

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della menopausa

Antonino Cartabellotta^{1*}, Antonio Simone Laganà², Michele Corradini Zini³, Onofrio Triolo⁴

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia, Università di Messina, ³Medico, Dipartimento di Medicina interna, Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia, ⁴Direttore U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia, Università di Messina

L'età media della menopausa nel Regno Unito è 51 anni, anche se l'1% delle donne va incontro ad insufficienza ovarica prematura (menopausa prima dei 40 anni). 8 donne su 10 soffrono di sintomi perimenopausali, tra cui i più comuni sono vampate di calore e sudorazioni notturne che persistono per circa 4 anni¹, influenzando la qualità di vita anche in maniera rilevante². Nel Regno Unito c'è una grande variabilità nell'offerta di servizi e d'informazioni per le donne in menopausa³ e l'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) è stata oggetto di accesi dibattiti^{4,5}.

Questo articolo sintetizza le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sulla diagnosi e il trattamento della menopausa⁶. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Assistenza individualizzata

- Adottare un approccio individualizzato a tutti i livelli di diagnosi, indagini e terapia della menopausa. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

2. Diagnosi

- Porre diagnosi di menopausa nelle donne sane di età >45 anni che:
 - presentano amenorrea da almeno 12 mesi e non stanno utilizzando contraccettivi ormonali, oppure
 - sono isterectomizzate e presentano sintomi menopausali (es. sintomi vasomotori, muscoloscheletrici e urogenitali; alterazioni dell'umore; problematiche della sfera sessuale).

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare il dosaggio dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) per porre diagnosi di menopausa solo nelle donne:

- di età compresa tra 40 e 45 anni con sintomi menopausali (inclusi cambiamenti del ciclo mestruale) o in donne di età < 40 anni in cui si sospetta la menopausa, e

- che non stanno assumendo contraccettivi estrogenici o alte dosi di progestinici.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3. Informazioni e consigli

- Fornire alle donne informazioni che includano:
 - una spiegazione degli stadi della menopausa: perimenopausale e post-menopausale
 - sintomi comuni e diagnosi
 - cambiamenti dello stile di vita e interventi che possono migliorare il benessere della donna e lo stato generale di salute generale: smettere di fumare, consigli sull'esercizio fisico e la dieta, screening per il tumore della mammella e della cervice uterina
 - benefici e rischi dei trattamenti ormonali, non ormonali e non farmacologici per i sintomi della menopausa
 - contraccezione
 - effetti a lungo termine della menopausa, come l'osteoporosi

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi di ricerca qualitativa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Offrire supporto e informazioni sulla menopausa e la fertilità alle donne che stanno verosimilmente per entrare in menopausa a seguito di trattamenti medici o chirurgici. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi di ricerca qualitativa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Citazione. Cartabellotta A, Laganà AS, Corradini Zini M et al. Linee guida per la diagnosi e il trattamento della menopausa. *Evidence* 2016;8(8): e1000149.

Pubblicato 30 agosto 2016

Copyright. © 2016 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

4. Trattamento dei sintomi menopausali a breve termine

4.1. Sintomi vasomotori

• Prescrivere la TOS solo dopo averne discusso benefici e rischi (box) a breve termine (≤ 5 anni) e a lungo termine, offrendo:

- estrogeni e progestinici per le donne con l'utero
- solo estrogeni nelle donne senza l'utero

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da network meta-analysis e analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Non prescrivere routinariamente inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI) o clonidina per il trattamento di prima linea dei soli sintomi vasomotori. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da network meta-analysis e analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Spiegare che vi sono alcune evidenze sull'efficacia di isoflavoni ed estratti di cimicifuga racemosa per migliorare i sintomi vasomotori. In ogni caso, spiegare che:

- le preparazioni variano
- la sicurezza dei diversi preparati è incerta e sono state riportate interazioni con altri farmaci.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da network meta-analysis e analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4.2. Sintomi psicologici

• Considerare la TOS per migliorare il tono dell'umore dovuto alla menopausa. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Considerare la terapia cognitivo-comportamentale (TCC) per migliorare il tono dell'umore o l'ansia dovuti alla menopausa. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata da studi randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Assicurarsi che le donne e i professionisti sanitari siano consapevoli che le evidenze non supportano l'utilizzo di SSRI o SNRI per migliorare il tono dell'umore nelle donne in menopausa⁷. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da studi randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

4.3. Atrofia urogenitale

• Prescrivere estrogeni per via vaginale alle donne con atrofia urogenitale (incluse quelle che assumono TOS sistemica) e continuare il trattamento quanto necessario per alleviare i sintomi. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Spiegare alle donne con secchezza vaginale che le creme idratanti e lubrificanti possono essere utilizzate da sole o in associazione agli estrogeni vaginali. *[Raccomanda-*

Box. Benefici e rischi della TOS iniziata prima dei 65 anni per trattare i sintomi della menopausa*

Benefici

- Miglioramento dei sintomi vasomotori, muscoloscheletrici, depressivi e delle difficoltà sessuali (TOS sistemica)
- Miglioramento dei sintomi urogenitali (TOS topica o sistemica)
- Prevenzione dell'osteoporosi (TOS sistemica). Nelle donne non sottoposte a TOS il rischio assoluto di frattura da osteoporosi è 69/1000 in 3.5 anni; in quelle che utilizzano la TOS il rischio di fratture riguarda 23 donne di meno su 1.000 (IC 95%: da -10 a -33). Questo beneficio si mantiene durante il trattamento e si riduce alla sua interruzione.

Rischi

- Sanguinamento vaginale non previsto: effetto collaterale comune durante i primi 3 mesi. Da segnalare al medico se avviene dopo i primi 3 mesi. *[Raccomandazione basata sull'esperienza ed opinione del GDG]*
- TEV: il rischio assoluto è 12,4/1000 a 5 anni nelle donne non sottoposte a TOS. In quelle che assumono TOS per via orale, 10 (IC 95% da 6 a 14) in più su 1.000 sarebbero a rischio. La TOS per via transdermica non è associata ad un rischio aumentato di TEV.
- Stroke: lieve incremento del rischio in donne che assumono estrogeni per via orale, ma non in quelle che li assumono per via transdermica.
- Carcinoma della mammella: il rischio assoluto è 22,5/1000 a 7,5 anni nelle donne non trattate con TOS. In quelle che assumono estrogeni + progesterone sono a rischio 5 donne in più (IC 95% da -4 a 36) ogni 1.000; in quelle che usano estrogeni da soli sono a rischio 4 donne in meno (IC 95% da -11 a 8) ogni 1000. L'aumento del rischio di carcinoma della mammella durante l'assunzione di estrogeni e progestinici scompare se si interrompe la TOS.

Nessuna variazione del rischio

- Malattia coronarica: nessun aumento del rischio nelle donne trattate con TOS, rispetto a quelle non trattate.

*L'impatto della TOS iniziata dopo i 65 anni non rientra negli scopi della linea guida (cfr tabelle 1-4 della linee guida integrale⁶).

zione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Non prescrivere un monitoraggio routinario dello spessore endometriale durante il trattamento dell'atrofia urogenitale. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

4.4. Preparazioni non regolamentate

• Spiegare alle donne che efficacia e sicurezza dei composti biologicamente identici agli ormoni e non regolamentati sono sconosciute. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

4.5. Rivalutazione della terapia

- Spiegare alle donne non isterectomizzate che un sanguinamento vaginale non previsto durante i primi tre mesi di trattamento con TOS è effetto collaterale frequente, da segnalare alla prima visita di follow-up a tre mesi. Al contrario, se il sanguinamento avviene dopo i primi tre mesi dovrebbe essere segnalato immediatamente⁸. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Spiegare alle donne che ridurre gradualmente o interrompere la TOS non modifica la sintomatologia a lungo termine, ma la riduzione graduale potrebbe limitare la riaccutizzazione dei sintomi a breve termine. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

5. Donne affette da carcinoma della mammella o ad alto rischio (es. portatrici di gene BRCA)^{9,10}

- La TOS è controindicata nelle donne con anamnesi positiva per tumori maligni ormono-sensibili, come il carcinoma della mammella. *[Il GDG non ha revisionato le evidenze sugli effetti della TOS in questo gruppo, perché controindicata]*
- Per il trattamento dei sintomi menopausali in donne con carcinoma della mammella si veda la sezione 1.13 delle linee guida NICE sul tumore maligno della mammella in fase precoce o localmente avanzato⁹ e la sezione 1.7 delle linee guida NICE sul carcinoma familiare della mammella¹⁰.
- Alle donne ad alto rischio per tumore maligno della mammella fornire:
 - informazioni sulle opzioni terapeutiche disponibili (ed eventuali interazioni farmacologiche come quella tra tamoxifene ed erba di San Giovanni)
 - informazioni sulla necessità di evitare i SSRI paroxetina e fluoxetina in caso di trattamento con tamoxifene
 - la valutazione specialistica da parte di un professionista esperto nella gestione della menopausa.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

6. Benefici e rischi a lungo termine della TOS (box)

6.1. Tromboembolismo venoso (TEV)

- Spiegare che la TOS:
 - per via orale aumenta il rischio di TEV.
 - per via transdermica alle dosi terapeutiche standard non aumenta il rischio di TEV.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi randomizzati e osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare la TOS per via transdermica, rispetto a quella per via orale, nelle donne in menopausa ad alto rischio di TEV, incluse quelle con BMI >30.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi randomizzati e osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

6.2. Malattie cardiovascolari

- Spiegare che la TOS:
 - non aumenta il rischio cardiovascolare (CV) se iniziata prima dei 60 anni (l'impatto dell'inizio della TOS dopo i 65 anni esula dagli obiettivi di questa linea guida)
 - non influenza il rischio di morte per malattie CV
 - può essere presa in considerazione per le donne con fattori di rischio CV se adeguatamente gestiti
 - per via orale (ma non per via transdermica) è associata a un lieve aumento del rischio di infarto.

6.3. Diabete di tipo 2

- Spiegare che la TOS (orale o transdermica) non è associata ad un aumento del rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 e non ha effetti avversi sul controllo glicemico. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da uno studio randomizzato, studi osservazionali, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

6.4. Carcinoma della mammella

- Spiegare che:
 - gli estrogeni da soli si associano a un incremento minimo o nullo del rischio di carcinoma della mammella
 - gli estrogeni e i progestinici possono essere associati a un aumento del rischio di carcinoma della mammella
 - l'eventuale aumento del rischio di carcinoma della mammella si verifica solo durante l'assunzione della TOS e rientra al livello basale della popolazione generale al momento dell'interruzione della terapia.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi randomizzati e osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

6.5. Osteoporosi

- Spiegare che:
 - il rischio di fratture da osteoporosi si riduce durante la TOS
 - il beneficio diminuisce dopo l'interruzione del trattamento
 - il beneficio potrebbe continuare più a lungo (dopo la fine del trattamento) nelle donne che hanno assunto TOS per lunghi periodi (>10 anni)

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi randomizzati e osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

6.6. Demenza

- Spiegare che non ci sono evidenze sull'eventuale influenza della TOS sul rischio di demenza. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da uno studio randomizzato, da studi osservazionali, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

7. Insufficienza ovarica prematura

• Tenendo in considerazione l'anamnesi personale (es. precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici) e familiare, porre diagnosi di insufficienza ovarica prematura in donne di età <40 anni sulla base di:

- sintomi menopausali, incluse amenorrea o oligomenorrea;
- aumento dei livelli di FSH in due dosaggi ematici a distanza di sei settimane.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Non dosare routinariamente l'ormone anti-Mülleriano per porre diagnosi di insufficienza ovarica prematura. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Permettere una scelta tra TOS o contraccettivi ormonali combinati se non controindicati (es. in donne con tumore maligno ormono-sensibile) sino all'età della menopausa fisiologica. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa da uno studio randomizzato e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Considerare di indirizzare la donna ad uno specialista esperto, al fine di aiutarla a gestire tutti gli aspetti psicofisici di questa condizione. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

8. Potenziali ostacoli all'implementazione

Circa un milione di donne nel Regno Unito utilizza trattamenti per i sintomi menopausali¹¹. I consigli sulle differenti opzioni terapeutiche e le forme di supporto sono variabili e si basano su studi che in questa linea guida sono stati analizzati determinando una revisione delle raccomandazioni.

9. Raccomandazioni per la ricerca futura

- Nelle donne trattate per carcinoma della mammella, qual è la sicurezza ed efficacia delle alternative alla TOS sistemica come terapia per i sintomi menopausali?
- Nelle donne con precedente diagnosi di carcinoma della mammella, qual è l'impatto della TOS sistemica sul rischio di recidiva, mortalità o aggressività del tumore?
- Qual è la differenza di rischio di carcinoma della mammella in menopausa tra la TOS vs progesterone, progestinici o modulatori selettivi del recettore degli estrogeni?
- Con quali modalità la TOS influenza il rischio di TEV?
- Qual è l'impatto dei dispositivi intrauterini medicati con estradiolo e levonorgestrel sul rischio di carcinoma della mammella e TEV?
- Quali sono gli effetti di un utilizzo precoce della TOS sul rischio di demenza?
- Quali sono le manifestazioni cliniche principali dell'insufficienza ovarica prematura e l'impatto a breve e lungo termine dei più comuni interventi terapeutici?

BIBLIOGRAFIA

1. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531-9.
2. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause* 2011;18:778-85.
3. Lumsden M. The hormone replacement therapy controversy. *BJOG* 2005;112:689-91.
4. Kreiger N, Löwy I, Aronowitz R, et al. Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:740-8.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management of menopause. November 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng23. Ultimo accesso: 30 agosto 2016.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. 2009. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg90. October 2009 (last updated April 2016). Ultimo accesso: 30 agosto 2016.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. June 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng12. 30 agosto 2016.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. February 2009. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg80. Ultimo accesso: 30 agosto 2016.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. June 2013 (last updated August 2015). Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg164. Ultimo accesso: 30 agosto 2016.
10. Health and Social Care Information Centre. Prescription cost analysis—England, 2010. 2011. Disponibile a: www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB02274. Ultimo accesso: 30 agosto 2016.
11. Chiechi LM, Berardesca C, Lobascio A, et al. Postmenopausal users of long-term hormonal replacement therapy: social-cultural features. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26:88-90.