

**Presidio Ospedaliero**  
Ospedale Maggiore  
U.O. di Ostetricia e Ginecologia  
Dipartimento Materno/Infantile

**Il Direttore**

## CONCLUSIONI

Abbiamo sentito nel corso della giornata come la crescente consapevolezza delle conseguenze che la deprivazione estrogenica ha su vari organi ed apparati abbia reso popolare fino dagli anni '60 la terapia ormonale sostitutiva.

Si sono registrati nel corso del tempo una serie di tentativi per mettere a punto il miglior approccio possibile con un progressivo trend verso l'abbassamento della dose di steroidi somministrati, con lo sviluppo di nuovi composti che permettono di ottenere un miglior profilo metabolico, fino allo sviluppo di nuove vie di somministrazione che hanno reso l'uso dei farmaci più semplice ed hanno aumentato la compliance delle pazienti.

La larga diffusione della TOS soprattutto nei paesi anglosassoni e del Nord Europa dovette non solo alla convinzione dei medici, ma anche alla percezione da parte delle donne di un netto miglioramento della qualità di vita con alcune sopravvalutazioni che arrivavano fino ad assegnare a questa terapia un mantenimento della giovinezza.

D'altra parte ci fu anche da parte della Comunità Medica la convinzione che la TOS potesse avere effetti benefici sul metabolismo osseo, sull'apparato cardiovascolare, perfino sull'insorgenza dell'Alzheimer. Possiamo indicare questo periodo come l'era dell'ottimismo.

Furono organizzati numerosi studi osservazionali come il Nurses Health Study che hanno globalmente indicato come la TOS fosse associata a prevenzione dell'osteoporosi; ad una riduzione di eventi cardiovascolari, ma anche ad un modesto aumento dell'incidenza di trombosi venosa, di ictus, di tumore della mammella.

A questi studi posero obiezioni gli epidemiologi secondo i quali essi erano inficiati dal fatto che venivano arruolate donne sane che volontariamente si sottoponevano a controlli.

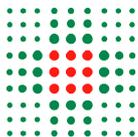
Cominciò quindi l'era della EBM e furono messi a punto studi controllati randomizzati che mettevano alla prova quanto fino a quel momento si presumeva.

Il NIH commissionò uno studio – il WHI – i cui end points erano la prevenzione di un primo evento coronarico, l'incidenza del cancro al seno, del cancro del colon retto e delle fratture in donne apparentemente sane in post menopausa. Lo studio che riguardava il gruppo di donne trattate con estroprogestinici è stato interrotto per eccesso di rischio rispetto ai benefici osservati.

Si era verificato che aumentavano il rischio di ictus, di TVP, di colecistopatie di demenza, di carcinoma mammario invasivo; i benefici riguardavano la diminuzione di fratture in generale, di fratture d'anca, di carcinoma colon rettile.

Va citato un altro studio randomizzato controllato (HERS) il cui scopo primario era di dimostrare la capacità della TOS di prevenire un secondo evento coronarico; da questo studio non è emerso alcun beneficio trattando donne con età avanzata con malattia coronaria stabile, anzi si è registrato un aumento di rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

L'immediata conseguenza di questi risultati, amplificati dai mezzi di comunicazione di massa talvolta in maniera non corretta, fu l'interruzione da parte di moltissime pazienti della terapia ed un atteggiamento guardingo e negativo da parte di moltissimi specialisti e medici di famiglia.



**Presidio Ospedaliero**  
Ospedale Maggiore  
U.O. di Ostetricia e Ginecologia  
Dipartimento Materno/Infantile

## Il Direttore

L'abbandono della terapia ormonale fu poi ulteriormente facilitato dalla enorme risonanza data ad un altro studio il Million Women Study (MWS) di grande consistenza numerica, ma molto debole metodologicamente.

Furono elevate numerose critiche anche al WHI che si possono riassumere in vari punti:

- i risultati del WHI riguardano un solo tipo di estrogeni e progestinici ed una sola via di somministrazione;
- l'età delle pazienti aderenti allo studio andava dai 50 ai 79 anni con un'età media di 63 anni;
- la maggior parte delle donne era in sovrappeso;
- il 36% delle donne era in terapia anti-ipertensiva.

Queste critiche metodologiche ed il fatto che la pubblicazione del braccio WHI, che riguardava il trattamento con soli estrogeni mostrasse risultati marcatamente diversi (lieve aumento non significativo delle patologie cardiovascolari, nessun aumento nell'incidenza del carcinoma della mammella, nessun aumento nell'incidenza dei casi di demenza) ha ridato fiato all'uso ed alla prescrizione dei farmaci.

Da tutto questo è uscita una serie di raccomandazioni che non chiamerei proprio linee guida, che appaiono talvolta molto diverse tra di loro, ma che hanno in comune alcuni elementi fondamentali:

- condividere con la donna la scelta di iniziare una terapia sostitutiva valutando il rapporto beneficio/rischio individuale;
- utilizzare la dose minima efficace di estrogeno assommando il progestinico, se efficace;
- rivalutare periodicamente il profilo rischio/beneficio individuale.

Rispetto alla durata del trattamento alcune raccomandazioni sottolineano la necessità di limitare la durata della terapia sistemica al periodo necessario per controllare i sintomi passando a formulazioni ad uso topico se presenti disturbi distrofici genitali e/o a farmaci non ormonali alternativi alla TOS.

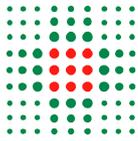
Per ciò che riguarda i fitoestrogeni il cui uso ha visto recentemente una notevole diffusione va sottolineato come una revisione sistematica pubblicata da Krebs nel 2004 che ha preso in esame 25 studi randomizzati controllati non ha dimostrato per questi prodotti un'efficacia superiore rispetto al placebo nel migliorare la sintomatologia vasomotoria.

Anche per ciò che riguarda la cimicifuga racemosa una revisione sistematica ha identificato 4 RCT con un numero limitato di pazienti: gli autori concludono che l'efficacia non è stata dimostrata. Si sono inoltre verificati casi di epatotossicità.

Concludo riportando alcune delle raccomandazioni che varie istituzioni e studiosi hanno stilato in questi anni.

Il Comitato per la appropriatezza dei prodotti farmaceutici (CPMP) emanazione dell'EMA (Agenzia Europea per la valutazione dei prodotti farmaceutici) stabili nel 2003 che:

- 1) il rapporto tra rischi e benefici della TOS nel trattamento dei sintomi climaterici in relazione alla qualità della vita è favorevole;
- 2) i farmaci dovrebbero essere usati alla minore dose possibile per il minor tempo possibile;



**Presidio Ospedaliero**  
Ospedale Maggiore  
U.O. di Ostetricia e Ginecologia  
Dipartimento Materno/Infantile

## Il Direttore

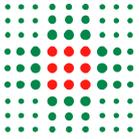
- 3) il rapporto rischio/beneficio per ciò che riguarda la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche in donne con fattori di rischio o con osteoporosi conclamata non è favorevole;
- 4) il rapporto rischio/beneficio è non favorevole se sono assenti i sintomi climaterici.

A fronte di queste raccomandazioni che risentirono della pubblicazione degli studi WHI e MWS vorrei riportare quanto Speroff e collaboratori hanno scritto nel 2005 in un articolo su Maturitas:

- la TOS è il trattamento di scelta per i sintomi climaterici;
- la TOS per via sistemica o topica è efficace nel trattamento dei disturbi urogenitali;
- la TOS è efficace nel prevenire le fratture osteoporotiche;
- il progestinico va aggiunto solo nel caso sia necessario;
- i fitoestrogeni non dovrebbero essere considerati sostituti alternativi alla TOS;
- la trombosi venosa è un rischio legato alla TOS soprattutto nei primi 1 o 2 anni di trattamento. Nelle donne a rischio si dovrebbe usare la formulazione transdermica;
- non è valutabile il rischio di eventi cardiovascolari in giovani donne sane in menopausa
- non ci sono dati attendibili sulla prevenzione della malattia di Alzheimer;
- non è ancora noto se la TOS aumenti lievemente il rischio di tumore al seno o promuova la crescita di tumori preesistenti;
- il tibolone è efficace nel trattamento dei sintomi, nella prevenzione della osteopenia;
- il raloxifene previene le fratture e la perdita di massa ossea spinale e può ridurre l'incidenza di tumore al seno;
- non ci sono limiti alla durata della TOS se non quelli decisi dal medico e dalla donna dopo periodiche valutazioni del rapporto rischi/benefici.

Mi pare infine molto importante ed equilibrato il documento congiunto pubblicato nel 2004 dalle società italiane che si occupano di menopausa SIGiTE e SIM che afferma:

- la TOS può essere consigliata prescritta a donne sintomatiche senza controindicazioni. In tal modo il rapporto rischi/benefici è favorevole;
- la TOS può ridurre alcuni rischi ed aumentare alcuni benefici se è iniziata il più presto possibile;
- la TOS è indicata nei casi di menopausa precoce e può essere continuata fino al limite stabilito per le donne che hanno menopausa naturale (età media 51 anni);
- la TOS oltre a ridurre i sintomi climaterici è in grado di esercitare effetti positivi sul tessuto osseo;
- la TOS è correlata ad un certo aumento del rischio tromboembolico, soprattutto nel primo anno di trattamento;
- la TOS somministrata per meno di 5 anni non aumenta in maniera significativa il rischio di tumore della mammella;
- devono essere privilegiati i dosaggi più bassi con uno sforzo per la personalizzazione della terapia;
- devono essere promossi interventi sullo stile di vita (alcool, fumo, alimentazione, vita sedentaria) vera chiave di volta per una maggiore efficacia della terapia.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE**  
**EMILIA-ROMAGNA**  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna

**Presidio Ospedaliero**  
Ospedale Maggiore  
U.O. di Ostetricia e Ginecologia  
Dipartimento Materno/Infantile

**Il Direttore**

Dott. Corrado Melega

**U.O. di Ostetricia e Ginecologia**  
**Dipartimento Materno-Infantile**  
**Ospedale Maggiore**  
Via dell'Ospedale, 2 – 40134 Bologna  
Tel. Segreteria +39.051.3172486 fax +39.051.3172488  
corrado.melega@ausl.bologna.it

**Azienda USL di Bologna**  
Sede Legale: Via Castiglione, 29 - 40124 Bologna  
Tel. +39.051.6225111 fax +39.051.6584923  
Codice fiscale e Partita Iva 02406911202