

1

**Terminologia e/o definizioni
sulla menopausa
e sulla terapia ormonale sostitutiva**

1.1 Terminologia e/o definizioni sulla menopausa

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per **menopausa (spontanea)** si intende la definitiva cessazione dei cicli mestruali derivante dalla perdita della funzione follicolare ovarica, ed è diagnosticata *retrospettivamente* dopo 12 mesi consecutivi di amenorrea (per la quale non sia stata evidenziata un'altra causa fisiologica o patologica). Un marker biologico adeguato dell'evento non esiste.

L'età della menopausa varia da individuo ad individuo con una media mondiale di circa 50 anni.

Si definisce **menopausa prematura (o precoce)** quando si verifica prima dei 40 anni (OMS).

Si definisce **menopausa indotta** la cessazione della mestruazione che segue o alla rimozione chirurgica di entrambe le ovaie (con o senza isterectomia) o la soppressione iatrogena della funzione ovarica (chemioterapia o radiazioni) (OMS).

Il termine **postmenopausa** si riferisce a tutto il periodo che segue l'ultima mestruazione indipendentemente dal tipo di menopausa (spontanea o indotta) (OMS).

Il termine perimenopausa include il periodo immediatamente prima della menopausa fino al primo anno dopo l'ultima mestruazione (OMS). Il periodo immediatamente prima peraltro è molto variabile (mediamente 3 anni) andando dal momento in cui si verificano le modificazioni biologiche, endocrine e cliniche che iniziano avvicinandosi alla menopausa quali inizio delle irregolarità mestruali associate ad aumento dell'FSH. Viene spesso utilizzato come sinonimo il termine transizione menopausale che in realtà andrebbe riservato alla fase che precede l'ultima mestruazione in cui le irregolarità mestruali sono aumentate.

Il termine premenopausa è usato in modo improprio quando riferito al periodo di 1 o 2 anni che precede l'ultima mestruazione mentre andrebbe utilizzato riferendosi a tutto il periodo della vita riproduttiva che precede la menopausa (OMS).

A questo elenco di definizioni stabilite dall'OMS nel 1990 e riconosciute a livello internazionale la *International Menopause Society*

(IMS) nel 1999 ha aggiunto quella di **climaterio**: quella fase dell'età della donna che precede e segue per un periodo variabile la transizione dalla fase riproduttiva a quella non riproduttiva includendo quindi la perimenopausa ed estendendosi ad un periodo più lungo prima e dopo la perimenopausa.

Il climaterio è talvolta, ma non sempre, associato ad una sintomatologia, che viene definita quando presente **sindrome climaterica**.

1.2 Terminologia sulla terapia ormonale sostitutiva

Con il termine *Hormone Replacement Therapy (HRT)* nella letteratura scientifica viene indicata genericamente la somministrazione di estrogeni da soli o in associazione ai progestinici in donne in postmenopausa, data per compensare la carenza estrogenica conseguente alla cessazione della produzione ovarica.

L'associazione del progestinico è giustificata solo nelle pazienti con utero per la protezione endometriale. In modo più specifico per le pazienti che assumono solo estrogeni (senza utero) si parla di **Estrogen Replacement Therapy (ERT)**.

Limitatamente al nostro paese nelle riviste d'informazione rivolta ai medici o al pubblico oltre a questi termini inglesi si possono ritrovare i termini **TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva)** e **TES (Terapia Estrogenica Sostitutiva)** corrispondenti alla loro traduzione in italiano. Recentemente negli USA la *North American Menopause Society (NAMS)* ha proposto per maggiore chiarezza e precisione di non parlare più di HRT ma di **HT (Hormone Therapy)** considerando più appropriato il termine Terapia Ormonale rispetto a quello di Terapia Ormonale Sostitutiva. Infine in un articolo del febbraio 2005, relativo ai risultati del WHI sull'incontinenza urinaria, è comparsa per la prima volta la dizione Menopausal Hormone Therapy (MHT), forse la più corretta.

Con il termine di HT ci si riferisce alla terapia ormonale sia con soli estrogeni che viene chiamata **ET (Estrogen Therapy)** che con estrogeni e progestinici che viene chiamata **EPT (Estrogen-Progestogen Therapy)**. Ancora la NAMS propone di parlare di ET/EPT sistemica per le preparazioni che hanno un effetto sistemico

co e di **ET locale** per le preparazioni di ET che hanno un effetto prevalentemente vaginale non sistemico.

In questo volume verranno usati i termini:

- **HRT** conformemente alla letteratura internazionale, intendendo la somministrazione di estrogeni sia da soli che in associazione ai progestinici;
- **ET** come proposto dalla NAMS per la somministrazione di soli estrogeni;
- **EPT** come proposto dalla NAMS per la somministrazione di estrogeni e progestinici

1.3 Terapia ormonale sostitutiva e regimi terapeutici

In Italia gli estrogeni per le donne in postmenopausa da soli o in associazione con i progestinici vengono somministrati secondo i seguenti regimi che possono essere indicati dal curante prescrivendo separatamente per quanti giorni l'estrogeno e per quanti il progestinico, o possono essere già preconfezionati (esistono numerosissimi preparati commerciali sia orali che transdermici che contengono già nella stessa com-

Tab. 1 – Regimi terapeutici

1.	Sequenziale ciclico	Estrogeni dal giorno 1 al giorno 21 pausa 7 gg Progestinici dal giorno 12 al giorno 21
2.	Sequenziale continuo	Estrogeni tutti i giorni (28/28) Progestinici da 12 a 14 gg (ogni 28 gg o mese)
3.	Combinato continuo	Estrogeni tutti i giorni (28/28) Progestinici tutti i giorni (28/28)
4.	(Solo) estrogenico continuo	Estrogeni tutti i giorni (28/28)
5.	(Solo) estrogenico ciclico	Estrogeni dal giorno 1 al giorno 21 pausa 7 gg

pressa o nello stesso cerotto i 2 principi attivi estrogeno e progestinico secondo regime sequenziale ciclico o continuo o combinato continuo)

1. Sequenziale ciclico – Estrogeni dal giorno 1 al giorno 21 con progestinici associati negli ultimi 10 o 12 giorni. Con questo regime è prevista, come con la pillola contraccettiva, una settimana di pausa. Durante tale settimana in alcune pazienti potrebbe ricomparire la sintomatologia, d'altra parte la settimana di pausa non riduce i rischi, per cui l'unico vantaggio potrebbe essere per alcune donne quello di non dover assumere farmaci per una settimana. La paziente può avere la mestruazione.

2. Sequenziale continuo – Tale regime prevede l'assunzione ininterrotta di estrogeni con associato il progestinico per 12-14 gg ogni 28 gg. Anche con questo regime terapeutico si può avere la mestruazione.

3. Combinato continuo – Tale regime prevede l'assunzione di estrogeni e progestinici tutti i giorni. Tale modalità di assunzione è in grado di evitare il ritorno delle mestruazioni poiché l'associazione quotidiana di un progestinico a basso dosaggio (tipo medrossiprogesterone acetato 2.5 mg, o noretisterone acetato 1 mg) agli estrogeni induce atrofia endometriale. Nei primi 3-6 mesi si può osservare nel 40% delle pazienti spotting (soprattutto se la terapia con questo regime viene iniziata dopo poco tempo dall'ultima mestruazione). Mediamente diventano comunque tutte amenorroiche dopo 6 mesi.

4. (Solo) estrogenico continuo – Estrogeni tutti i giorni (28/28) senza pause. Tale regime va riservato alle pazienti isterectomizzate.

5. (Solo) estrogenico ciclico – Estrogeni dal giorno 1 al giorno 21 con pausa di 7 gg. Anche questo regime va riservato alle sole pazienti isterectomizzate. Rispetto al precedente può presentare lo svantaggio del ritorno dei sintomi per cui va riservato solo a quelle pazienti che gradiscono avere una settimana libera dall'assunzione di farmaci.

Circa la EPT sistemica la NAMS distingue fondamentalmente 2 tipi di regimi terapeutici essendo i più usati: il **combinato continuo** e il **sequenziale continuo**.

- **CC-EPT** (*continous-combined estrogen-progestogen therapy* = terapia estroprogestinica combinata continua, che prevede la somministrazione di estrogeno e progestinico tutti i giorni del mese senza pause);

- **CS-EPT** (*continous-sequential estrogen-progestogen therapy* = terapia estroprogestinica sequenziale continua, che prevede la somministrazione di estrogeno tutti i giorni del mese senza pause con associato il progestinico per 12-14 giorni mese).

1.4 Terapia ormonale sostitutiva e dosaggi

La dose di 0.625 mg di estrogeni coniugati equini (ECE) e i suoi equivalenti (vedi tabella 2) sono state considerate sulla base degli studi allora disponibili già nella *Consensus Conference on Osteoporosis* del 1990 tenutasi a Copenaghen, le dosi minime efficaci per la prevenzione dell'osteoporosi. I 2 trial clinici randomizzati controllati con placebo dello studio WHI hanno confermato l'efficacia di 0.625 mg/die di ECE, da soli o associati con il medrossi-

Tab. 2 - Dosi minime efficaci per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi <i>Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis, Am J Med 90; 107:1991</i>	
Estrogeni coniugati equini	0.625 mg/die
Estrone solfato	0.625 mg/die
Estradiolo micronizzato	2 mg/die
Estradiolo valerato	2 mg/die
Estradiolo transdermico	50 mcg/die
Estradiolo percutaneo	1,5-3 mg/die

progesterone acetato, nel ridurre le fratture osteoporotiche (1, 2).

Questi stessi dosaggi sono risultati efficaci nel ridurre i sintomi correlati alla carenza estrogenica nella maggior parte delle pazienti trattate (3 – 8) per cui vengono a tutt'oggi considerati come dosaggi

medi. Recentemente trial clinici randomizzati hanno dimostrato che dosi più basse risultano comunque efficaci per ridurre i sintomi (9) e la perdita di massa ossea (10). Comunque con le basse dosi non vi sono ancora dati sulla riduzione del rischio di frattura e sul bilancio rischi/benefici. Recentemente è stata introdotta in diversi paesi anche la formulazione dell'estradiolo in spray nasale con puff da 150 mcg, 2 puff corrispondono al dosaggio medio.

In Italia sono disponibili diversi progestinici per HRT (vedi tabella 3). Quelli sui quali è stata fatta maggior esperienza sono il medrossiprogesterone acetato (MAP) (il principale progestinico utilizzato negli USA) e il noretisterone acetato (NETA) (il più utilizzato in Nord Europa), dati per os sia nei regimi sequenziali che combinato continuo. Quando associati alle dosi medie di estrogeni, le dosi previste per il MAP nei regimi sequenziali e in quello combinato continuo sono rispettivamente di 10 mg/die e di 2.5 mg/die. Per il NETA 1 mg/die sia nei sequenziali che nel combinato continuo (11). Per il progesterone micronizzato la dose protettiva per l'endometrio è di 100 – 300 mg/die (11). Sono considerati equivalenti a 10 mg di MAP: 10 mg di diidrogesterone acetato e 5 mg di medrogestone e di nomegestrolo acetato.

Tab. 3 - Progestinici venduti in Italia da soli, non con estrogeni utilizzabili per HRT

Diidrogesterone	Cp 10 mg
Medrogestone	Cp 5 mg
Nomegestrolo Acetato	Cp 5 mg
Medrossiprogesterone Acetato	Cp 20 - 10 - 5 mg
Noretisterone Acetato	Cp 10* mg
Progesterone **	Cp/crema 100 mg
* Dose troppo elevata per terapia ormonale sostitutiva	
** Disponibile in cp per uso sia orale che vaginale e in crema vaginale	

Esistono poi in commercio numerosi preparati in associazione con estrogeni e progestinici sia per os che per via transdermica nei quali oltre ai suesposti progestinici si ritrovano in regime sequenziale per os il ciproterone acetato al dosaggio di 1 mg/die, il levonorgestrel 0.075 mg/die e il trimegestone 0,50 mg/die, in regime sequenziale transdermico il NETA con un rilascio di 250 mcg/die. Vi sono ancora dati insufficienti sulla sicurezza endometriale con i regimi long-cycle (che prevedono la somministrazione di progestinici 12-14 gg ogni 3-6 mesi) e con i dispositivi intrauterini contenenti progestinici.

Bibliografia

1. Writing Group for the Womens' Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens' Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2002; 288: 321-333.

2. The Womens' Health Initiative Steering Committee. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Womens' Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2004; 291: 1701-1712.

3. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. *Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial.* Obstet Gynecol 1998; 92: 982-988.

4. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. *Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy.* Obstet Gynecol 2002; 100: 1209-1218.

5. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. *Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life.* N Engl J Med 2003; 348: 1839-1854.

6. MacLennan A, Lester S, Moore V. *Oral estrogen replacement versus placebo for hot flushes: a systemic review.* Climacteric 2001; 4: 58-74.

7. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA. *Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double blind placebo controlled study.* Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 824-830.

8. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. *Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women.* Obstet Gynecol 1991; 78: 991-995.

9. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. *Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate*. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1079.
10. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. *Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women*. *JAMA* 2002; 287: 2668-2676.
11. Sitruk-Ware R. *Progestins in hormone replacement therapy and prevention of endometrial disease*. In: Sitruk-Ware R., Mishell DR, Jr, Eds. *Progestins and antiprogestins in clinical practice*. New York, NY: Marcell Dekker, 2000: 269-277.