



MENOPAUSA

Commento a:

Linee guida per la menopausa: quando una sintesi eccellente aiuta la pratica clinica

Commento a Menopause and Osteoporosis update 2009. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC). Clinical Practice Guideline [1]

La crescente letteratura sulla controversa terapia ormonale per la menopausa (TOS) ha creato una sostanziale diffidenza e disaffezione nei confronti di questa cura. In Italia, in particolare, si è oggi raggiunto il minimo storico degli ultimi 20 anni, con il 3% di tutte le donne in postmenopausa in trattamento, mentre restano saldamente oltre il 50 per cento le ginecologhe e le mogli dei medici (!).

Tutto contribuisce al **nichilismo clinico**: preoccupazioni medico legali, difensivismo terapeutico, stanchezza e saturazione, demotivazioni a colloqui lunghi per spiegare pro e contro della terapia. E' così semplice e conciso dire: "La menopausa è naturale, signora, si sa. Ci vuole pazienza!". Pochi minuti e la visita è finita, senza rischi e senza problemi prescrittivi al prezzo, però, di una sostanziale **negligenza nei confronti dei sintomi e segni** che la donna porta in consultazione e dei rischi che la mancata terapia ormonale comporta per la salute cerebrale, ossea e cardiovascolare, oltre che per la qualità di vita generale e sessuale.

Vantaggi superiori ai rischi

I **vantaggi della TOS per la salute** sono invece **nettamente superiori ai rischi**, quando la terapia è iniziata **subito dopo la menopausa**, collocandosi saggiamente in quella **finestra di opportunità** ("window of opportunity"), ormai ben evidenziata in tutte le ri-analisi anche del controverso studio WHI (Women's Health Initiative Study).

Fortunatamente, esiste ancora un gruppo di medici personalmente motivati a curare la menopausa, che sentono tuttavia il bisogno di **linee guida chiare e concise**, con livelli di evidenza e di raccomandazione ben spiegati e solidamente argomentati. Tra tutte quelle esaminate, la più valida e concreta sembra essere quella della Società degli Ostetrici e Ginecologi Canadesi (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC) che ha un altissimo standard professionale sia sul fronte ostetrico e sia ginecologico.

Le linee guida appena pubblicate (Gennaio 2009) sul Journal of Obstetricians and Gynecologists of Canada, JOGC [1], meritano di essere qui riprese come strumento pratico.

Il metodo, innanzitutto: Medline fino al 1 Ottobre 2008, e analisi dei Cochrane databases (fino al n. 1 del 2008), utilizzando per ogni argomento le appropriate parole chiave. "Research-design filters" sono stati utilizzati in tutte le ricerche in Pubmed per le review sistematiche, per i trial clinici randomizzati e controllati, e per gli studi osservazionali. I risultati derivano dalle pubblicazioni comprese tra il 2002 e il 2008, senza restrizioni di lingua. Ulteriori informazioni, tratte dal British Medical Journal (sezione Clinical Evidence), sono inserite nelle linee guida internazionali e nei siti web delle maggiori società scientifiche di Ostetricia e Ginecologia del mondo. Gli Autori, Reid e coll. [1] hanno quindi rivisto in modo critico tutte le evidenze disponibili, sviluppando poi le raccomandazioni in base ai criteri richiesti dal JOGC.

La classificazione delle raccomandazioni ha il pregio di essere semplice da memorizzare (Tab. 1):

- **A e B**, buona o discreta evidenza, rispettivamente, **a favore dell'intervento preventivo**;
- **C** evidenza contraddittoria, ma scelta individuale possibile, valutando altri fattori
- **D e E, evidenza contro** l'intervento clinico preventivo
- **L'evidenza insufficiente**, con decisione individuale valutando altri fattori.



Tabella 1. Chiavi di lettura per le affermazioni di evidenza e i gradi di raccomandazione, usando il ranking della task force canadese sull'azione clinica preventiva.

Qualità dell'evidenza	Qualità della raccomandazione
I Evidenza ottenuta da almeno uno studio randomizzato controllato.	A buona evidenza <i>per</i> raccomandare l'azione clinica preventiva.
II-1 Evidenza da trial clinici ben disegnati senza randomizzazione.	B discreta evidenza <i>per</i> raccomandare l'azione clinica preventiva.
II-2 Evidenza da studi ben disegnati di coorte (prospettici o retrospettivi) o da studi caso-controllo, preferibilmente multicentrici.	C l'evidenza esistente è <i>contraddittoria</i> e non consente raccomandazioni pro o contro l'azione clinica preventiva; tuttavia, altri fattori possono influenzare la decisione.
II-3 Evidenza ottenuta da paragoni tra tempi o luoghi, con o senza l'intervento specifico, come, per esempio gli impressionanti risultati di esperimenti non controllati, relativi alla terapia con penicillina nel 1940.	D discreta evidenza <i>per</i> non raccomandare l'azione clinica preventiva.
III Opinioni di autorità rispettate, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi o report di esperti di altri comitati.	E Buona evidenza <i>per</i> non raccomandare l'azione clinica preventiva. L'evidenza è insufficiente (per qualità o quantità) per fare una raccomandazione; tuttavia, è possibile decidere in base ad altri fattori.

Leggibilità e facilità di memorizzazione sono esemplari. Consideriamo i contenuti più critici per la **pratica clinica, focalizzandoci sulla salute del cervello**, con brevi annotazioni sul cardiovascolare (discusso in dettaglio nell'articolo sulla terapia transdermica, pp. 2-8) e sul tumore alla mammella. In particolare riportiamo qui alcune delle conclusioni, le più importanti da tenere sulla scrivania dello studio come ottimo e veloce strumento di consultazione. Per l'approfondimento, l'ideale è meditare il testo originale, di cui una sintesi è raggiungibile dal sito www.theramex.it.

Sintomi vasomotori

Una sintesi brillante delle relazioni tra carenza estrogenica e sintomi leader menopausali è presente nell'ottimo studio di Dennerstein e coll. [2].

La terapia ormonale, HT, (estrogeni da soli o EPT) costituisce la modalità terapeutica in assoluto più efficace contro le vampane di calore (IA). Almeno su questo il consenso è universale, unanime e ben consolidato anche presso la comunità ginecologica italiana. Peccato che a questa consapevolezza non faccia seguito un atteggiamento prescrittivo coerente, soprattutto tenendo conto che le vampane severe sono un semaforo rosso che si accende sulla salute dell'intero cervello, di cui sottolinea la vulnerabilità a un invecchiamento patologico anticipato, con aumento del rischio di depressione [3-4], di Alzheimer [5], e di Parkinsonismo [6], specie nelle donne con menopausa precoce, dopo ovariectomia bilaterale, con aumentata vulnerabilità anche in quelle sottoposte a ovariectomia monolaterale, secondo lo studio di Rocca [6]. Questo dato fa riflettere sul ruolo degli estrogeni nell'ottimizzare i livelli di neurotrofina cerebrali [7].





Progestinici da soli o contraccettivi ormonali a basso dosaggio possono essere proposti per il controllo dei sintomi menopausali durante la **transizione menopausale (IA)**.

Terapie non ormonali su prescrizione, inclusi alcuni **farmaci antidepressivi** come gli SSRI, o anticonvulsivanti, quali **gabapentin** o clonidina possono offrire un certo sollievo dalle **vampate** ma hanno effetti collaterali. Queste alternative possono essere considerate quando la HT non è desiderata o è controindicata **(IB)**.

Appropriati **stili di vita** possono aiutare nelle forme di vampate medio-lievi. Possono essere positivi soprattutto il regolare esercizio fisico, il controllo del peso, l'eliminazione del fumo e **l'evitamento dei trigger delle vampate più potenti, quali l'alcool e le bevande calde (IC)**.

Non ci sono evidenze convincenti sulle terapie **naturali e complementari**, anche perché molti prodotti fitoterapici vengono introdotti sul mercato come "integratori alimentari", sfuggendo ai controlli farmaceutici regolatori. Dovrebbero, quindi, essere consigliati **con cautela**, in assenza di studi controllati **(IC)**.

Nelle **menopausi precoci**, la terapia ormonale sostitutiva, quando non specificamente controindicata come, per esempio, dopo cancro mammario ormono-dipendente, dovrebbe essere prescritta fino all'età della menopausa naturale (51 anni) **(IIIC)**.

La terapia ormonale può essere proposta alle donne che hanno subito una menopausa precoce per endometriosi (IA).

Infine, ogni sanguinamento che compaia dopo 12 mesi o più dall'ultima mestruazione deve essere considerato sanguinamento postmenopausale e **va investigato (IA)**.

Umore, memoria e facoltà cognitive

Le linee guida canadesi hanno rivisto con grande accuratezza le evidenze ora disponibili anche sul rapporto tra menopausa e caduta dell'umore (Tab. 2). Con strumenti di indagine adeguati, superate le controversie dei decenni scorsi, appare evidente come la **carenza estrogenica causi una caduta del tono dell'umore**, che vira verso il grigio, pur in assenza di un quadro depressivo che soddisfi i criteri nosografici della depressione maggiore [8]. In donne con precedenti episodi depressivi in età fertile, invece, la menopausa è associata a depressioni più aggressive, più resistenti alla terapia farmacologica, con minore risposta clinica [9], (evidenza rivista anche in Graziottin e Serafini [4]). In positivo, la **HT contribuisce a un umore basale migliore (IA)**.

Gli estrogeni da soli possono essere proposti come trattamento efficace per i disturbi di tipo depressivo nelle donne in perimenopausa. Possono aumentare la risposta clinica agli antidepressivi, specificamente agli SSRI **(IB)**. **L'impiego dei farmaci antidepressivi è sostenuto dalla maggior parte delle evidenze disponibili (IA)**.

In caso di depressione clinicamente rilevante, quindi, **l'HT potenzia la risposta agli antidepressivi** in termini di velocità di miglioramento dell'umore e di qualità di risposta, con una sinergia ben evidenziata negli ultimi studi pubblicati **(IB)**. **Questo è un aspetto di grande rilevanza pratica, dato l'aumento delle sindromi depressive nelle donne in postmenopausa.**

Sul fronte cognitivo sta crescendo l'evidenza circa l'effetto favorevole se l'HT è iniziata subito dopo la menopausa **(IB)**. Viceversa, nelle donne che iniziano l'HT tardivamente, come nel WHI, ci può essere un peggioramento non tanto dell'Alzheimer propriamente detto (ossia, causato da specifico accumulo nel cervello di beta-amiloide, sostanza tossica per il cervello), quanto delle demenze aterosclerotiche, che sono responsabili di circa il 50% di tutte le demenze.



Rischio cardiovascolare

Il concetto di **"window of opportunity"** (finestra temporale di opportunità) è stato ben discusso in queste pagine. Le linee guida canadesi ribadiscono il concetto essenziale che la terapia ormonale è alleata della salute della donna se iniziata **subito dopo la menopausa**, a dosaggi appropriati.

In altri termini, la terapia ormonale sostitutiva non va iniziata nelle donne oltre i 60 anni, tanto più se già ipertese, dislipidemiche, diabetiche o con sindrome metabolica, in quanto in tal caso esiste il rischio concreto di potenziare i rischi cardiovascolari in sé e le patologie ad essi correlate, quali la demenza aterosclerotica.

Il massimo impegno educazionale deve essere finalizzato a ridurre i fattori di rischio cardiovascolare a ogni età, specialmente intorno alla menopausa (Tab. 3).

Tabella 2. Malattie cardiovascolari

1. Gli operatori sanitari (Health Care Providers, HCP) **non** dovrebbero iniziare o continuare la TOS per il solo obiettivo di prevenire le malattie cardiovascolari (IC).
2. Gli operatori sanitari (HCP) dovrebbero **astenersi dal prescrivere la TOS** in donne con **alto rischio trombo embolico (IA)**.
3. Gli HCP dovrebbero iniziare altre terapie o interventi per ridurre effettivamente il rischio di malattie cardiovascolari (IA).
4. **I fattori di rischio per l'ictus (obesità, ipertensione e fumo) dovrebbero essere trattati in tutte le donne in postmenopausa (IA)**.
5. **In caso di prescrizione di HT a donne più anziane in postmenopausa**, gli HCP dovrebbero monitorare, in parallelo, i fattori di rischio cardiovascolari; sono da preferire **dosi basse o ultrabasse (IB)**.
6. Gli HCP **possono prescrivere HT alle donne diabetiche** per ridurre i sintomi menopausali (IA).

Tumori alla mammella

I primi due punti della sintesi canadese coincidono con la prassi prescrittiva attuale, anche italiana. Infatti, sono valutati a fondo i rischi e i benefici della TOS, specie nelle donne con aumentato rischio mammario, per familiarità o aumentata densità del tessuto mammario stesso (che aumenta la vulnerabilità a sviluppare un tumore maligno fino a 6 volte il rischio basale, anche in assenza di TOS) (Tab. 3).

Di grande interesse è invece il terzo punto che raccomanda di discutere **"le incertezze sui rischi associati alla terapia ormonale dopo la diagnosi di cancro mammario** in donne che richiedono un **trattamento per sintomi menopausali invalidanti**" (IB).

In altri termini la controindicazione non è assoluta, ma di nuovo focalizzata a personalizzare la scelta, soprattutto per quel piccolo gruppo di donne con cancro mammario e sintomi menopausali invalidanti che non rispondono alle diverse terapie alternative (SSRI, gabapentin, clonidina, ecc.) e per le quali la qualità di vita è ridotta.

Tabella 3. Terapia ormonale e cancro mammario

1. Gli HCP dovrebbero periodicamente **riconsiderare i rischi e benefici della TOS** per le donne in menopausa alla luce dell'associazione tra durata d'impiego e cancro alla mammella (IA)
2. Gli HCP possono prescrivere la TOS per sintomi menopausali in donne con aumentato rischio di cancro mammario con appropriato counselling e sorveglianza (IA)
3. Gli HCP dovrebbero chiaramente discutere le **incertezze sui rischi associati alla terapia ormonale dopo diagnosi di cancro mammario**, in donne che **richiedono trattamento per sintomi menopausali invalidanti (IB)**





Conclusioni

Le linee guida canadesi mostrano grande pragmatismo, ottima conoscenza della letteratura scientifica ma anche specifica attenzione alla salute della donna e al suo reale benessere. La sintesi completa delle linee guida è disponibile su: www.theramex.it.

Per saperne di più

1. Reid RL, Blake J, Abramson B, Khan A, Senikas V, Fortier M (2009) Menopause and Osteoporosis update 2009. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC). Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynecol Can* 22: S1-S52
2. Dennerstein L, Lehert P, Koochaki PE, Graziottin A, Leiblum S, Alexander JL (2007) A symptomatic approach to understanding women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20-70 years. *Menopause* 14:688-696
3. Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, Cohen LS (2002) Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 9(6): 392-398
4. Graziottin A, Serafini A (2009) Depressione e climaterio. *Giornale Italiano di Psichiatria* (in press)
5. Rocca WA, Bower JH, Maragone DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ (2007) Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 69(11):1074-1083
6. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd (2008) Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 70(3):200-209
7. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, Pieri M, Genazzani AD, Luisi S, Genazzani AR (2007) Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod* 22(4):995-1002
8. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB (2006) Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 63(4):375-382
9. Pae CU, Mandelli L, Kim TS, Han C, Masand PS, Marks DM, Patkar AA, Steffens DC, De Ronchi D, Serretti A (2009) Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomed Pharmacother* 63 (3): 228-235 Epub 2008 Apr 30

