

LA MENOPAUSA



Dott.ssa Anna Maria Caporaletti

Per l'Ordine dei Farmacisti

9 maggio 2016

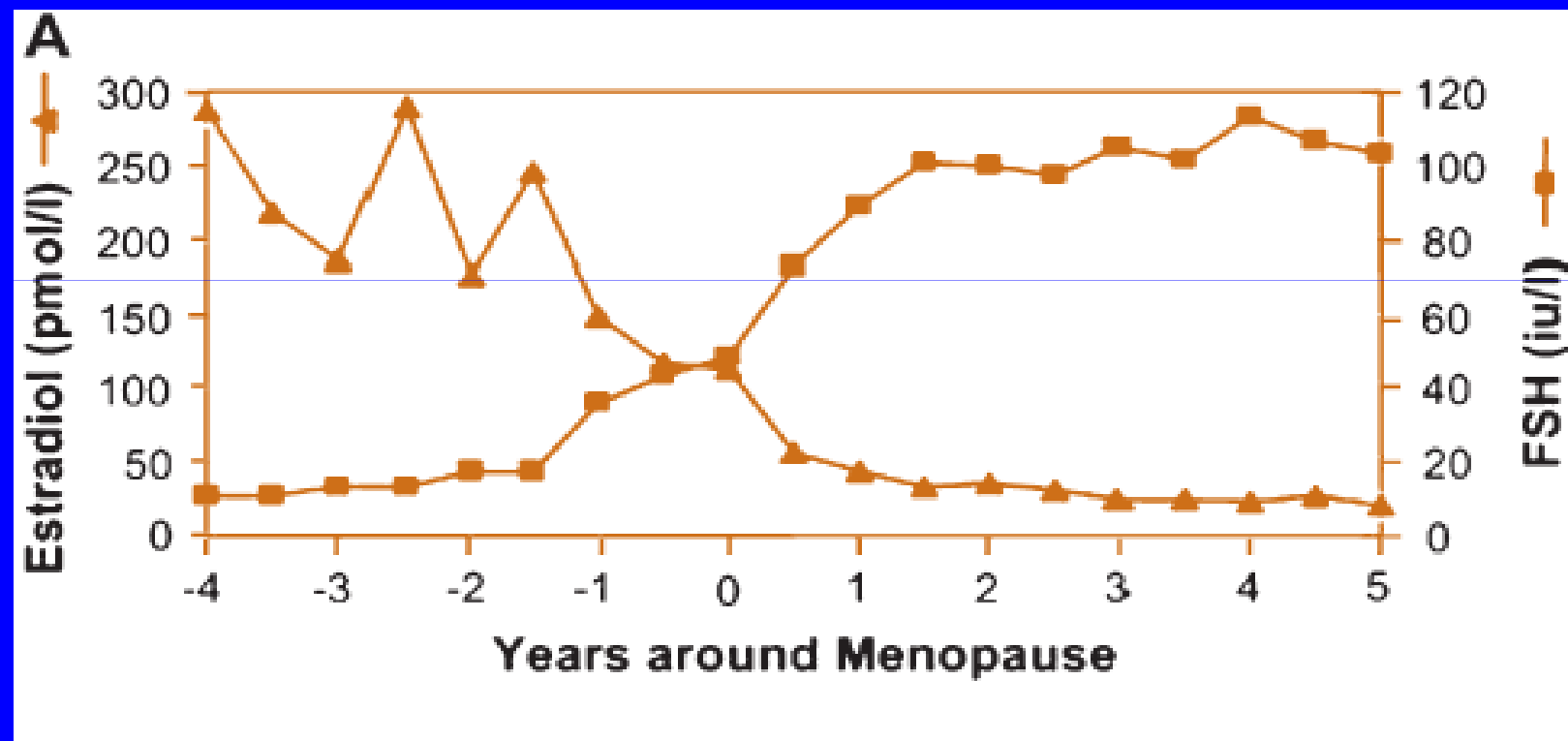
LA MENOPAUSA: definizioni

- Permanente cessazione delle mestruazioni, dovuta alla perdita dell'attività follicolare ovarica (*WHO*)
- L'inizio della menopausa viene stabilito retrospettivamente dopo **12 mesi** di assenza delle mestruazioni
- **La menopausa chirurgica** è secondaria ad isterectomia con o senza ovariectomia

LA MENOPAUSA: definizioni

- L'età media della menopausa è di 51,3 anni
- Il cosiddetto periodo della perimenopausa o climaterio, meglio definito come transizione menopausale, caratterizzato da irregolarità mestruali e talvolta da sintomi menopausali, ha inizio in media a 47,5 anni ed ha una durata media di 3,8 anni
- I primi 5 anni dopo l'ultimo ciclo mestruale costituiscono il periodo più delicato, durante il quale spesso la donna può essere sintomatica

LA MENOPAUSA: fisiologia



LA MENOPAUSA: sintomatologia

1) **Sindrome metabolica:**

- Dislipidemia ($\uparrow$ trigliceridi, $\downarrow$ HDL, $\uparrow$ LDL)
- Insulinoresistenza
- Aumento PA
- Alterazione del metabolismo dell'osso

PRIMO APPROCCIO TERAPEUTICO:

MODIFICAZIONE DEGLI STILI DI VITA

- Smettere di fumare
- Controllo del peso
- Attività fisica: “150 minuti di attività settimanale moderata”

LA MENOPAUSA: sintomatologia

L'attività fisica :

- Riduce le sostanze infiammatorie (↓ flogosi cronica)
- Riduce l'insulinoresistenza
- Migliora l'insonnia e la depressione
- Riduce la PA
- Regola l'assetto lipidico
- Riduce il deficit di vitamina D



LA MENOPAUSA: sintomatologia

2) Sintomi vasomotori:

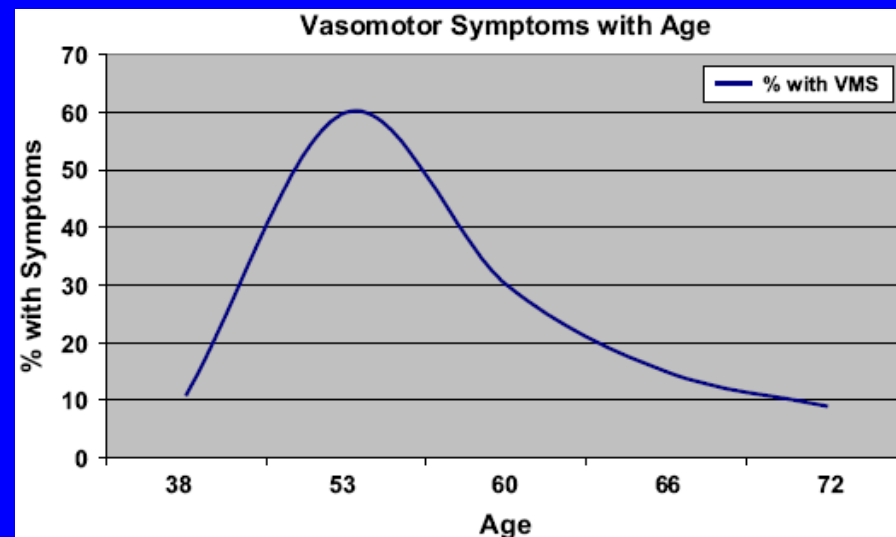
- **La vampata di calore:** una sensazione soggettiva di calore spesso associata a sudorazione, palpitazioni, disagio, della durata di solito di 3-5 minuti
- Il picco di incidenza va dalla tarda fase della transizione menopausale e generalmente si estende ai primi anni della menopausa



LA MENOPAUSA: sintomatologia

2) Sintomi vasomotori:

- **La vampata di calore:** una sensazione soggettiva di calore spesso associata a sudorazione, palpitazioni, discomfort, della durata di solito di 3-5 minuti
- Il picco di incidenza va dalla tarda fase della transizione menopausale e generalmente si estende ai primi anni della menopausa



SINTOMI VASOMOTORI: terapia

- Sostanze fitoterapiche:
 - Fitoestrogeni della soia e del trifoglio rosso: non effetto clinicamente significativo sui sintomi
 - Cimicifuga Racemosa: 40 mg per 2 volte al giorno di estratto secco dal rizoma hanno un'efficacia equiparabile a 25 mcg di estadiolo transdermico



SINTOMI VASOMOTORI: terapia

- Si possono giovare di varie classi di principi attivi (**Clonidina**, **Paroxetina**, **Venlafaxina**). In realtà l'efficacia di tali sostanze pare dipenda largamente dall'effetto placebo e gli effetti collaterali ne limitano l'impiego.
- **La terapia ormonale** è risultata più efficace delle altre, con una riduzione del **75%** della frequenza delle vampate e della severità della sintomatologia.

Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. Am J Med 2005 Dec 19; 118(12 Supplement 2): 74-78

LA MENOPAUSA: sintomatologia

3) Disturbi del sonno:

- Difficoltà a prendere sonno e risvegli notturni
- Frequenti fin dalla fase tardiva della **transizione menopausale**
- Principali cause: **vampate, apnee notturne, urge incontinence, dolori ossei**
- In prima istanza va instaurata una **terapia comportamentale**
- Gli estrogeni sono efficaci (forse in associazione al miglioramento dei sintomi vasomotori)

Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. Maturitas 2005 Feb 14; 50(2): 91-97

DISTURBI DEL SONNO : terapia

- La terapia ormonale è efficace (forse in associazione al miglioramento dei sintomi vasomotori)
- Efficaci anche trattamenti naturali come Cimicifuga Racemosa o melatonina in associazione alla Valeriana



LA MENOPAUSA: sintomatologia

4) Abbassamento del tono dell'umore:

- Il 25% delle donne presenta nel climaterio episodi di abbassamento del tono dell'umore, ma solo il 5% accusa un vero episodio di depressione
- La depressione clinica andrà trattata con **psicoterapia e farmaci antidepressivi**
- **La terapia sostitutiva** può essere utile, anche in relazione del miglioramento di sintomi vasomotori e disturbi del sonno



LA MENOPAUSA: sintomatologia

5) Sindrome genitourinaria:

- **Interessa vulva, vestibolo, vagina, trigono urinario ed uretra**
- **Si manifesta nel 27-55% della popolazione**

Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U et al. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-yearold women. Maturitas 1996; 24:31-36

LA MENOPAUSA: sintomatologia

5) Sindrome genitourinaria:

- **Manifestazioni anatomo-funzionali:** atrofia vulvare, ipertono dell'introito vaginale, innalzamento del pH vaginale, secchezza vaginale
- **Sintomi:** bruciore, prurito, irritazione vulvo-vaginale, dispareunia, aumentata suscettibilità alle infezioni vaginali e urinarie, urge incontinence, disuria, nicturia, prolasso utero-vaginale, stress incontinence

LA MENOPAUSA: sintomatologia

6) Sessualità:

- Molte donne durante la transizione menopausale sperimentano una modificazione del desiderio sessuale (*Dennerstein Lorraine, Lehert Philippe, Burger Henry et al Sexuality. Am J Med 2005; 118(12B): 59S-63S*)
- Le modificazioni del desiderio sessuale non sono correlate ai livelli di **androgeni** (il cui valore relativo addirittura aumenta in menopausa), ma alla riduzione dei livelli di **estrogeni**
- L'**ovariectomia bilaterale**, in età fertile come in menopausa, dimezza i livelli di testosterone circolante. Tale brusca riduzione dei livelli di testosterone appare associata ad una riduzione della libido maggiore, che nelle donne che hanno conservato le ovaie (*Dennerstein Lorraine, Lehert Philippe, Burger Henry et al Sexuality. Am J Med 2005; 118(12B): 59S-63S*)

SINDROME UROGENITALE: terapia

- La terapia di scelta è rappresentata dagli **estrogeni esogeni**, in modo particolare quelli vaginali
- Gli **estrogeni locali a basse dosi** (creme, ovuli, anelli) sono efficaci non solo nel contrastare secchezza, prurito, bruciore e/o dispareunia, ma sono anche in grado di far regredire i segni clinici della sindrome urogenitale
- Per le donne, per cui la terapia ormonale è controindicata, si possono proporre **topici sintomatici** (gel vaginali non ormonali)
- Nuovi approcci: laserterapia e PRP (plasma arricchito di piastrine)

SINDROME UROGENITALE: terapia

- La terapia di scelta è rappresentata dagli **estrogeni esogeni**, in modo particolare quelli vaginali
- Gli **estrogeni locali a basse dosi** (creme, ovuli, anelli) sono efficaci non solo nel contrastare secchezza, prurito, bruciore e/o dispareunia, ma sono anche in grado di far regredire i segni clinici della sindrome urogenitale (*Suckling J, Lethaby A & Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2003; Issue 4*)
- Per le donne, per cui la terapia ormonale è controindicata, si possono proporre **topici sintomatici** (gel vaginali non ormonali)

DISTURBI DELLA FUNZIONALITA' SESSUALE: terapia

- Approccio comportamentale
- L'**estrogeno** migliora la funzionalità sessuale, ciò è dimostrato da vari studi clinici controllati versus placebo (*Alexander JL, Kotz K, Dennerstein L et al. The effects of postmenopausal hormone therapies on female sexual functioning: a review of double-blind, randomised controlled trials. Menopause 2004 Nov-Dec; 11(6 Pt 2): 749-765*)
- Gli **androgeni** sono stati impiegati in passato in donne con menopausa chirurgica e riduzione del desiderio (*Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized. Obstet Gynecol 2005 May; 105(5 Pt 1): 944-952*)

FARMACI ESTRO PROGESTINICI

- **Estrogeni:** **estradiolo** (Estraderm®, Climara® cerotti; Sandrena® gel; Vagifem® cpr vag; Progynova® cpr); **estrogeni coniugati** (Premarin® cpr o crema); **fitoestrogeni** (isoflavoni-lignani; Menoflavon®; Climil®)
- **Progestinici:** **medrossiprogesterone acetato** (Farlutal® cpr; Provera® cpr); **progesterone micronizzato** (Prometrium® cpr); **desogestrel** (Cerazette® cpr); **noretisterone acetato** (Primolut-Nor® cpr)
- **Estroprogestinici:** Nuvaring®; Premelle C®; Activelle®; Angeliq®

NUOVE MOLECOLE

- Modulatori enzimatici selettivi degli estrogeni (SEEM)

Tibolone (Livial®)

- Modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERM)

Tamoxifene (Nolvadex®)

Raloxifene (Evista®)

Bazedoxifene (+ estrogeni coniugati Duavive®)

BAZEDOXIFENE

- Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis
- Favorable effects on lipid parameters
 - total cholesterol
 - low-density lipoprotein cholesterol
 - high-density lipoprotein cholesterol

RALOXIFENE

- Antiestrogen effect at:
 - Breast
 - Endometrial tissue
- Estrogenic effect at:
 - Bone
 - Lipid metabolism
 - Blood coagulation

TAMOXIFEN

- Potent ER antagonist at:
 - Breast
 - Blood vessel
 - Peripheral sites
- ER agonist at:
 - Uterus
 - Bone
 - Liver
 - Pituitary

Schemi terapeutici

- **Estrogeno (ERT):** il solo estrogeno per le donne precedentemente isterectomizzate oppure in preparazioni topiche a bassa dose per i problemi genitourinari. L'estrogeno viene sempre somministrato in continuo.
- **Estrogeno + Progestinico (HRT):**
 - 1) **schema ciclico:** il progestinico viene associato all'estrogeno negli ultimi 10-14 giorni di un ciclo di 3 settimane
 - 2) **schema sequenziale:** all'estrogeno, somministrato in continuo, viene associato il progestinico negli ultimi 10-14 giorni di un ciclo di 28 giorni
 - 3) **schema combinato:** sia l'estrogeno che il progestinico vengono somministrati a cadenza giornaliera in continuo.

Scelta del regime terapeutico

- **Perimenopausa:** preferibile un regime di tipo **ciclico**, che si avvicina maggiormente ai normali cicli mestruali.
- **Menopausa:** di solito si passa ad un regime di tipo **sequenziale**, visto che nella settimana di sospensione dei regimi ciclici si può sperimentare una ricaduta della sintomatologia
- **HRT a lungo termine:** le donne preferiscono un trattamento **privo di sanguinamenti**; ciò viene ottenuto inducendo l'atrofia dell'endometrio con il **regime combinato continuo**

Modalità di somministrazione

- **Per os:** la prima scelta è rappresentata dalla via orale. Controindicazioni per tale via sono: difetti dell'assorbimento intestinale (sprue, utilizzo cronico di lassativi,...), alterazioni del metabolismo epatico o del circolo enteroepatico, le possibili interazioni con altri farmaci, fumo di sigaretta,...
- **Cerotti e creme:** particolarmente indicati nelle condizioni che si giovano del mantenimento di costanti livelli di estrogeni: sindrome metabolica, diabete mellito, ipertrigliceridemia, emicrania, importanti fumatrici. Da evitare in soggetti con patologie cutanee o allergia da contatto.
- **Altre vie di somministrazione:** spray nasali, impianti, spirali medicate al progesterone.

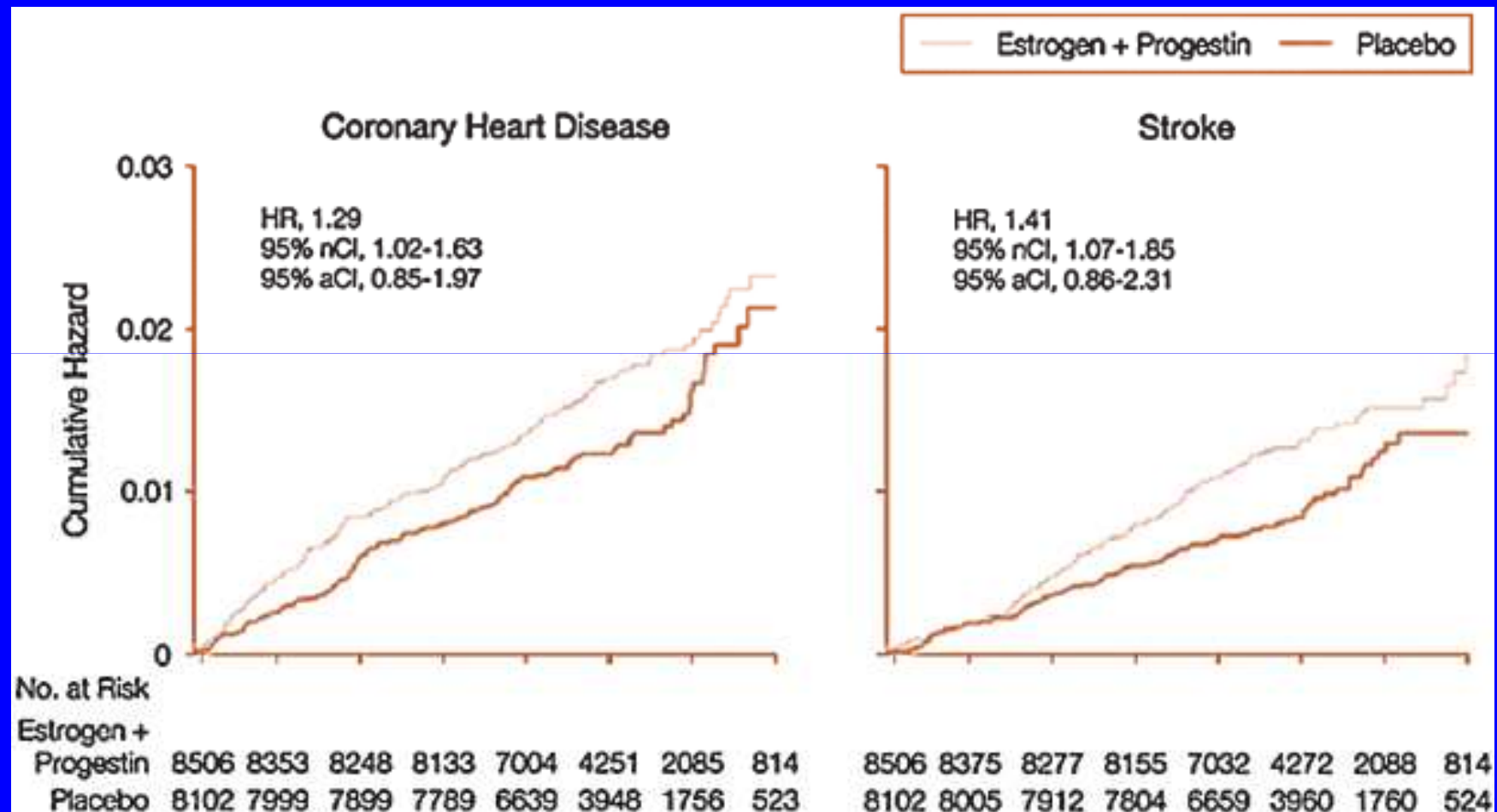
HRT: storia

- '50s: la terapia sostitutiva estrogenica (*Premarin*) veniva promossa come **terapia anti-invecchiamento**
- '80s: studi epidemiologici documentavano l'effetto protettivo cardiovascolare dell'HRT
- '92: *l'American College of Physicians* raccomandava l'uso dell'HRT per prevenzione cardiovascolare

HRT: storia

- 2000s: Pubblicazione degli studi *HERS* e *WHI*, che mettono in luce in modo particolare il rischio cardiovascolare associato alla terapia ormonale sostitutiva. Viene **abbandonato** l'impiego preventivo dell'HRT con un netto calo delle prescrizioni
- **Attualmente l'indicazione dell'HRT è esclusivamente terapeutica, nel contrastare i disturbi della menopausa**

HRT ED EFFETTI CARDIOVASCOLARI



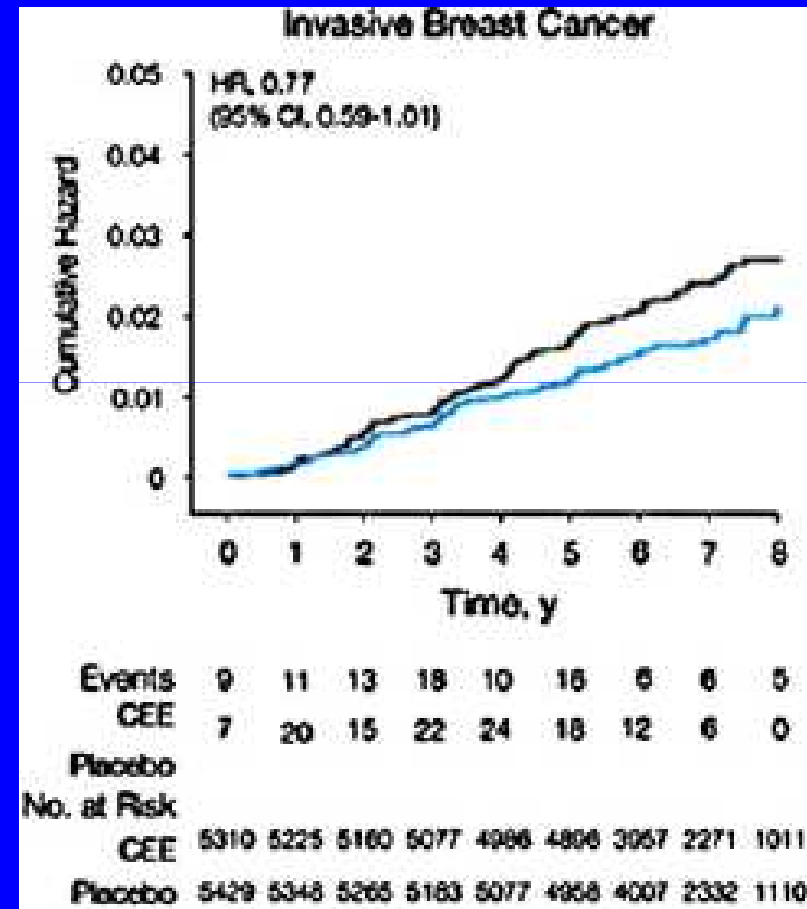
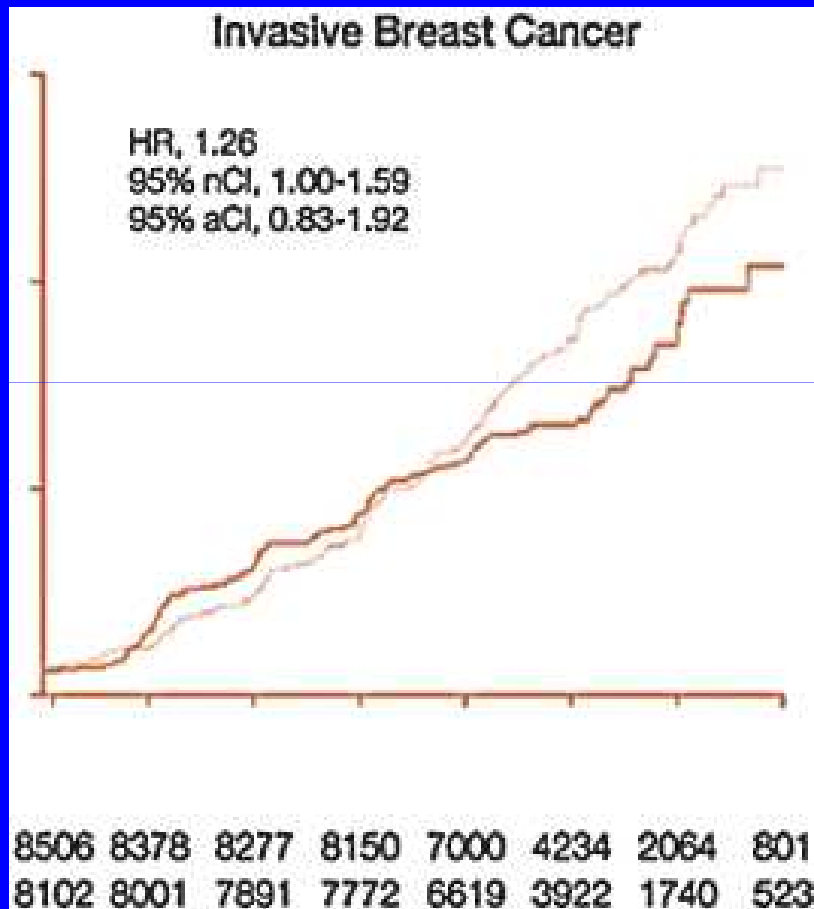
HRT ED EFFETTI CARDIOVASCOLARI

- Successive pubblicazioni del *WHI Groupe* hanno dimostrato un lieve effetto protettivo cardiovascolare per le donne che iniziano l'HRT presso la menopausa
- Tale effetto non è presente se l'HRT viene intrapresa a più di 10 anni dalla menopausa
- Nelle pazienti in terapia ormonale c'è un rischio aumentato di evento cerebrovascolare, ad eccezione delle donne che praticano esercizio fisico e dieta (*WHI*)
- Il *Nurse's Health Study* ha stabilito l'esistenza di un rapporto di proporzionalità diretta fra dose di estrogeno e rischio cerebrovascolare

HRT E CANCRO ENDOMETRIALE

- Accertata la relazione fra **terapia estrogenica non associata al progesterone** e cancro dell'endometrio
- Importante è la durata di utilizzo e la dose dell'estrogeno
- Tale rischio è efficacemente contrastato nei regimi in cui l'estrogeno è associato con il progestinico

HRT E CANCRO MAMMARIO

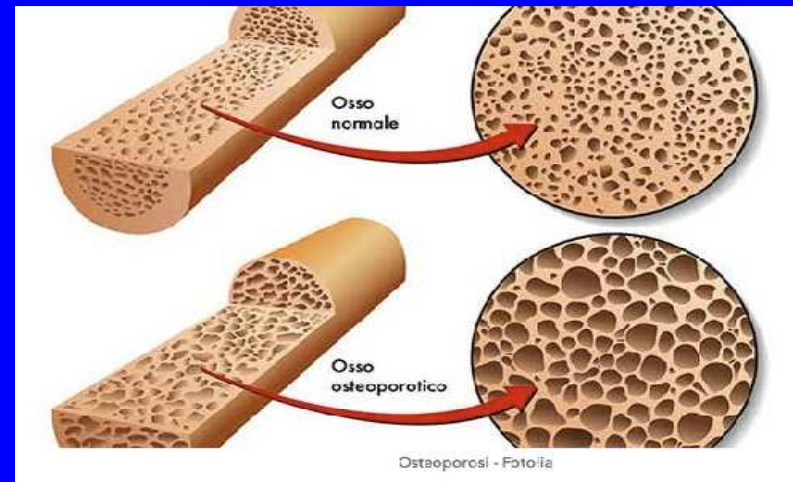


HRT E CANCRO MAMMARIO

- Le donne che hanno assunto HRT per ≥ 5 anni hanno un rischio relativo di cancro al seno pari a 1,35 (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet '97*)
- L'eccesso del numero di cancro per 5 anni di esposizione è di 2/1000 (95% CI, 1-3), aumentando a 6/1000 (95% CI, 3-9) a 10 anni di esposizione ed a 12/1000 (*WHI, 2002*)
- 95% CI, 5-20) a 15 anni di esposizione Il rischio si normalizza dopo 5 anni di sospensione dell'HRT
- La terapia ormonale combinata presenta un rischio di tumore della mammella maggiore del solo estrogeno (*Climacteric 2002 Dec; 5(4): 332-340*)

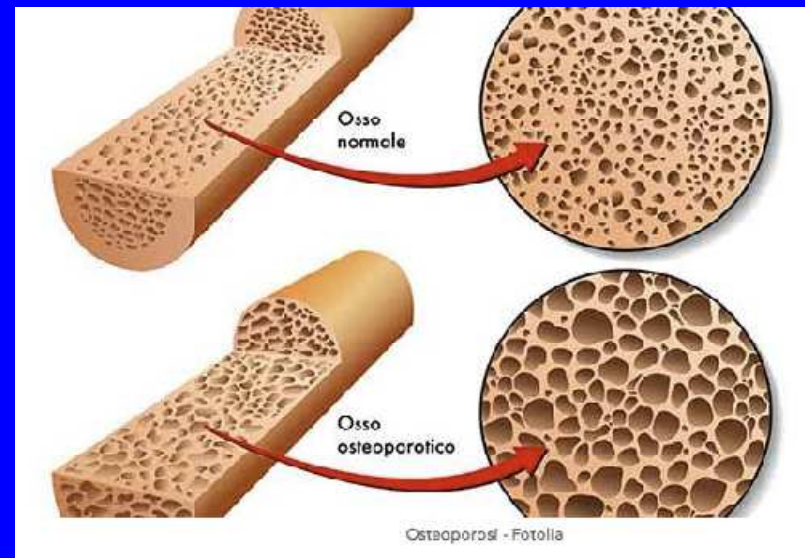
HRT E SALUTE DELL'OSSO

- Negli USA circa 1/3 delle donne sopra i 50 anni è colpito da fratture patologiche (*Osteoporos Int* 2005; 16: S3-S7)
- Tutte le donne devono essere sottoposte a counseling per l'osteoporosi ed effettuare prevenzione comportamentale
- **DXA** indicata per tutte le donne in menopausa a rischio aumentato e per tutte le donne ≥ 65 anni.



FARMACI ANTI-OSTEOPOROSI

- Reintegro di **Calcio** (Ca Folinato Sandoz®; Calciodie®) e Vit D (Dibase®; Rocaltrol®); disponibili anche associati (Cacit®)
- **Agenti anti-riassorbimento**: **HRT**, **SERM** (raloxifene), **bifosfonati** (ibandronato, Bonviva®)



FARMACI ANTI-OSTEOPOROSI

- **HRT:** la protezione sull'osso si esplica solo in corso di terapia. Proponibile al minor dosaggio efficace a donne giovani con i sintomi vasomotori della menopausa; **da sostituire con altro agente anti-osteopenizzante dopo i 60 anni** (*Board of the International Menopause Society, 2007*)
- **SERMs (raloxifene):** determinano riduzione del rischio di frattura, soprattutto vertebrale, e protezione per il cancro del seno (*Osteoporos Int 2006; 17: 313-316*)
- Al momento non sono disponibili trials comparativi tra i diversi farmaci anti-osteoporotici; pertanto la scelta terapeutica dipende da esperienza del clinico e compliance della paziente

HRT: controindicazioni

ASSOLUTE

- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Cardiopatia coronarica
- Patologia attiva o cronica del fegato
- Storia di neoplasia mammaria o endometriale
- Trombosi vascolare recente
- Rifiuto della donna informata

RELATIVE

- Ipertrigliceridemia severa
- Storia di malattie di tipo tromboembolico
- Storia familiare di cancro mammario
- Calcoli della colecisti
- Leiomioma uterino
- Disordini convulsivi



Messaggi da portare a casa

- Indicazione dell'HRT attualmente è **esclusivamente terapeutica**, nelle donne che soffrono di disturbi correlati con la menopausa
- Il trattamento va impostato al **minor dosaggio possibile** e per la **minor durata possibile**, comunque per non più di 5 anni



*Grazie
per l'attenzione*