

IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI DELLA MENOPAUSA: I SUGGERIMENTI DELLA *ENDOCRINE SOCIETY*

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'*Endocrine Society* ha recentemente pubblicato le nuove linee guida per la gestione e il trattamento dei sintomi della menopausa (1). L'**obiettivo principale** della *task force* è stato cercare di rispondere, attraverso l'analisi delle varie metanalisi e studi randomizzati e controllati (RCT), ai principali quesiti che ancora accompagnano i possibili rischi della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa.

Il **primo quesito** è stato quello del rischio di trombosi venosa e arteriosa derivante dall'uso della terapia con estrogeni per via **transdermica vs orale**. I dati ottenuti da 15 studi osservazionali hanno suggerito come **la terapia orale correli con un aumentato rischio di trombosi venosa profonda e ictus**, ma non di infarto del miocardio (2).

Il **secondo quesito** è stato quello sulla possibile **relazione tra TOS e mortalità**. I dati provenienti da 43 RCT non hanno dimostrato **nessuna associazione** tra TOS e mortalità per qualsiasi causa, indipendentemente dal tipo di ormone utilizzato, presenza di pre-esistente malattia cardiaca o durata del *follow-up* (3). I dati derivati dalle metanalisi e dagli RCT hanno suggerito inoltre che **quando la TOS veniva intrapresa a un'età media < 60 anni e a meno di 10 anni dall'inizio della menopausa** si osservava una **riduzione della mortalità**.

Il **terzo quesito** è stato rivolto al confronto tra la terapia con progesterone naturale vs progestinici di sintesi e rischio di carcinoma della mammella. Studi osservazionali hanno suggerito che **la terapia con progesterone naturale sembra associarsi a un minore rischio di cancro alla mammella rispetto ai progestinici di sintesi**, ma i dati sono ancora insufficienti per trarre una conclusione definitiva.

Interessante è la domanda che gli autori si pongono sulla **ricerca futura** mirata a scoprire le vere cause che stanno all'origine dei sintomi della menopausa, con lo scopo di riuscire a ottenere maggiori informazioni per identificare terapie sempre più efficaci e sicure. Ci sono, infatti, ancora numerose lacune sulle conoscenze circa le cause delle vampate di calore o la correlazione nella fase post-menopausale tra sintomi vasomotori e malattie cardio-vascolari nelle donne più anziane rispetto a quelle più giovani. Lacune inoltre esistono ancora sulle relazioni tra menopausa e disturbi legati al sonno o al tono dell'umore, che possono avere, come sappiamo, importanti ripercussioni sociali ed economiche nelle donne in questa fase della vita. Proprio per le incertezze riguardanti le vere cause neuroendocrine all'origine dei sintomi vasomotori, è ancora in divenire lo sviluppo di terapie mirate.

Uno degli aspetti importanti è rappresentato dalla **gestione della transizione menopausale**, che resta ancora un territorio inesplorato. Nonostante lo *SWAN (Study of Women's Health Across the Nation)* e il *Melbourne Women's Midlife Health Project* siano stati in grado di fornirci numerosi dati epidemiologici, fisiologici e descrittivi, sui cambiamenti riproduttivi che si verificano durante la transizione menopausale, i dati in nostro possesso riguardano soprattutto le donne più giovani in età riproduttiva. Sono necessari, perciò, ulteriori studi che coinvolgano le donne in età più avanzata, al fine di ottenere sufficienti dati che possano garantire un approccio clinico e terapeutico più sicuro per questa fascia di età.

Numerose altre sono le lacune che dovranno essere colmate da studi clinici sulle origini dei sintomi e sulla terapia delle donne nel periodo che va dalla fase pre-menopausale sino alla post-menopausa. Pressanti domande rimangono, per esempio, sul tema del dosaggio e del tempo di somministrazione della TOS e se trattare anche le donne senza sintomi. Inoltre, insistente è il quesito di come prevenire le malattie croniche legate all'invecchiamento, come le malattie cardio-vascolari, l'osteoporosi o la demenza, e nello stesso tempo controllare i sintomi della menopausa. Da tempo è stato ipotizzato che la TOS sia in grado di ottenere questo obiettivo, anche se manca la prova conclusiva. Persistono inoltre ancora numerosi quesiti per quanto riguarda i rischi della terapia combinata estrogeni + progesterone rispetto all'insorgenza del cancro della mammella.



Agostino Paoletta (scandiffo@libero.it)
Endocrinologia U.L.S.S. 15 "Alta Padovana", Cittadella (PD)

Infine, un'attenzione particolare merita la terapia con le molecole più recenti, come i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM), utilizzati da soli o in associazione con gli estrogeni. Tali farmaci sembrano molto promettenti, ma sono necessari ulteriori studi per chiarirne a pieno il profilo di rischio e beneficio e soprattutto è assolutamente necessario avere maggiori informazioni cliniche sulla tipologia di pazienti da trattare.

Le conclusioni alle quali giunge la *task-force* suggeriscono che **la TOS rappresenta sicuramente il trattamento più efficace per ridurre i sintomi vasomotori e gli altri sintomi della menopausa. I benefici possono superare i rischi per la maggioranza delle donne in post-menopausa sintomatiche se di età < 60 anni o a meno di 10 anni dall'inizio della menopausa.** Sono i clinici che con scienza e coscienza devono decidere quale terapia eventualmente adottare per le donne in menopausa. Tale decisione terapeutica deve essere presa in base alla sintomatologia e alle caratteristiche delle singole pazienti, tenendo conto anche delle loro preferenze (terapia tagliata su misura) dopo ampia informazione su rischi e benefici della terapia che potrebbero iniziare. **Prima del trattamento** con la TOS, infatti, le donne in menopausa devono essere **valutate per gli eventuali fattori di rischio**, che coinvolgono soprattutto gli aspetti cardio-vascolari e il cancro della mammella, consigliando la terapia più appropriata. Attualmente **la TOS non è consigliata per prevenire coronaropatia o demenza.**

Viene affrontato il tema scottante delle **terapie alternative**. Per le donne che presentano sintomi vasomotori ma che non desiderano o non possono utilizzare la TOS, sono disponibili altre opzioni terapeutiche, come il *coho*sh nero, gli omega-3, il trifoglio rosso, la vitamina E, l'agopuntura o l'ipnosi, anche se mancano ancora prove sufficienti sulla loro reale efficacia. Un'attenzione particolare merita l'eventuale uso in menopausa dei **fito-estrogeni**, che sono composti steroidei con proprietà estrogeniche e anti-estrogeniche. Si consiglia cautela nell'utilizzo di tali agenti perché alcuni di questi, se consumati come integratori, possono esercitare soprattutto effetti estrogenici. Una particolare attenzione deve essere rivolta a quelle donne con pregresso cancro della mammella, anche se i dati a disposizione sull'utilizzo della soia nella dieta non dimostrerebbero influenze negative sulla prognosi del cancro mammario.

Interessante è la possibilità di utilizzare, per le donne che non possono o non vogliono assumere la TOS, i farmaci **anti-depressivi**, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina. L'utilizzo di paroxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, citalopram, escitalopram dimostra un'efficacia statisticamente significativa sulle vampate di calore, con una riduzione della frequenza del 25-69% e della gravità del 27-61%; al contrario, non si sono dimostrate altrettanto efficaci sertralina e fluoxetina.

Dai dati della linea guida emergono inoltre suggerimenti per il controllo dei **sintomi e i disturbi a livello genito-urinario** in menopausa. Una terapia efficace può essere rappresentata da basse dosi di estrogeni utilizzati a livello vaginale e ospemifene, un SERM, da non utilizzare però nelle donne con pregresso cancro mammario. Per le donne che non vogliono assumere la terapia ormonale, sono disponibili, inoltre, idratanti vaginali e lubrificanti.

Infine, tutte le donne in post-menopausa dovrebbero abbracciare adeguate misure per migliorare il loro **stile di vita**, che ogni clinico dovrebbe suggerire a una donna che si reca nel suo ambulatorio alla ricerca di suggerimenti per la cura dei sintomi della menopausa: evitare il fumo e praticare una regolare attività fisica, ma soprattutto ridurre o evitare il consumo di alcool e cibi piccanti, ridurre lo stress e il sovrappeso, considerati tutti fattori di rischio per l'insorgenza delle vampate di calore.

Bibliografia

1. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [2015, doi.org/10.1210/jc.2015-2236](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236).
2. Mohammed K, Benkhadra K, et al. Oral vs. transdermal estrogen and the risk of venous and arterial thrombotic events: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab (to be submitted).
3. Benkhadra KM, Nofal AA, Carranza Leon BG, et al. Menopausal hormonal therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab (to be submitted).
4. Castello R & Paoletta A. Terapia della menopausa. [Endowiki](#).