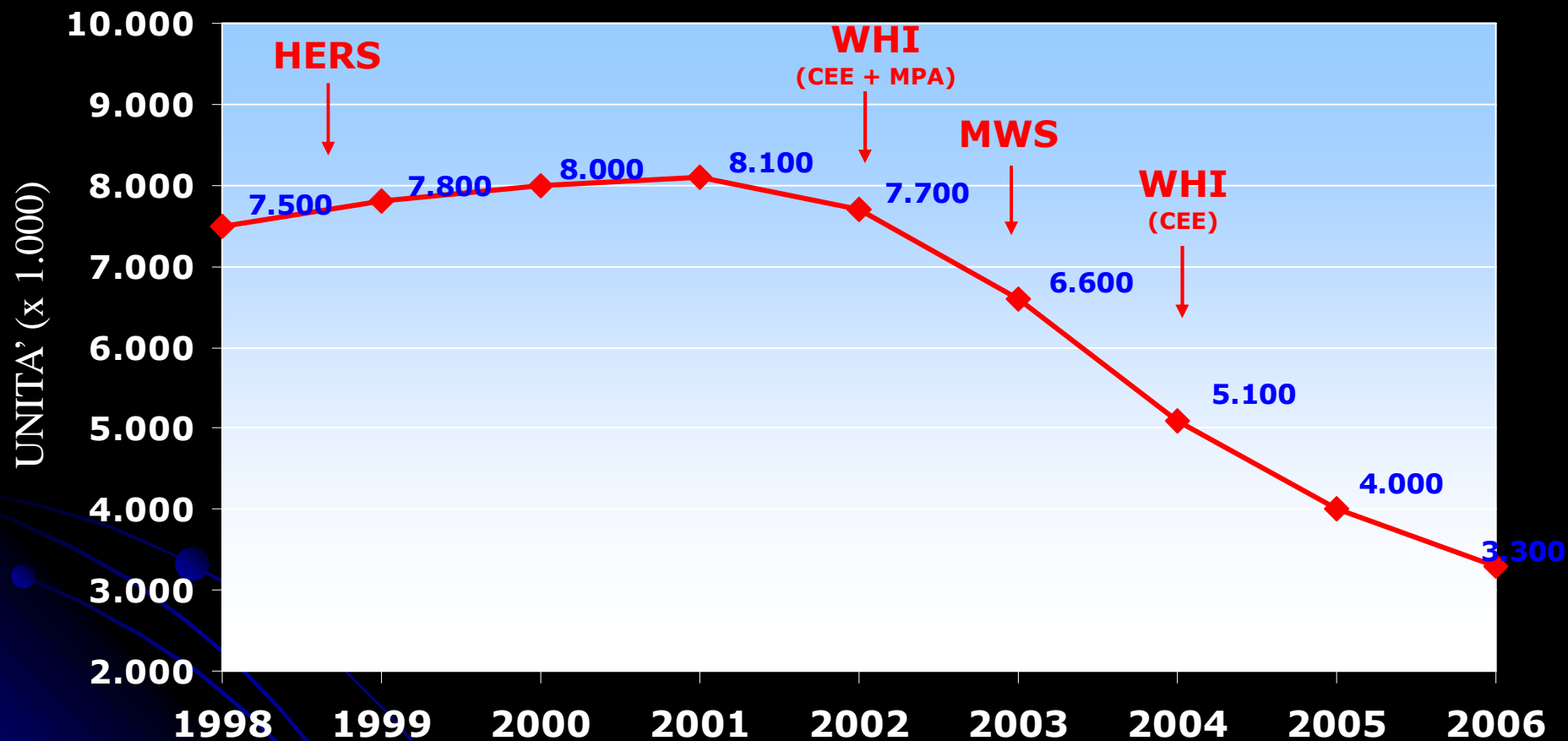
**HERS I e II (Heart and Estrogen / Progestin  
Replacement Study) 1998 e 2002**

**MWS (Million's Women Study) 2003**



Dopo questi studi è cambiato il modo di approcciarsi alla  
terapia ormonale sostitutiva (TOS)

# TOS IN ITALIA



Diminuisce il numero delle donne in menopausa che ricorre alla terapia ormonale sostitutiva.

# TOS : INDICAZIONI CONDIVISE

- Il trattamento dei sintomi vasomotori, moderati e severi.
- Correggere disturbi moderati e severi legati a atrofia vulvare e vaginale.

# TOS e OSTEOPOROSI

- E' provato che la TOS riduca il rischio di osteoporosi correlata alla menopausa.
- La TOS può essere utilizzata nelle donne con bassa BMD che non possano utilizzare altre terapie, indipendentemente dai sintomi vasomotori.



Molte terapie a contenuto estrogenico sono approvate per la prevenzione a lungo termine dell'osteoporosi postmenopausale

# TOS e MENOPAUSA PRECOCE

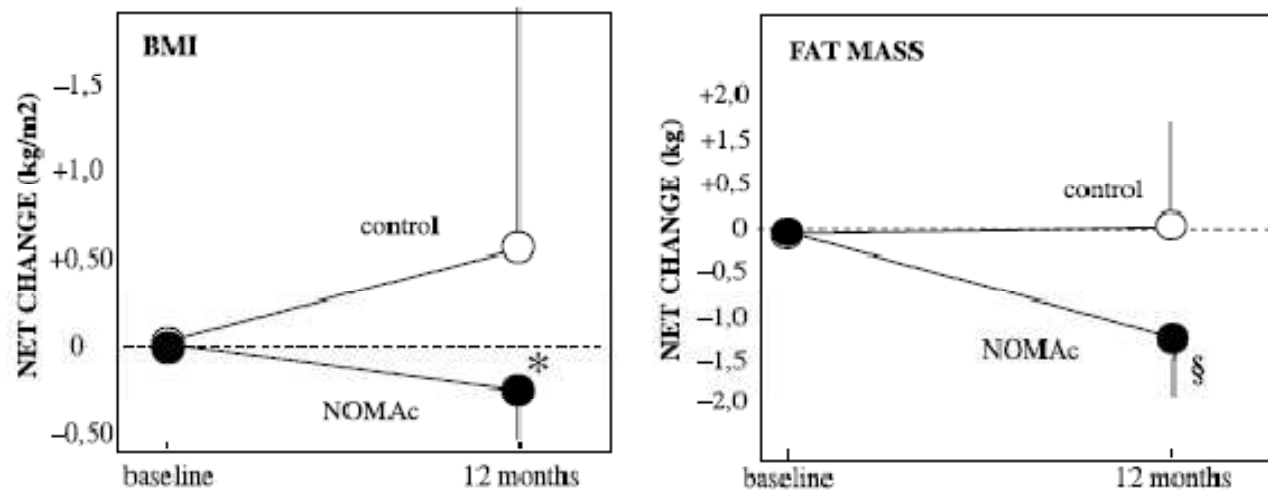
- Non esistono dati adeguati sulla somministrazione di TOS e menopausa precoce.
- Non si possono estrapolare i dati riferiti alla menopausa fisiologica a queste donne in menopausa precoce.
- Esistono molti dati a sostegno di un effetto protettivo sulla patologia cardiovascolare nelle donne in menopausa precoce.
- Anche se non esistono trials randomizzati è  
**PROBABILE CHE IN QUESTE DONNE GLI EFFETTI BENEFICI SIANO MAGGIORI E CHE L'INCIDENZA DEGLI EFFETTI COLLATERALI SIA MINORE.**

# TOS: INDICAZIONI CONTROVERSE: APPARATO URINARIO

- Miglioramento della dispareunia e dell'incontinenza da urgenza e delle cistiti ricorrenti.
- Correzione dei disturbi legati al calo della libido.
- Possibile effetto sulla vescica iperattiva e sull'incontinenza da stress.

# TOS: INDICAZIONI CONTROVERSE: PESO CORPOREO

- Non sembra influenzare negativamente peso corporeo e BMI.
- Riduce il rischio di nuovi casi di diabete mellito.



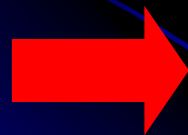
*Cagnacci et al, Menopause 2006.*

# TOS: INDICAZIONI CONTROVERSE: SISTEMA NERVOSO

- Miglioramento della qualità della vita influenzando il tono dell'umore e migliorando i sintomi vasomotori.
- Evidenze discordanti sugli effetti della TOS sul tono dell'umore quando non è clinicamente evidente una depressione.
- Non esistono dati adeguati per definire se un inizio precoce di assunzione di TOS aumenti o diminuisca il rischio di uno sviluppo successivo di demenza.
- Esistono dati limitati che non supportano l'utilizzo di TOS per curare la demenza.

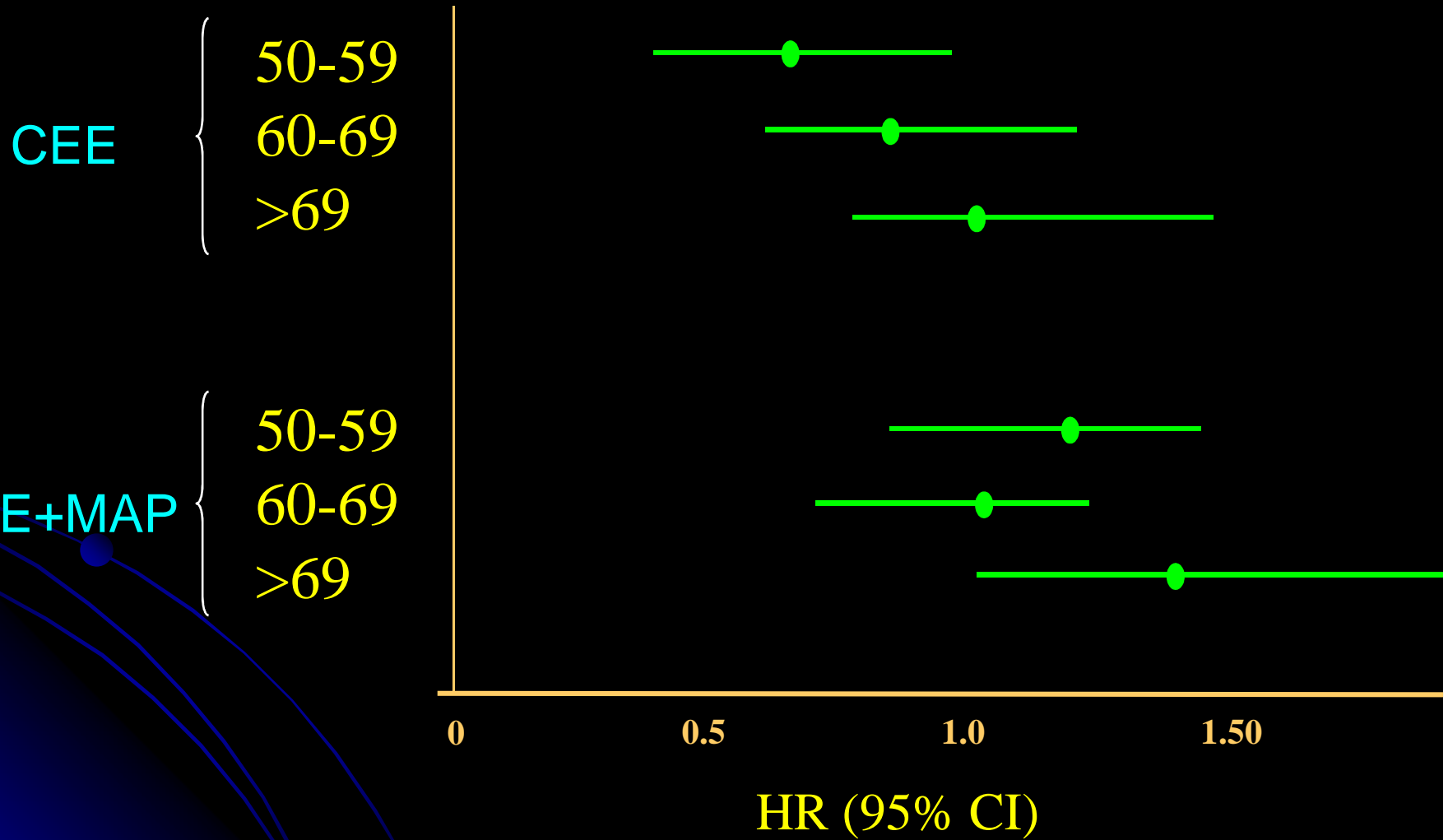
# TOS: INDICAZIONI CONTROVERSE: SISTEMA CARDIOVASCOLARE

- Può ridurre il rischio di patologia cardiovascolare quando viene utilizzata in pazienti giovani o in menopausa da poco tempo.
- Minor rischio in utilizzatrici di TOS per tempi maggiori di 5 anni.
- La somministrazione di TOS per tempi brevi o un inizio tardivo dell'assunzione della terapia può aumentare il rischio di sviluppare patologia cardiovascolare.

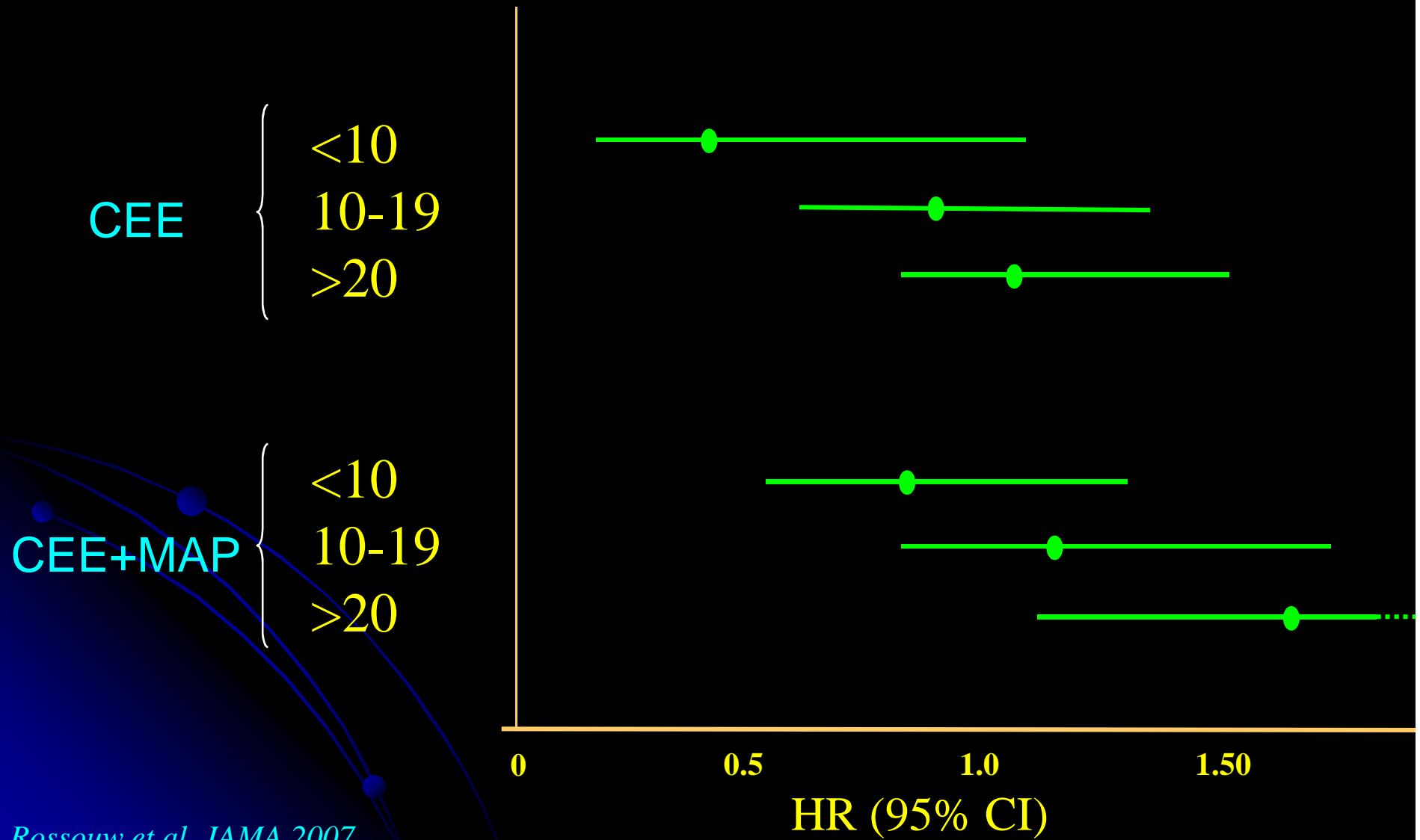


La TOS non è raccomandata come terapia unica o di prima scelta per la protezione da patologie cardiovascolari in donne di qualsiasi età.

# TOS E RISCHIO DI PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE IN BASE ALL'ETA' DI INIZIO DELLA TERAPIA



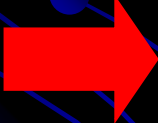
# TOS E RISCHIO DI PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE IN BASE AL TEMPO DALLA MENOPAUSA



Rossouw et al, JAMA 2007

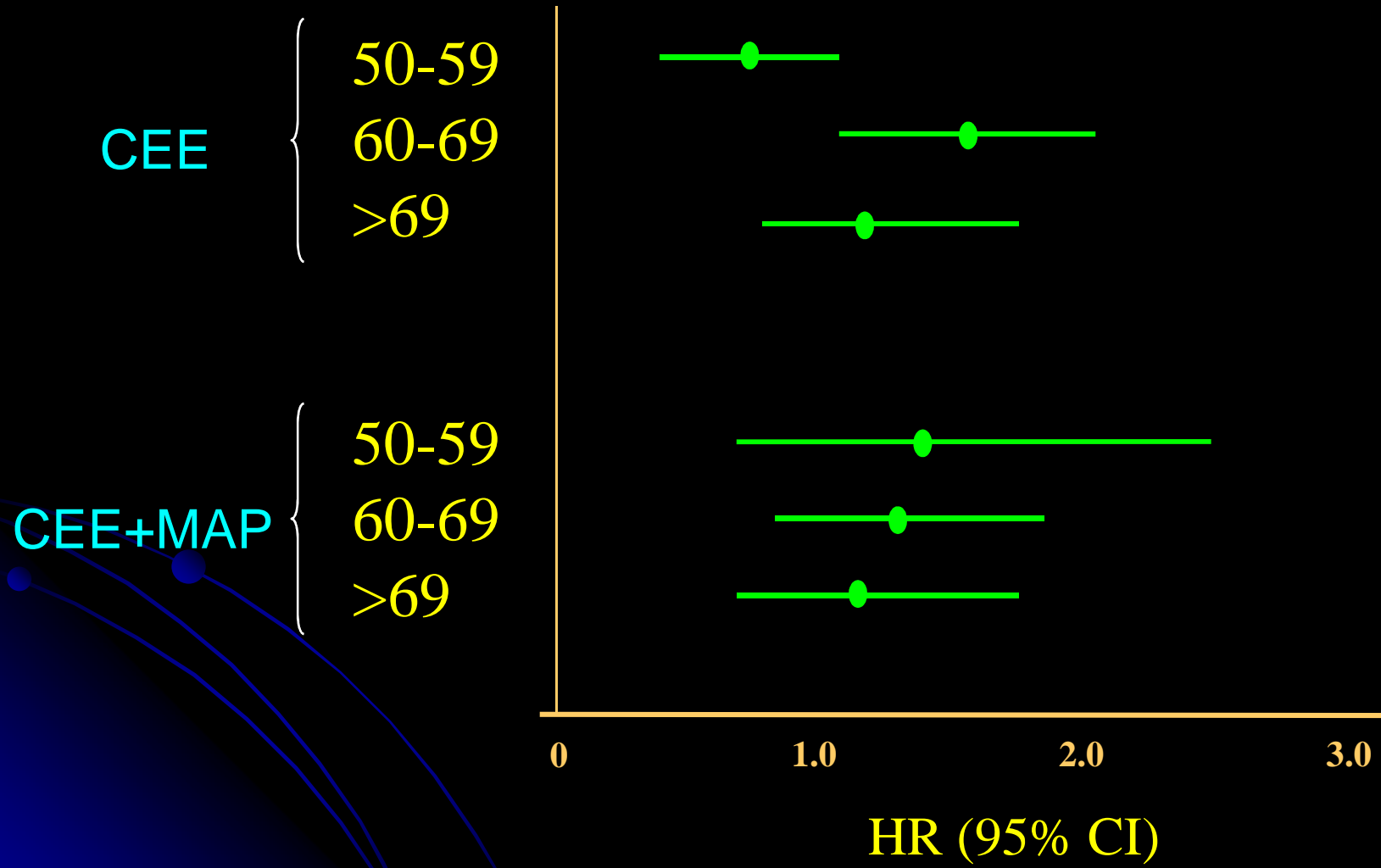
# TOS e ICTUS

La somministrazione di estrogeni da soli o in combinazione con progestinico aumenta il rischio di ictus ischemico ma non ha effetto sull'incidenza di ictus emorragico in donne in postmenopausa.



TOS non può essere raccomandata come prevenzione primaria o secondaria dell'ictus.

# TOS E RISCHIO DI ICTUS IN BASE ALL'ETA' DI INIZIO DELLA TERAPIA



# TOS e TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- **IL RISCHIO DI TVP RIENTRA NELLA CATEGORIA DEI “CASI RARI”.**
- La somministrazione orale di TOS aumenta il rischio di TVP.
- Il rischio di TVP si manifesta subito dopo l’inizio della TOS (1-2 anni) e diminuisce con il passare del tempo.
- Anche se non esistono trial randomizzati, il rischio di TVP sembra inferiore con la somministrazione transdermica rispetto a quella orale.
- Anche se non esistono trial randomizzati, la somministrazione di basse dosi di TOS sembra la più sicura.

# TOS e CARCINOMA ENDOMETRIALE

- ET non associata a progestinico è correlata ad una aumentata incidenza di tumore dell'endometrio, in rapporto alla dose ed al tempo di assunzione.
- La dose standard di estrogeni somministrata per più di tre anni è legata ad un rischio aumentato di 5 volte.
- E' raccomandata un'adeguata dose di progestinico nelle donne in postmenopausa con l'utero intatto.
- Non esistono dati sulla somministrazione di estrogeni in donne con storia di carcinoma endometriale agli stadi iniziali.

# TOS e CARCINOMA MAMMARIO

- L'incidenza di carcinoma mammario aumenta dopo 3-5 anni di EPT.
- La terapia estrogenica per meno di 5 anni ha un minore impatto sul rischio di cancro.
- Non è ancora noto se la combinazione estroprogestinica abbia diverso effetto nella forma sequenziale o combinata continua.
- L'aumento del rischio assoluto di carcinoma mammario in pazienti che assumono EPT è considerato come raro (4-6 casi/10000 donne/anno per assunzioni maggiori a 5 anni).

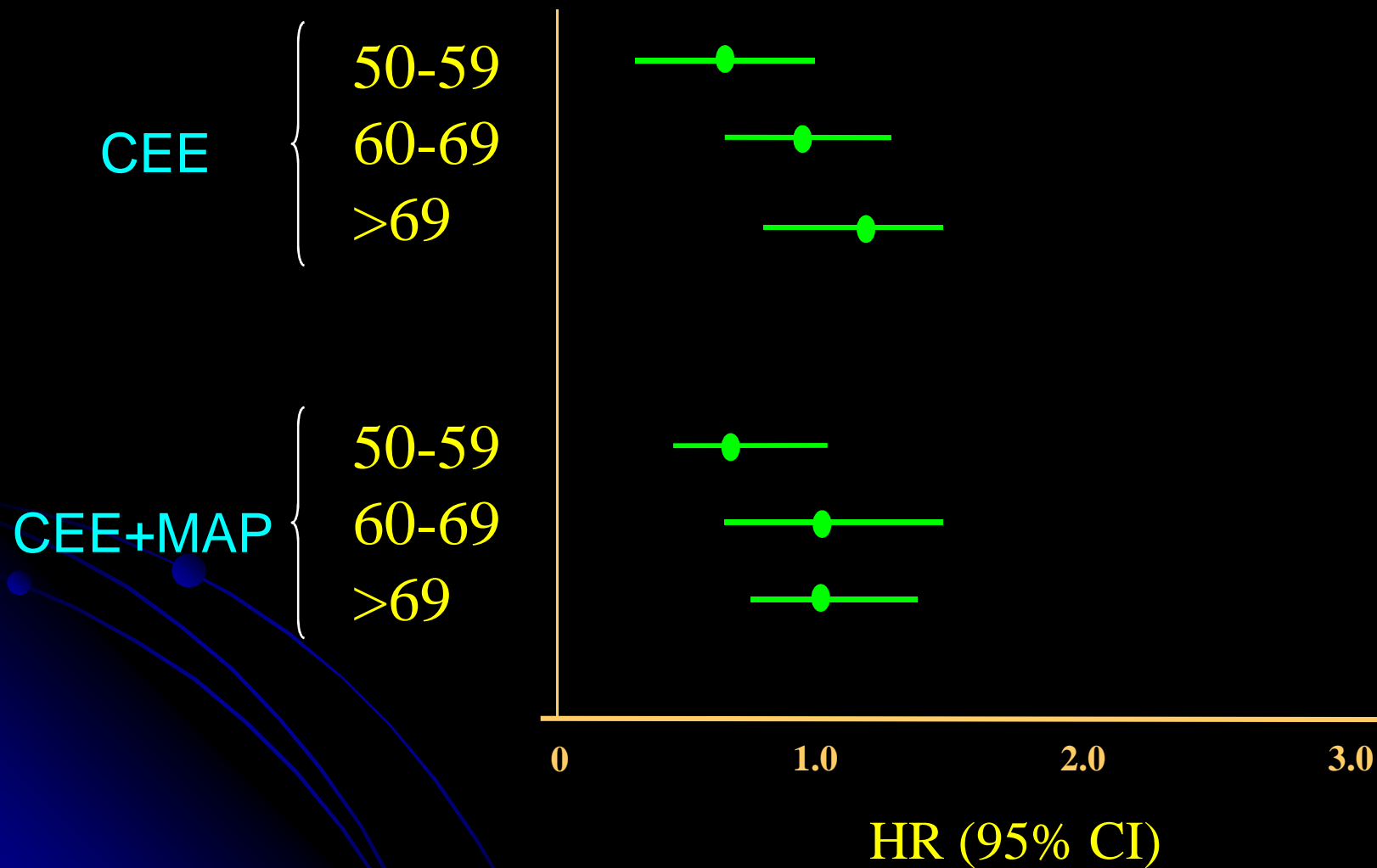
# TOS e CARCINOMA MAMMARIO

- EPT, e in minor maniera ET, aumentano la proliferazione cellulare delle cellule mammarie, la mastalgia, la densità mammografica.
- EPT può rendere più difficoltosa una corretta interpretazione degli esami mammografici.

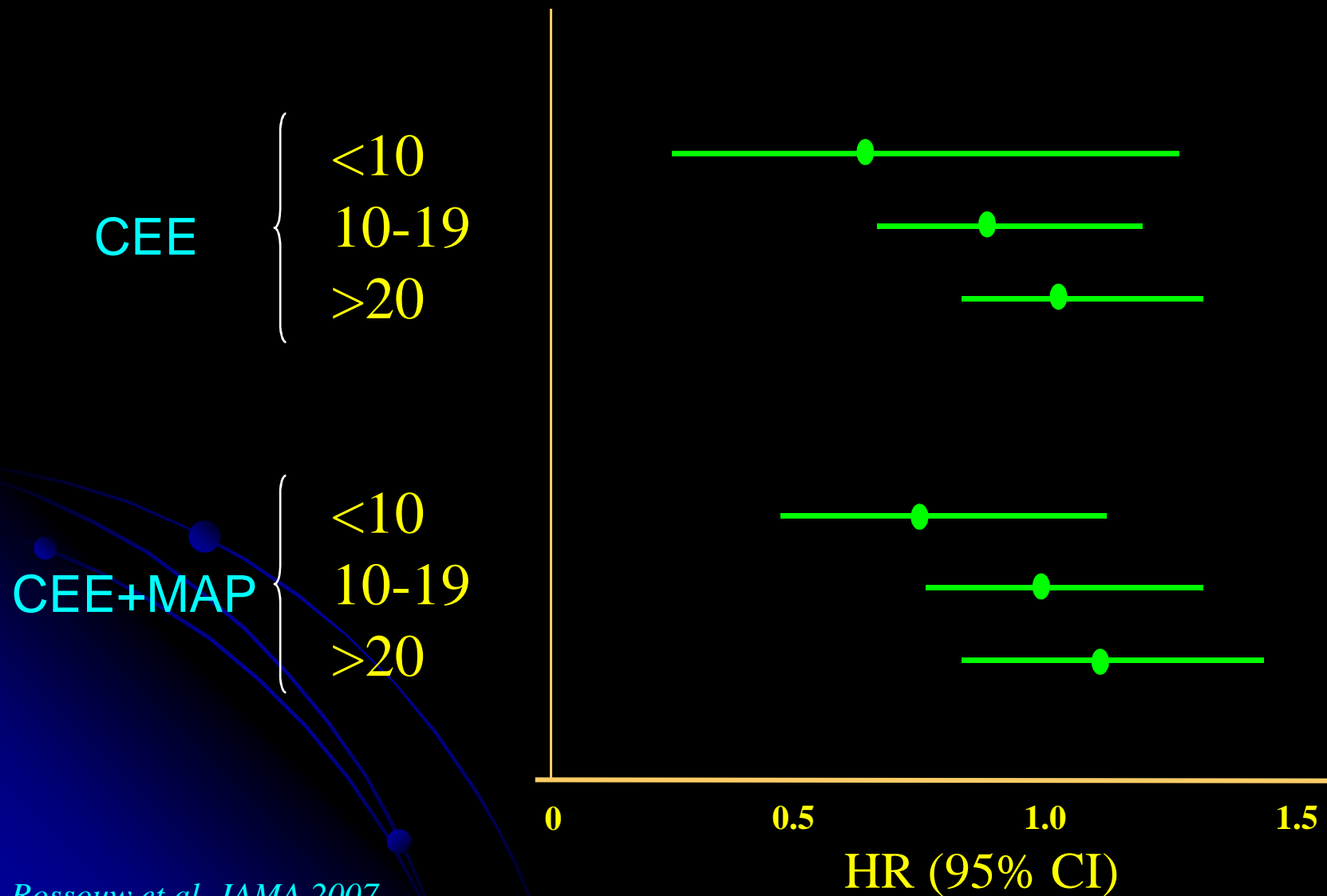
# TOS e MORTALITA'

- La TOS può ridurre il rischio di mortalità quando viene iniziata subito dopo la menopausa.
- Et e EPT riducono il rischio di mortalità del 30% se iniziata prima dei 60 anni.
- TOS iniziata dopo i 60 anni non riduce il rischio di mortalità.

# TOS E RISCHIO DI MORTALITA' IN BASE ALL'ETA' DI INIZIO DELLA TERAPIA



# TOS E RISCHIO DI MORTALITA' IN BASE AL TEMPO DALLA MENOPAUSA



Rossouw et al, JAMA 2007

## TOS e VALUTAZIONI PRE-TERAPIA

- Anamnesi patologica prossima e remota e familiare.
- Esame obiettivo della paziente.
- Mammografia negli ultimi 12 mesi.
- Eventuali esami specifici aggiuntivi (DEXA).

## TOS e FOLLOW UP

- Esame obiettivo della paziente annuale.
- Mammografia.

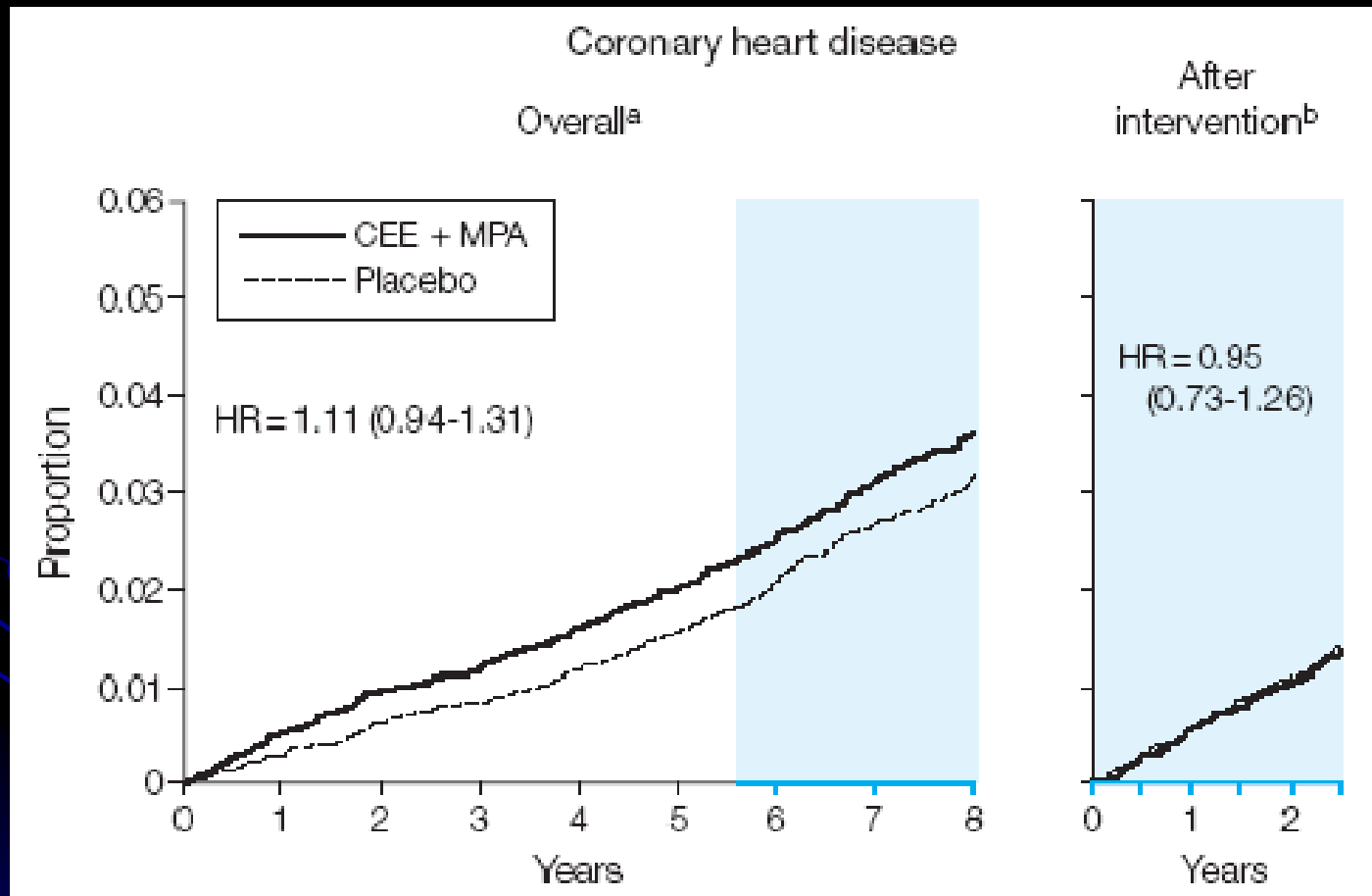
# TEMPO PER INIZIARE TOS

- L'inizio precoce della TOS sembra avere un impatto positivo sulla prevenzione di malattie ad insorgenza tardiva (malattia cardiovascolare e mortalità).
- Non è consigliabile iniziare TOS in donne con età maggiore di 60 anni se non l'hanno mai effettuata.
- E' raccomandato somministrare TOS a donne in menopausa precoce almeno fino alla tipica età della menopausa (50 anni).

# TOS E DURATA

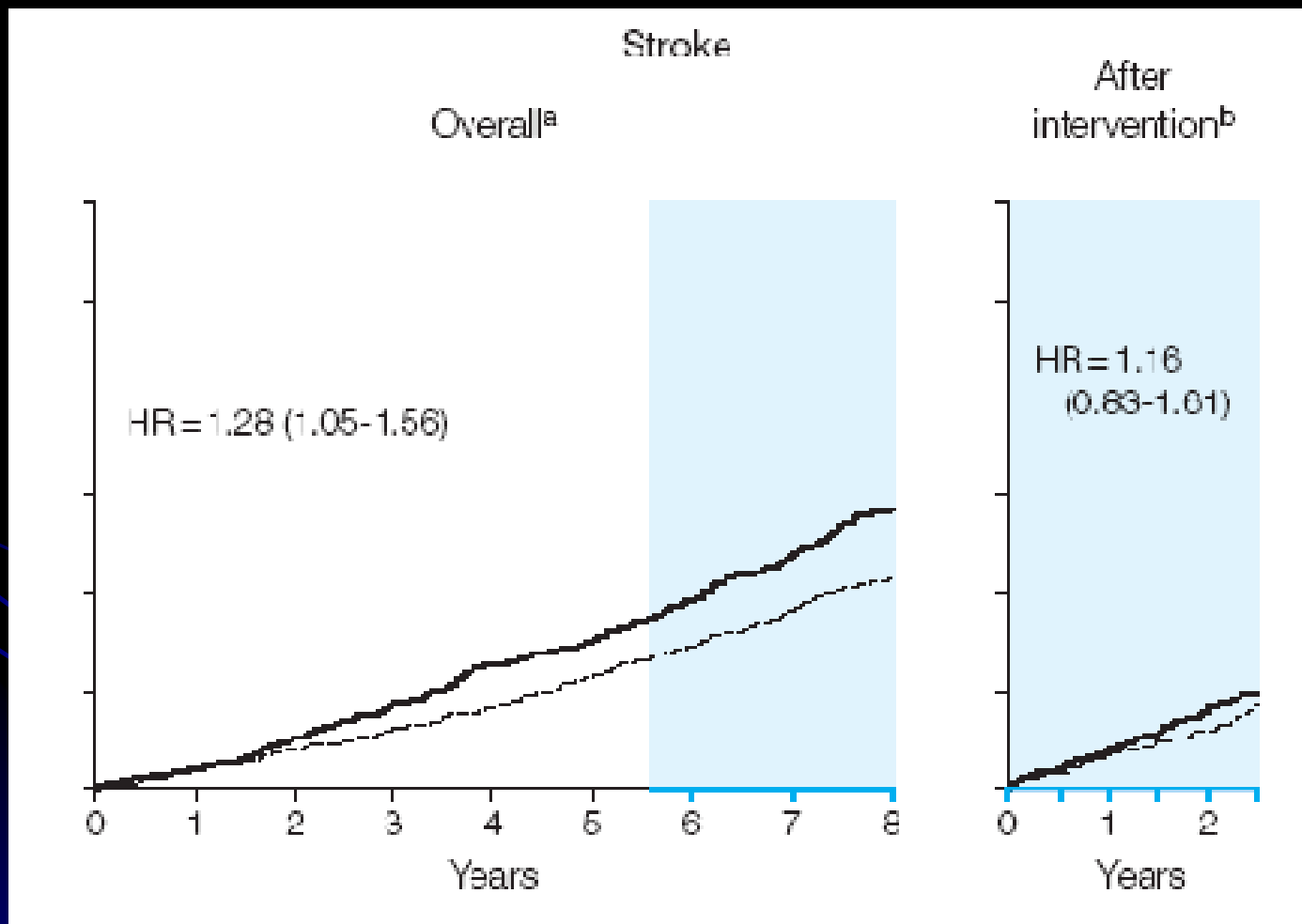
- Non è chiaro se la somministrazione di TOS a lungo termine migliori o peggiori il rapporto rischio-beneficio.
- Gli effetti a lungo termine nelle donne in perimenopausa non sono stati studiati, e i risultati dei trials randomizzati su donne più anziane non si possono trasferire a queste donne.
- Per continuare la TOS la donna deve essere bene informata sui possibili rischi e benefici.
- Nel lungo termine è meglio TOS con bassi dosaggi.
- La TOS è utile nella prevenzione della frattura osteoporotica.
- E' necessaria la supervisione medica.

# RR di CVD A 3 ANNI DALLA SOSPENSIONE DI TOS



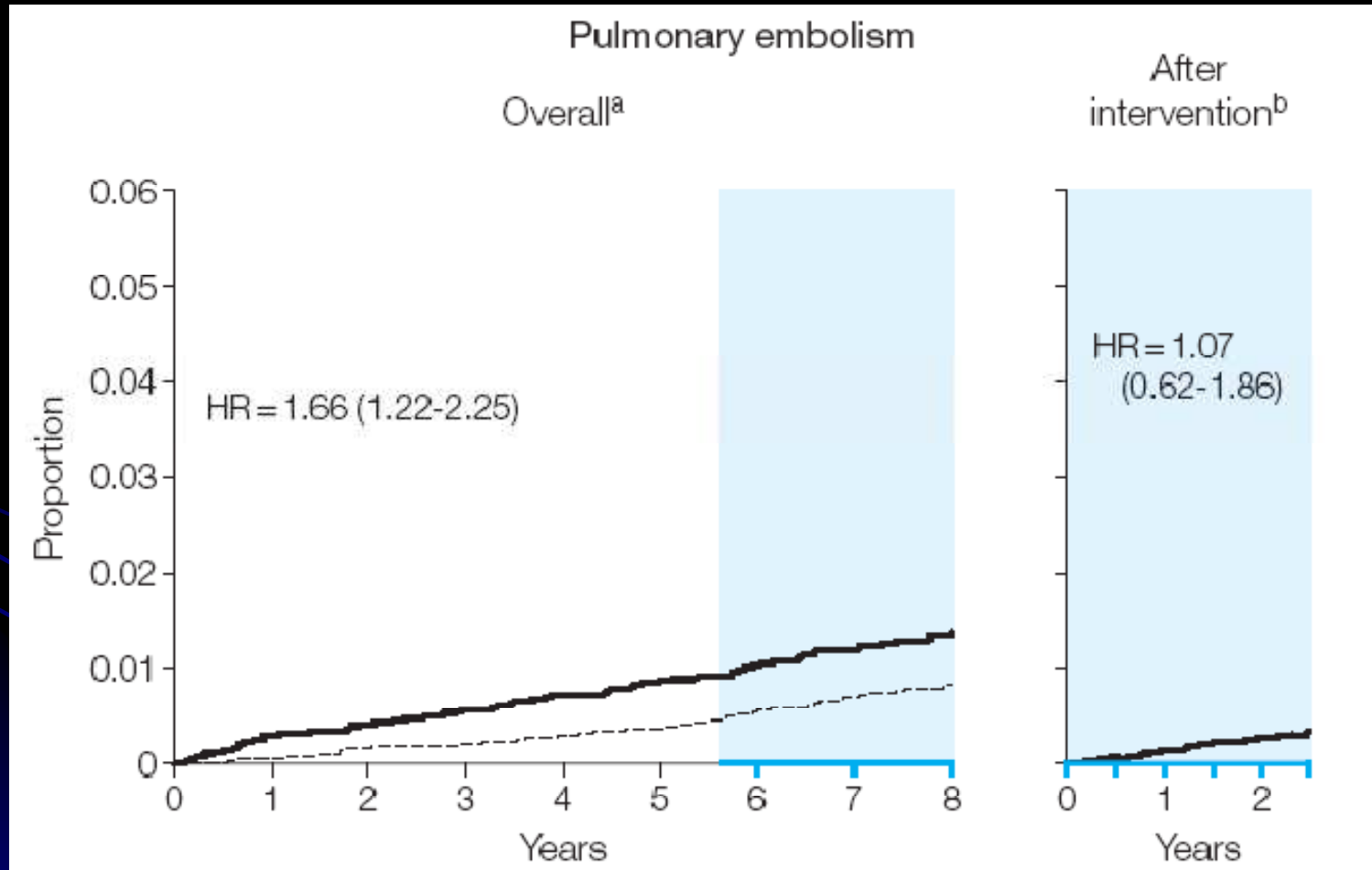
*Heiss et al, JAMA 2008*

# RR di ICTUS A 3 ANNI DALLA SOSPENSIONE DI TOS



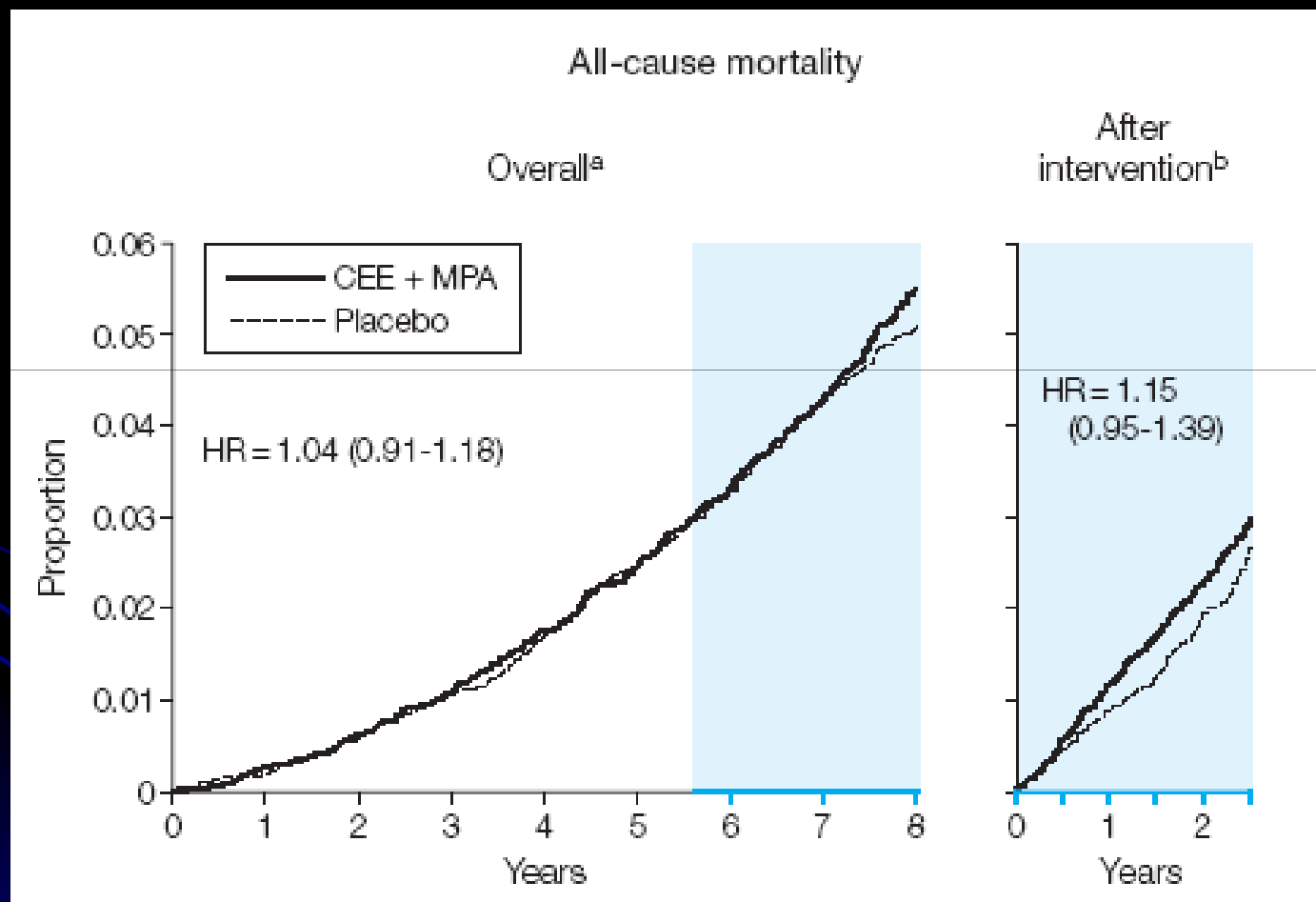
*Heiss et al, JAMA 2008*

# RR di TVP A 3 ANNI DALLA SOSPENSIONE DI TOS



*Heiss et al, JAMA 2008*

# RR di MORTE A 3 ANNI DALLA SOSPENSIONE DI TOS



*Heiss et al, JAMA 2008*

# INDIVIDUALIZZAZIONE DELLA TOS

- Deve essere valutato il profilo di rischio individuale per ogni donna e del quale lei deve essere informata.
- L'accettazione dei rischi della TOS è individuale e varia in base alle indicazioni primarie.
- Il rapporto rischio-beneficio per la terapia ormonale cambia in base all'età della donna, al momento in cui si inizia la terapia ed ai sintomi della menopausa.
- Le donne con menopausa precoce hanno un maggior numero di sintomi e rischi.
- La TOS deve essere prescritta ed impostata in base alla paziente che ci si trova di fronte.

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.

## CONCLUSIONI :quali donne

- La terapia ormonale va prescritta alle donne che lo manifestano sintomi vasomotori moderati o severi o disturbi legati all'atrofia vaginale
- E' indicata come prevenzione primaria per donne a rischio di osteoporosi

## CONCLUSIONI :quando iniziare la terapia

- E' consigliabile iniziare la terapia quanto più vicino all'inizio della menopausa per avere una minor incidenza di eventi avversi.
- Tanto più la paziente è giovane tanto maggiore sarà l'efficacia (menopausa precoce).

## CONCLUSIONI :follow up

Per il follow up della paziente, una volta che è stata raccolta l'anamnesi personale e familiare, non sono richiesti esami specifici e specialistici.

Bisogna una volta l'anno eseguire una visita ginecologica e fare screening per il tumore alla mammella mediante mammografia (eventualmente ecografia mammaria).

## CONCLUSIONI :per quanto tempo

- E' dimostrato che la maggior parte degli eventi avversi si verifica dopo molti anni di assunzione di terapia, per cui è consigliabile farla per il minor tempo possibile (e al minor dosaggio possibile), compatibilmente con la sintomatologia della donna, anche se non esistono limiti temporali.