Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Menopausa
Data 26 febbraio 2006 alle 07:46:00
Autore R. Rossi

MENOPAUSA

Ressa:
Come definiresti la menopausa?

Rossi:
Per menopausa si intende la cessazione dei cicli mestruali da almeno 12 mesi a causa dell'esaurirsi della funzione ormonale ovarica. Può essere fisiologica oppure iatrogena. Si definisce precoce la menopausa prima dei 45 anni.
Pur non essendo una malattia ma un passaggio fisiologico lungo il cerchio della vita [1] essa può comportare una sintomatologia più o meno importante di tipo generale (vampate di calore, sudorazioni notturne ecc.), di tipo uro-ginecologico (incontinenza urinaria, pollachiuria, secchezza e atrofia della mucosa vaginale, dispaurenia), di tipo psicologico (soprattutto depressione, insonnia o scarsa accettazione del nuovo stato fisico). Inoltre con la menopausa aumenta il rischio osteoporotico e cardiovascolare, anche se in realtà l'aumento non è repentino ma si snoda lentamente nel tempo e più che dalla menopausa in sè dipende da una serie di fattori molteplici (presenza di fattori di rischio cardiovascolare, picco di massa ossea raggiunta, fumo, attività fisica ecc.).

Ressa:
Riguardo alle ripercussioni psichiche della menopausa, ho notato nell’arco dei 25 anni di professione un cambiamento netto, all’inizio prevaleva un senso di scoraggiamento per “la vecchiaia” che avanza, oggi prevale il “meno male che questa scocciatura delle mestruazioni è finita”.Rossi:
La donna consulta il medico spesso per avere un parere o chiarire dei dubbi dopo una prescrizione ginecologica di terapia ormonale sostitutiva (oggi per la verità questa evenienza è sempre meno frequente); altre volte chiede direttamente dei farmaci per alleviare i disturbi che la menopausa le procura; infine può mostrarsi preoccupata in quel periodo più o meno lungo di irregolarità mestruali che precedono la cessazione dei flussi vera e propria oppure chiede informazioni circa le conseguenze a carico dell'osso e del cuore.

Ressa:
Parliamo della diagnosi.

Rossi:
E’ essenzialmente clinica.
In alcuni casi però (menopausa precoce, isterectomia, prolungate alterazioni del ciclo nel periodo pre-menopausale) può essere necessario ricorrere a dosaggi ormonali: valori di FSH ed LH > 40 UI/L controllati più volte, orientano verso un esaurimento della funzione ovarica.

Ressa:
E’ assurdo farli eseguire dopo poco tempo dalla possibile cessazione definitiva delle mestruazioni, è meglio aspettare qualche mese.
Parliamo della terapia ormonale sostitutiva e dello “schiaffone” che abbiamo preso negli ultimi anni, dopo i risultati sfavorevoli degli studi clinici.Rossi:
La terapia ormonale sostitutiva (TOS) veniva largamente prescritta sulla base dei risultati del cosiddetto studio delle infermiere [2], uno studio osservazionale che suggeriva una riduzione del rischio cardiovascolare nelle donne in trattamento con TOS del 50% circa. Trattandosi di uno studio osservazionale qualche cassandra aveva fatto notare che i risultati potevano essere viziati da bias di selezione, ma in generale questi dubbi non venivano presi molto sul serio.Tuttavia recentemente la pubblicazione di due studi randomizzati e controllati ha permesso di chiarire quali siano i benefici e i rischi della TOS. Il primo, detto studio HERS [3,4], dimostrò che la TOS, in donne affette da cardiopatia ischemica, non comportava nessun beneficio sugli eventi cardiovascolari.
Il secondo, noto come studio WHI [5],dimostrò che, in donne sane, la TOS comporta più rischi che benefici: ad una riduzione del rischio di fratture osteoporotiche e di cancro del colon corrisponde un aumento di infarti, tromboembolismo venoso, ictus e cancro mammario.
Lo studio venne interrotto anticipatamente perché il bilancio degli eventi avversi era superiore ai benefici: ogni 10.000 donne per anno di terapia la TOS produceva 19 eventi avversi in più. Successivamente venne interrotto anche il braccio dello studio in cui si usavano solo estrogeni nelle donne isterectomizzate per un aumento del rischio di ictus nel braccio in trattamento attivo[6].
Numerose analisi successive dello studio WHI, che non è il caso di citare in dettaglio, hanno poi confermato questi risultati.

Ressa:
Un bagno di umiltà in un campo in cui c’erano tutte le premesse razionali per prolungare artificialmente un periodo della vita della donna in cui sono scarsi o addirittura assenti le patologie cardiovascolari.
Evidentemente c’e un OROLOGIO BIOLOGICO le cui lancette non si fanno spostare in avanti dall’uomo. Qualche collega, però, non si arrende ancora.Rossi:

Naturalmente non sono mancate le obiezioni allo studio. Si fece notare per esempio che le donne arruolate nel WHI erano notevolmente più anziane in media di quelle a cui in Europa si prescrive la TOS. In realtà l'analisi per sottogruppi dimostra che non c'erano differenze negli esiti per quanto riguarda l'età delle donne.
Un'altra obiezione fu che di solito la TOS viene prescritta per periodi più brevi e non per tutti gli anni di durata del WHI. Anche questa obiezione non ha ragion d'essere perché l'aumento degli effetti avversi cominciava a farsi evidente già dopo il primo anno di terapia.
Infine si fece notare che nello studio erano usati estrogeni equini coniugati mentre da noi si adoperano formulazioni diverse, di solito per via transdermica.
Tuttavia non esiste nessuno studio che abbia dimostrato la sicurezza di questi preparati mentre dal Million Women Study [7], uno studio osservazionale su più di un milione di donne, risulta che qualsiasi tipo di preparato estrogenico (per os o per via transdermica) e il tibolone aumentano il rischio di cancro mammario, seppur con percentuali di rischio diverse.
Quindi, se non altro come criterio prudenziale e fino a prova contraria, sarà bene considerare del tutto equivalenti le varie formulazioni di terapia ormonale sostitutiva proposte per la menopausa.

Ressa:
Ma cosa dicono le Linee Guida?

Rossi:
Alla luce di queste evidenze la U.S. Preventive Servives Task Force [8] ha preso posizione sostenendo che la TOS non deve essere prescritta allo scopo di prevenire patologie croniche come la cardiopatia ischemica e la demenza. Anche per la prevenzione dell'osteoporosi è preferibile rivolgersi ad altre opzioni perché i rischi superano i benefici.Ressa:
E le altre Società Scientifiche?

Rossi:
Nel documento della USPSTF viene riportata anche la posizione di altre Società Scientifiche [8]:
l'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'American Heart Association, la North American Menopause Society, e la Canadian Task Force on Preventive Health Care hanno assunto la stessa posizione e sconsigliano l'uso della TOS per la prevenzione di patologie croniche.
Anche Società Italiane, sia specialistiche che della Medicina Generale, hanno elaborato dei documenti di consenso sulla terapia ormonale sostitutiva, anche se in parte divergenti su alcuni aspetti.

Ressa:
Qual è quindi attualmente il ruolo della TOS?

Rossi:
La sua efficacia sui sintomi della menopausa è buona e quindi l'uso può essere previsto per periodi brevi a scopo sintomatico [20]. E' opportuno limitare l'uso a non più di alcuni mesi e al dosaggio più basso possibile. Le donne che già sono in trattamento da anni vanno informate sui rischi e va fatto ogni tentativo per cercare di sospendere la TOS (in modo graduale, passando dapprima a dosaggi più bassi).
Un'altra indicazione ragionevole della TOS può essere la menopausa precoce. In questi casi non ci sono dati di letteratura ma è probabile sia utile protrarre la somministrazione fino all'età naturale della menopausa (attorno ai 50 anni).
La terapia ormonale prevede l'uso di estrogeni con un progestinico associato a partire dal 12°-14° giorno per minimizzare il rischio di cancro endometriale; nelle donne isterectomizzate ovviamente si usa il solo estrogeno.Ovviamente vanno considerate le controindicazioni alla TOS. Riporto le principali, individuate dalla Prima Conferenza Nazionale di Consenso in Scienze Ginecologiche e Ostetriche del 1996: cancro mammario o endometriale, storia di tromboembolismo venoso o di flebiti ricorrenti, endometriosi, grave ipertensione, colelitiasi, fibromatosi uterina (fibromi multipli o fibroma singolo > 5 cm), otosclerosi, lupus eritematoso sistemico.

Ressa:
Altre terapie per i disturbi della menopausa ?

Rossi:
Il tibolone possiede sia un'attività estrogenica che progestinica e quindi non richiede l'aggiunta di progestinico nelle donne con utero. Ha dimostrato un'efficacia simile alla TOS nel ridurre i sintomi menopausali, ma non si sa se sia in grado di ridurre il rischio di fratture. Può provocare spotting vaginale, edema, nausea. Non ci sono dati certi sulla sicurezza a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda il rischio tromboembolico e di cancro mammario [13].
Per trattare i disturbi della menopausa vengono proposte anche terapie a base di fitoestrogeni. I dati sono contrastanti [11]. Alcune analisi mostrano una certa efficacia sulle vampate di calore dei cibi contenenti fitoestrogeni e degli estratti di Black cososh, un'erba tipica del Nord-America conosciuta anche col nome di Cimicifuga Racemosa, che contiene fitoestrogeni[14].Tuttavia la mancanza di dati a lungo termine sulla sicurezza di questi preparati raccomanda cautela [9].
Uno studio recente [22] nega comunque l'efficacia degli erboderivati sui sintomi della menopausa. Da ricordare poi che la cimicifuga racemosa è stata ritirata dal commercio nel 2006 per tossicità epatica [21] e poi riammessa in commercio nel febbraio 2007 con l'avvertenza di consultare il medico prima dell'uso.
Una certa efficacia contro le vampate è stata dimostrata anche dalla paroxetina [10]. Un altro studio però non è riuscito a dimostrare la superiorità degli SSRI sul placebo nel ridurre le vampate menopausali [15].
Si può tentare anche con la clonidina, per esempio se la donna è ipertesa. In uno studio quest'ultima molecola si è dimostrata efficace nelle donne mastectomizzate in menopausa con vampate da tamoxifene [12]. Nell'uso di questi farmaci bisogna ovviamente tener conto dei possibili effetti collaterali e non so se i benefici siano superiori.
Non poteva mancare ovviamente l'agopuntura che però non sembra superiore all'agopuntura simulata e comunque inferiore alla terapia ormonale [16].

Per i disturbi locali (secchezza vaginale) esistono preparati topici a base di estrogeni abbastanza efficaci.Ressa:
Conclusioni per il clinico pratico?

Rossi:
Di solito la donna interpella il proprio medico di famiglia all'avvicinarsi di quello che viene definito "periodo critico", manifestando soprattutto preoccupazioni su ciò che le potrà succedere
e su quali saranno le conseguenze della cessazione dei flussi mestruali. Non di rado le preoccupazioni derivano dalla lettura di giornali o riviste dedicate alla salute che enfatizzano i rischi cardiovascolari e soprattutto quelli legati all'osteoporosi. Altre volte la donna si rivolge al medico per avere consigli circa esami o terapie prescritti dallo specialista ginecologo.

Ressa:
Purtroppo anche per la menopausa vale la medicalizzazione esasperata che ha invaso praticamente tutti gli aspetti della nostra vita...

Rossi:
La prima cosa da fare è ascoltare la paziente e cercare di comprendere i suoi timori. Forse è meglio evitare la solita frase che "la menopausa non è una malattia" perché la donna probabilmente non capirebbe, soprattutto se ha sintomi o se è stata influenzata da amiche o da letture circa i "pericoli" di questa fase della vita. Un atteggiamento di chiusura potrebbe portare ad una interruzione del rapporto con la paziente che può ritenersi non presa sul serio.

Ressa:
Allora cosa conviene fare?Rossi:
Secondo me è più utile informare correttamente su quello che sta succedendo chiedendo se la paziente prova sintomi molto disturbanti. In questi casi la prescrizione della TOS per alcuni mesi può avere un senso ed essere fatta senza preoccupazioni perché non comporta rischi particolari.

Ressa:
Credo sia opportuno anche dire che il rischio cardiovascolare e osteoporotico si possono combattere in maniera molto efficace con l'adozione di un corretto stile di vita (dieta sana, movimento fisico, esposizione al sole, adeguato introito di calcio e vitamina D, abolizione del fumo), demedicalizzando una fase della vita che molte donne vivono con inutile allarmismo e apprensione [13].

Rossi:
La penso esattamente alla stessa maniera. Riguardo al problema osteoporosi bisognerà dire chiaramente che il vero rischio è comunque lontano nel tempo perché le fratture osteoporotiche hanno la loro massima incidenza dopo i 70-75 anni e che se si renderà necessario un trattamento non mancano terapie efficaci alternative agli ormoni (a tal proposito si rimanda al capitolo sull'osteoporosi). Cercare di vivere questa fase di transizione in modo sereno, senza sottovalutare i disturbi e le conseguenze, ma nello stesso tempo senza medicalizzare esageratamente aspetti per molti versi "normali", è sicuramente la via maestra da seguire: la pasticca magica dell'eterna giovinezza è una sirena ammaliatrice che può rivelarsi più pericolosa che utile.Ressa:
Parlavi prima di uno studio con soli estrogeni in donne in post-menopausa isterectomizzate, o sbaglio?

Rossi:
Si, ne ho accennato sopra. Si tratta dell'altro braccio del WHI, su oltre 10.000 donne trattate per circa 7 anni. I risultati, anticipati nel 2004 e successivamente confermati in vari report [6,17,18,19] evidenziano che gli estrogeni da soli in donne in post-menopausa senza utero non riducono il rischio di cardiopatia ischemica, aumentano in modo significativo il rischio di ictus e di trombosi venosa mentre riducono, in maniera significativa, il rischio di fratture femorali e in modo non significativo il rischio di cancro mammario mentre c'è un effetto neutro sul rischio oncologico in genere e sulla mortalità totale. Gli autori avevano calcolato che per 10.000 donne trattate per un anno con soli estrogeni si avebbe un eccesso di 12 stroke e una riduzione di 6 fratture di femore.

Ressa:
Però, risulta una riduzione dei tumori mammari.

Rossi:
Si, ma si tratta di un dato che richiede conferme ulteriori, tanto più che non è statisticamente significativo e che è in controtendenza rispetto agli altri [5,7].
E' chiaro che la decisione se somministrare o meno soli estrogeni alle donne senza utero in post-menopausa deve basarsi sulla valutazione globale degli effetti del trattamento sulla salute: anche se non sembra vi sia un aumento del rischio di cancro mammario (e una possibile riduzione richiede altre conferme) i benefici sui sintomi e sulle fratture debbono essere confrontati con i rischi cardiovascolari, specialmente di aumento di trombosi venose e di ictus.BIBLIOGRAFIA

1. Lock M. Lancet 1991; 337:1270
2. Nurses' Health Study. N Engl J Med 1991; 325:756
3. Studio HERS: JAMA 1998; 280:605
4. Studio HERS II. JAMA 2002; 288:49:57
5. Studio WHI. JAMA 2002;288:321
6. The Women's Health Initiative Steering Committee.JAMA 2004; 291:1701
7. The Million Women Study. Lancet 2003; 362:419
8. USPSTF. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations

from the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2005 May 17; 142:855-860
9. Ann Intern Med. 2002;137:805
10.JAMA. 2003; 289:2827
11.JAMA. 2004; 292:65
12.Ann Intern Med 2000;132:788-793
13.National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. Ann Intern Med 2005 Jun 21; 142:1003-1013
14. Obstet Gynecol 2005;105:1074-1083
15.Suvanto-Luukkonen E, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. Menopause January-February 2005;12:18-26.
16.Y Wyon et al. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Climacteric 2004 7: 153-164.
17. Hsia J et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. The Women's Health Initiative . Arch Intern Med. 2006 Feb 13;166:357-365.
18. Curb JD et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without uterus. Arch Intern Med. 2006;166:772-80
19.Stefanick ML et al. for the WHI Investigators. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy. JAMA. 2006 Apr 12; 295:1647-1657
20.Grady D. Management of Menopausal Symptoms. N Engl J Med 2006 Nov 30; 355: 2338-2347
21. Focus. Bollettino di farmacovigilanza. N. 46. In:http://www.farmacovigilanza.org/
22. Newton KM et al. Treatment of Vasomotor Symptoms of Menopause with Black Cohosh, Multibotanicals, Soy, Hormone Therapy, or Placebo. A Randomized Trial. Ann Intern Med 2006 Dec 19; 145:869-879.