

1. Quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute?

La menopausa è una delle tappe evolutive nella vita della donna, che talora può presentarsi in forma critica creando malessere.

I problemi per i quali è dimostrato un rapporto causale con la menopausa sono:

- **sintomi vasomotori (sudorazione, vampate di calore);**
- **disturbi vaginali legati a secchezza delle mucose;**
- **disturbi del sonno.**

I sintomi vasomotori e i disturbi del sonno sono generalmente temporanei e di intensità variabile, ma in alcuni casi tali da influenzare negativamente la qualità della vita della donna.

Altri problemi frequentemente associati alla menopausa (quali ad esempio irritabilità, depressione, dolori osteoarticolari, aumento di peso) non hanno con essa un sicuro nesso causale, ma sono ugualmente meritevoli di attenzione.

2. Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo?

La TOS va riservata alle donne con menopausa precoce, che va considerata un quadro patologico, e a quelle che lamentano sintomi vasomotori e disturbi del sonno percepiti come importanti e persistenti, mentre la secchezza vaginale e il dolore nei rapporti sessuali (dispareunia) non sono di per sé indicazione ad una TOS per via sistemica e dovrebbero essere trattati con preparati topici che risultano generalmente efficaci.

Il caso delle donne che, pur non avendo disturbi importanti hanno però un vissuto negativo della menopausa e perciò desiderano fare uso della TOS, non può essere oggetto di una raccomandazione generalizzabile, ma va valutato nel rapporto con il medico curante.

Le donne devono essere preliminarmente ben informate della transitorietà (salvo la secchezza vaginale) e benignità dei sintomi, dei benefici e potenziali rischi della terapia ormonale, della frequente ricomparsa dei sintomi alla sospensione del trattamento e delle alternative terapeutiche non ormonali che potrebbero ridurre i disturbi, per permettere una decisione pienamente consapevole.

Alle donne devono essere fornite informazioni relative agli stili di vita opportuni e alle terapie non

farmacologiche disponibili. Non vi sono dati di letteratura circa la durata ottimale del trattamento per il controllo dei sintomi. Si raccomanda di attenersi alle linee guida, che suggeriscono tempi di utilizzo più brevi possibili (pur senza quantificarli) e dosi minime efficaci.

La TOS, sulla base degli studi attualmente disponibili, **non è consigliabile a scopo preventivo per uno sfavorevole rapporto fra benefici e rischi** in quanto:

- comporta un rischio specifico di **tumore alla mammella** correlato alla durata e probabilmente al tipo di trattamento estroprogestinico utilizzato;
- in ambito cardiovascolare non vi sono prove di efficacia preventiva derivanti da studi randomizzati riguardo l'infarto, mentre è provata una **umentata incidenza di ictus e di episodi tromboembolici** venosi, indipendentemente dall'età;
- per quanto riguarda le fratture osteoporotiche, **non è di norma consigliabile un trattamento preventivo** anticipato anche di decenni rispetto all'età in cui le fratture diventano più frequenti;
- in ambito neurologico **non vi sono prove di efficacia preventiva rispetto alle demenze** e ai deterioramenti cognitivi.

Per quanto riguarda la scelta delle associazioni di trattamento si può tenere conto dei dati relativi alla minore incidenza di tumore al seno con progestinici naturali.

3. Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggiore informazione?

È opportuno che le donne siano informate sulla temporaneità e benignità dei sintomi, sulla possibilità sia di trattarli con la TOS, sia di affrontarli con alternative non farmacologiche.

La menopausa va colta come occasione per proporre cambiamenti salutari e non medicalizzanti dello stile di vita, che comportano benefici al di là degli effetti sui sintomi della menopausa. Vanno raccomandati:

- **l'attività fisica**, che riduce il rischio di osteoporosi, il rischio cardiovascolare, il peso, l'incontinenza urinaria, i sintomi vasomotori;
- **una dieta appropriata**, che riduce il rischio di osteoporosi, il rischio cardiovascolare, il peso e i sintomi vasomotori.

La scelta di trattamenti non farmacologici deve essere sostenuta da programmi di formazione e counselling adeguati.

Terapia ormonale sostitutiva con combinazioni estro-progestiniche

Nonostante venga usata da molti anni, la Terapia Ormonale Sostitutiva in postmenopausa (HRT o TOS) presenta ancora dei lati non chiariti, soprattutto per quanto riguarda il rapporto rischi/benefici. Per valutare meglio tale aspetto, è stato iniziato lo studio WHI (*Women's Health Initiative*) che ha preso in considerazione 16608 donne in postmenopausa, cui sono stati somministrati estrogeni coniugati equini (Premarin 0,625 mg/die) più medrossiprogesterone (Farlutal o Provera 2,5 mg/die) oppure placebo (sostanza priva di attività farmacologica per confronto). La ricerca prevedeva una durata di 8,5 anni. Gli esiti considerati erano cardiopatie fatali e non, mentre il risultato negativo principale era il cancro mammario. È stato anche inventato un indice globale, per tener conto di entrambi questi risultati più lo stroke, l'embolia polmonare, il cancro endometriale, il cancro del colon-retto, la frattura dell'anca e la morte da altre cause.

Alla fine di maggio 2002 lo studio è stato interrotto a causa dei risultati negativi ottenuti nel gruppo di donne trattato con TOS. Il rischio di andare in contro ad alcune malattie è il seguente: cardiopatia 1,29 (1,02-1,63); cancro mammario 1,26 (1,00-1,59); stroke 1,41 (1,07-1,85); embolia polmonare 2,13 (1,39-3,25); cancro del colon-retto 0,63 (0,43-0,92); cancro dell'endometrio 0,83 (0,47-1,47); frattura dell'anca 0,66 (0,45-0,98).

In pratica ogni 10.000 donne trattate ogni anno con TOS si sono verificati 7 eventi cardiovascolari in più, 8 stroke in più, 8 embolie polmonari in più, 8 cancri mammari invasivi in più, 6 cancri del colon-retto in meno, 5 fratture di anca in meno.

In seguito alla pubblicazione di questo studio il Ministero della Salute ha predisposto una nota informativa per richiamare l'attenzione degli operatori sanitari e sottolineare l'importanza di un attento controllo, nell'ambito della prescrizione di terapie preventive, di tutti quei fattori che possono esporre i pazienti ad un maggior rischio di reazioni avverse.

Si raccomanda che la prescrizione e l'utilizzo di questi prodotti avvenga nel rispetto delle indicazioni terapeutiche e delle modalità d'uso autorizzate. I risultati dello studio confermano quanto già precedentemente riportato in diversi studi osservazionali che hanno associato l'uso di questa

terapia con un aumento del rischio di cancro al seno e di tromboembolismo venoso.

Nonostante il rischio assoluto osservato non sia elevato, rimane confermato che

- **L'utilizzo di questa terapia non può considerarsi utile nella prevenzione di patologie cardio-coronariche, ma anzi sembrerebbe esporre - anche se in modo molto limitato - ad un maggiore rischio di queste stesse patologie;**
- **Combinazioni estro-progestiniche è indicata solo nel trattamento dei sintomi da menopausa e nella prevenzione dell'osteoporosi;**
- **L'inizio di una TOS dovrebbe basarsi su un'attenta valutazione individuale dei rischi e benefici per ogni donna;**
- **I risultati del recente studio sopra citato non richiedono un immediata modifica del trattamento delle donne tuttora sottoposte a TOS. Tuttavia, le donne con questo tipo di terapia dovrebbero essere sottoposte regolarmente a controllo medico, in modo particolare nei casi di terapia a lungo termine;**
- **Per queste ultime donne è consigliabile incoraggiare controlli mammografici e screening cervicale appropriato alla loro età'.**

I risultati di questo studio confermano quelli di precedenti ricerche e portano quindi a **raccomandare di NON prescrivere** la combinazione estro-progestinica a donne sane in post-menopausa **a scopo preventivo per le patologie cardiovascolari** e si applicano in particolar modo ai dosaggi giornalieri di 0,625 mg di estrogeni coniugati più 2,5 mg di medrossiprogesterone acetato.

Le indicazioni terapeutiche ufficiali, inserite nel foglietto illustrativo dei farmaci usati per la T.O.S., sono:

- sintomi vasomotori da moderati a gravi associati a carenza di estrogeni;**
- prevenzione e trattamento dell'osteoporosi associata a deficienza estrogenica;**
- vaginite e uretrite atrofica.**