

17

**Sintesi pratica
delle strategie disponibili**

17.1 Sintesi pratica delle strategie disponibili

L'incontro tra medico e donna in menopausa può rappresentare una grande opportunità: quella di iniziare un percorso diagnostico, preventivo e terapeutico, che articolandosi per circa 3 decenni, deve prevedere indagini e rimedi diversi, anche in funzione delle differenze individuali in termini di patologie e di bisogni.

Nelle nuove età sarà fondamentale considerare prioritariamente i rischi maggiori e più frequentemente ricorrenti (cardiovascolare, oncologico e fratturativo), effettuando una valutazione clinica la più completa possibile, e considerando i sintomi ed i timori (a volte i sintomi climaterici, urinari, altre volte le paure di incorrere in una frattura da osteoporosi o in un tumore) che hanno spinto la donna alla visita.

Negli anni '90, prima dei trial clinici randomizzati sull'HRT (HERS, WHI, etc. vedi capitolo 2), quando gli studi disponibili sembravano indicare che l'HRT non solo era capace di migliorare la qualità di vita attraverso la riduzione dei sintomi climaterici ma soprattutto rappresentava una valida misura di prevenzione nei confronti dell'osteoporosi e delle malattie cardiovascolari, si tendeva a prescrivere la terapia ormonale praticamente ad ogni donna, anche se asintomatica.

Oggi, il non essere riusciti a provare, con l'HERS e con il WHI, una riduzione degli eventi cardiovascolari, contemporaneamente ad una più precisa quantificazione dei rischi in altri distretti, ha condizionato profondamente l'uso dell'HRT riservandolo, alle pazienti con sintomi climaterici. Per la prevenzione delle malattie croniche, nelle donne in postmenopausa, i rischi dell'HRT sembrano, in base alle conoscenze attuali, superare i benefici. Ed hanno riportato l'attenzione sulla necessità di utilizzare i farmaci mirati e di provata efficacia per la prevenzione primaria e secondaria delle diverse patologie.

La nuova realtà appare dunque più composita, con indicazioni, da parte delle Agenzie sanitarie, perentorie, anche se non sempre condivise. Ma anche con sfumature cliniche che impongono di disegnare le strategie terapeutiche a misura di paziente, e di un pieno con-

senso a quanto proposto. Questa necessità di terapie individualizzate pone la necessità, di *definire*, per ogni donna, un preciso profilo di *rischio cardiovascolare, oncologico e fratturativo*. Ciò richiede un esame clinico minuzioso, con anamnesi approfondita (familiarità, precedenti, abitudini di vita etc), rilevazione di semplici parametri clinici (peso, altezza, PA, rapporto vita/fianchi etc), esecuzione di semplici esami di laboratorio e strumentali (lipidi, glicemia, pap test, mammografia, ricerca del sangue occulto nelle feci/colonscopia) e quanto emergerà di specifico per ogni singolo caso (densitometria ossea, etc).

Sicuramente oggi occorre condividere un rinnovato accento sulla utilità di adeguate correzioni dietetico-comportamentali, che da sole possono ridurre il rischio cardiovascolare (aiutare/motivare ad abolire il fumo, ridurre il peso, favorire l'attività fisica, con conseguente modificazione di livelli lipemici e pressori) e gli altri rischi spesso collegati. In questa direzione, è utile rendere ancor più consapevoli le pazienti dei rischi che corrono. Le tabelle di rischio cardiovascolare rendendo evidenti i vantaggi che possono aversi modificando alcuni fattori, possono aiutare nell'assumere comportamenti ed abitudini più salutari. Purtroppo per le persone maggiormente a rischio, per le quali più drastici dovrebbero essere i cambiamenti, le difficoltà risultano spesso insormontabili.

Anche per il rischio oncologico risulta fondamentale il ruolo preventivo ascrivibile alle corrette misure dietetico-comportamentali adottabili nel corso di tutta la vita, ma soprattutto, è prioritario riuscire nella diagnosi precoce. Nei paesi occidentali 1 donna su 10 può sviluppare un cancro della mammella, 1 su 20 un cancro del colon, circa 3 su 100 il cancro dell'endometrio, 1-2 su 100 quello dell'ovaio.

Generalmente, per le donne in menopausa *regolare e recente*, ossia per donne di 48-54 anni, la valutazione dovrà sapere evidenziare i rischi emergenti, e proporre le direttive cliniche più appropriate. Per le donne prive di sintomi da carenza estrogenica, e senza rischi emergenti, la condotta sarà quella di incentivare la conservazione dello stato di benessere, invitando a seguire opportune abitudini di vita, sia per quanto riguarda l'alimentazione, sia per l'attivi-

tà fisica. Per queste donne *l'HRT viene generalmente considerata non vantaggiosa*. Con l'EPT a fronte della riduzione del rischio di fratture, e del cancro del colon, vi sarebbe un aumento del rischio relativo per patologia cardiovascolare (tromboembolia venosa + ictus ed eventi coronarici) e di tumore al seno (WHI 2002).

Il limitare l'indicazione della terapia ormonale soltanto ai casi sintomatici risente da un canto dei risultati WHI, ma anche della carenza di dati provenienti da trial clinici randomizzati circa l'effetto dell'HRT sulle malattie a lungo termine quando iniziata nel periodo perimenopausale. In queste condizioni, potrebbe aversi un bilancio rischio/beneficio diverso da quello emerso nello studio WHI ove l'HRT, è stata somministrata diversi anni dopo la menopausa. Le ricerche future dovranno chiarire eventuali diversi effetti sulle malattie a lungo termine in funzione proprio dell'epoca di inizio e valutare gli effetti di diversi dosaggi e di diverse formulazioni di estrogeni e di progestinici. Inoltre per quanto riguarda la terapia ormonale con soli estrogeni (ET) il rapporto rischio/beneficio potrebbe essere migliore di quello osservato con EPT, poiché nel braccio dello studio WHI condotto nelle pazienti isterectomizzate non è stato evidenziato un aumento del rischio di cancro del seno né di eventi coronarici dopo 6.8 anni di follow-up (WHI 2004). Al momento però è riconosciuto che l'HRT determina un aumento di tumore al seno e non previene le MCV e che per evitare la comparsa di rari, ma descritti, eventi cardiovascolari da HRT non è consigliabile prescriberla in assenza di sintomi da carenza estrogenica. È quindi indispensabile che i rischi e i benefici vengano discussi con ogni paziente prima di iniziare la terapia e prima di rinnovare la prescrizione ai controlli successivi.

Per donne con *sintomi consistenti da privazione estrogenica*, e senza rischi maggiori di tipo oncologico (seno) o cardiovascolare, esiste l'indicazione alla terapia ormonale, con soli estrogeni se si tratta di donne senza utero, e con estrogeni e progestinici se non isterectomizzate. Saranno preferiti i dosaggi bassi, o addirittura bassissimi, iniziando dal basso per aumentare ove necessario. La terapia sarà prescritta per periodi limitati, in modo da verificare, con opportune sospensioni, la necessità di attenuare la sintomatologia negli

anni. Viene consigliato di non superare i 3-5 aa di terapia. Può essere utile ricordare che l'HRT rimane il trattamento più efficace per i sintomi tipici da carenza estrogenica quali sintomi vasomotori, atrofia urogenitale e secchezza vaginale.

Per donne con *sintomi e con rischio cardiovascolare medio-alto* l'HRT può essere prescritta alle dosi minime efficaci e per periodi limitati, ma è necessaria adeguata e documentabile informazione. Le donne con una storia di ictus o TIA (*transient ischemic attack*) non dovrebbero utilizzare l'HRT.

Le donne con *pregresso tumore*, grazie alle diagnosi precoci, ai progressi in campo chirurgico e nel settore delle terapie adiuvanti, sono sempre più numerose e, anche queste, possono risultare molto infastidite dai sintomi climaterici. Nel valutare queste donne può essere utile ricordare che l'HRT non sembra determinare un aumento del rischio di carcinoma della tiroide, di leucemie, linfomi e di melanoma: pertanto può essere utilizzata in pazienti precedentemente affette da tali neoplasie. Analogamente non esistono controindicazioni per il carcinoma del colon, il cui rischio sembra ridotto dall'uso dell'HRT, così come per il carcinoma del polmone il cui rischio non ne è influenzato e forse ridotto nelle fumatrici. Per le donne trattate per meningioma si considera controindicato l'uso dei progestinici.

Il carcinoma della mammella pregresso o in atto è considerato una controindicazione assoluta all'HRT. L'HRT non sembra invece determinare un aumento del rischio di recidiva di tumore dell'endometrio ma vi è carenza di studi clinici sul rischio effettivo di recidiva quindi è necessario dare informazioni adeguate alle pazienti circa i rischi e le alternative dell'HRT. Per il carcinoma dell'ovaio i dati circa gli effetti dell'HRT sono ancora insufficienti.

Per tutte le donne per le quali l'HRT risulta controindicata si può ricorrere, in alternativa, e per alleviare i sintomi vasomotori, agli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina, come la venlafaxina. Poiché questi farmaci, nel loro foglietto illustrativo, non contengono l'indicazione di utilizzo per i sintomi vasomotori, la loro prescrizione a tale scopo va preceduta da adeguata informazione e consenso della paziente.

Un discorso a parte merita l'atteggiamento terapeutico nei confronti dell'apparato osseo. A prescindere dalle tabelle di rischio sappiamo che una donna di 50 anni ha, per gli anni a venire, un rischio di ben il 45% di incorrere in una frattura osteoporotica. Da ciò, in primo luogo, l'importanza di utilizzare lo strumento più adeguato per porre diagnosi di osteoporosi: la densitometria ossea misurata con tecnica DXA a livello femorale. Al momento non sono disponibili evidenze scientifiche che ne giustifichino l'impiego come screening generalizzato, ma, *dopo i 65 anni la prevalenza di osteoporosi e di fratture da fragilità è tale da giustificare la densitometria anche in assenza di fattori di rischio*. L'indagine con ultrasuoni, per i suoi bassi costi, viene raccomandata per uno screening di I livello. Quando i provvedimenti volontaristici e comportamentali non sono sufficienti, la terapia farmacologica può diventare fondamentale. Nell'ambito della buona omeostasi ossea, mancano al momento, dati sufficienti per identificare una soglia di intervento basata solo sui valori densitometrici. Sappiamo che l'utilizzo di farmaci specifici è sicuramente giustificato quando il rischio di frattura a 10 anni supera il 20-30%. Per questi casi vengono considerati come farmaci di prima scelta gli inibitori del riassorbimento osseo, sostanzialmente l'alendronato, e risedronato, ben sperimentati in donne già con ridotta massa ossea. Il raloxifene è considerato di I scelta in donne ad alto rischio di frattura vertebrale per i suoi potenziali vantaggi sul rischio di neoplasia mammaria. Non è indicato nelle donne a rischio di frattura di femore (riduzione non provata per tale frattura) o di tromboembolismo venoso (in generale non è indicato quindi in donne anziane). Il paratormone, farmaco capace di stimolare la neoformazione ossea, riduce drasticamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali ma va riservato ai pazienti a più elevato rischio o non responsivi agli inibitori del riassorbimento osseo. La nota 79, quella che determina la gratuità per i farmaci correlati sopramenzionati, prevede pregresse fratture e/o terapie cortisoniche per più di 3 mesi a dosaggi > di 5mg/die di prednisone o equivalenti.

Ma questi criteri, utili per una razionalizzazione della spesa sanitaria, risultano restrittivi e tardivi per il prevedere un trattamento solo nei casi in cui si sia già verificata una frattura. Gli unici dati di

cui si dispone sul rischio di frattura sono le tabelle svedesi, basate, in quella popolazione, sulla BMD e sull'età. Ma non si dispone di tabelle che tengano conto degli altri fattori di rischio (fumo, peso, rischio di cadute). Manca, a tutt'oggi, un'indicazione chiara per i casi di iniziale osteopenia. In realtà è da considerare che l'HRT è risultata efficace nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore), sia nelle donne a rischio di frattura che in quelle senza osteopenia. Questa caratteristica, potrebbe renderla come la terapia più indicata per la prevenzione della perdita di massa ossea. In realtà per i suoi possibili rischi, al momento, l'HRT è considerata farmaco di I scelta sia per la prevenzione della perdita ossea che delle fratture solo nelle donne con sintomi da carenza estrogenica.

Andando avanti con gli anni ovviamente può aumentare il rischio di patologie specifiche e quindi la necessità di interventi mirati, sul rischio cardiovascolare (statine, antipertensivi, antidiabetici) o fratturativo (alendronato, risedronato, paratormone) soprattutto qualora si fossero già verificati degli eventi (angina, ischemia miocardica o cerebrale, fratture vertebrali etc). Il novero di *donne per le quali ancora persistono i sintomi climaterici dopo i 55 anni* è sensibilmente ridotto: alcune potranno ancora decidere di utilizzare l'HRT se ancora prive di un rischio per MCV e delle controindicazioni più classiche all'uso dell'HRT, avendo cura di utilizzare sempre le dosi minime efficaci e per periodi limitati (riverificando annualmente la presenza dei sintomi e il rischio globale della paziente). Andando avanti con gli anni saranno sempre più frequenti i disturbi urogenitali (dall'atrofia urogenitale all'incontinenza da urgenza e da sforzo) che a seconda dei casi richiederanno terapie riabilitative, o farmacologiche, a volte con l'approdo a correzioni chirurgiche.

Motivare le pazienti a praticare attività fisica e dieta adeguate, a controllare il peso corporeo, ad abolire il fumo, rappresenta un momento fondamentale nella prevenzione delle malattie. Bisogna utilizzare tutti gli strumenti disponibili per riuscire a far comprendere quanto grandi sono i rischi e invalidanti le loro conseguenze e quanto possono essere efficacemente ridotti abolendo o introducendo un dato elemento. Infine bisogna saper indirizzare le pazienti ai

vari specialisti per la diagnosi e/o la cura di problemi specifici che richiedano interventi mirati.

Per la prevenzione delle malattie sistemiche, nelle donne in post-menopausa, i benefici dell'HRT sembrano, in base alle conoscenze attuali, non superare i rischi. L'HRT rimane il trattamento più efficace per i sintomi tipici da carenza estrogenica quali sintomi vasomotori e atrofia urogenitale per i quali è specificatamente indicata. Le ricerche future dovranno chiarire eventuali diversi effetti sulle malattie sistemiche in funzione dell'epoca di inizio e valutare gli effetti di diversi dosaggi e di diverse formulazioni di estrogeni e di progestinici.

Stampa: Tipografia F. Marchesini - Roma
Settembre 2005

