

Approcci alternativi ai sintomi climaterici

Lino Del Pup

Oncologia Ginecologica
Istituto Nazionale Tumori
Centro di Riferimento Oncologico
Aviano (PN)

Vi sono trattamenti che, anche se meno efficaci della terapia ormonale sostitutiva, possono essere utilizzati per gestire i sintomi climaterici in pazienti che non possono assumere la TOS. Diversi studi rilevano un effetto globalmente protettivo dei fitoestrogeni, ma solo la loro conoscenza approfondita può permettere un uso razionale

Alcune pazienti non possono usare la terapia ormonale sostitutiva (TOS) per il rischio individuale elevato di neoplasie ormono-sensibili, o per averle già avute, oppure perché hanno già di base un elevato rischio trombotico. Vi sono trattamenti, meno efficaci della TOS, ma che in studi randomizzati e controllati si sono dimostrati più efficaci del placebo. Alleviare i sintomi climaterici inoltre non solo non è sinonimo di "dare gli ormoni" o comunque di prescrivere farmaci, ma è un insieme di atti medici, a volte multidisciplinari, personalizzati e modulati nel tempo, finalizzati al prendersi cura della donna che attraversa il periodo critico climaterico, con l'obiettivo principale di migliorarne la qualità di vita e di prevenire ulteriori patologie. In molti casi tali obiettivi possono essere raggiunti anche soltanto con l'ascolto, l'empatia e consigli comportamentali. Sugerire di fare respirazioni profonde e controllate quando si avverte l'insorgere delle vampate è un esempio di consiglio suffragato da evidenze di efficacia e assolutamente privo di rischi. Il numero di pazienti trattate per neoplasie estrogeno-sensibili che sopravvivono e desiderano una migliore qualità di vita è in aumento. Le neoplasie mammarie rappresentano la maggioranza di questi casi, seguite dalle neoplasie endometriali. I trattamenti chemioterapici, in particolare gli agenti alchilanti, e la radioterapia a livello pelvico, anticipano molto la data della menopausa o la inducono direttamente. L'impatto sulla qualità di vita è però rilevante per diversi fattori variamente combinati: età spesso giovane, inizio brusco dei sintomi, effetti accentuati dalle terapie

antiestrogeniche e impatto psicologico concomitante della consapevolezza della prognosi, della mutata immagine corporea, dei trattamenti oncologici e della menopausa.

■ Fitoestrogeni

Diversi studi epidemiologici e sperimentali rilevano un effetto globalmente protettivo dei fitoestrogeni (FE). Questo è plausibile quando essi agiscono come antagonisti in una donna estrogenizzata, come nel caso dell'assunzione alimentare di soia fin dalla prepubertà. La ridotta incidenza di neoplasie estrogeno-sensibili nelle popolazioni asiatiche è almeno in parte legata all'elevato consumo alimentare di soia e derivati.

I fitoestrogeni potrebbero avere invece un blando effetto estrogenico, effetto di promozione della crescita neoplastica dovuto all'azione agonista in un ambiente endocrino non estrogenizzato, come in menopausa particolarmente se si usano derivati farmacologici concentrati come gli isoflavoni. Non abbiamo adeguati studi, randomizzati e controllati, che confermano la sicurezza dei fitoestrogeni o fitoterapici in generale nelle neoplasie estrogeno-sensibili. La loro efficacia sulla sintomatologia è troppo simile all'effetto placebo, ma oltre al teorico minimo effetto di promozione neoplastica sembra vi sia anche interferenza sugli effetti benefici del tamoxifene.

La letteratura analizzata riguardante i FE ha però molti limiti metodologici che rendono difficile trarre univoche e forti raccomandazioni: variabilità del tipo e dose di isoflavoni e della risposta individuale, durata breve degli studi, numerosità limitata, dati

provenienti da studi in vitro o su roditori cui venivano somministrate dosi molto diverse da quelle usate dalle pazienti. Va comunque tenuto presente che il presunto minimo effetto di stimolo estrogenico dei FE è irrisorio rispetto all'effetto della terapia sostitutiva estrogenica, che senza il progestinico è comunque più sicura di quanto si riteneva in passato, o ai ben più importanti e duraturi effetti degli estrogeni endogeni, modificabili migliorando lo stile di vita.

■ Altri approcci

➤ Antidepressivi

Le pazienti climateriche hanno un basso livello del tono dell'umore, particolarmente se sono molto sintomatiche, se hanno avuto menopause precoci, per neoplasie, indotte da interventi o chemio-radioterapia. Alcuni farmaci antidepressivi si sono dimostrati essere efficaci, non solo per la terapia della depressione, ma anche nel trattamento dei sintomi climaterici in genere a dosi più basse rispetto a quelle richieste per la cura della depressione. Inoltre, hanno il vantaggio che si può valutare l'efficacia clinica dopo pochi giorni di trattamento. Il principale limite è che il loro utilizzo è stato sinora studiato solo nelle pazienti oncologiche e mancano dati sull'efficacia e sui rischi a lungo termine per questo tipo di utilizzo.

Il farmaco più studiato è la venlafaxina utilizzabile a dosaggi variabili. L'efficacia è dose-dipendente e la dose che offre il migliore bilanciamento fra efficacia e effetti collaterali varia fra 37.5 mg/die, inizialmente, a 75 mg/die, dopo la prima o seconda settimana nei casi più sintomatici. L'effetto è rapido, in genere entro 2 settimane dall'inizio

della terapia: questo permette di stabilirne in breve tempo l'efficacia e di modulare la posologia. Tuttavia, le dosi più basse possono richiedere un periodo anche più lungo di trattamento per dare buoni risultati. Gli effetti collaterali più frequenti sono limitati a nausea nei primi giorni di assunzione, stipsi, secchezza delle fauci. L'unico limite rilevante, condiviso con tutti gli altri farmaci, non ormonali, è che le valutazioni di efficacia e sicurezza sono fatte su studi a breve termine, dell'ordine di settimane, mentre la sintomatologia climaterica presuppone un trattamento di diversi mesi o anche di alcuni anni. Tra gli SSRI i più studiati come terapia delle vampate sono la fluoxetina e la paroxetina. Escitalopram fornisce un'opzione non ormonale efficace e ben tollerata per la gestione delle vampate di calore menopausali alla dose iniziale di 10 mg/die.

► Clonidina

La clonidina è un antipertensivo, con effetto alfa adrenergico centrale, che può essere anche utile nel trattamento della sindrome climaterica. Si può proporre alle donne ipertese affette da cancro mammario in terapia con tamoxifene o a coloro che non tollerano o non accettano gli antidepressivi, iniziando con la dose di 75 mcg/die la sera e poi passando alla dose analoga al mattino. La formulazione transdermica è un'alternativa che ha il vantaggio di una dismissione più costante e dell'applicazione settimanale iniziando con la dose di 2.5 mg e poi raddoppiando se necessario. La pressione sanguigna va monitorizzata e la paziente informata delle possibili ipotensioni ortostatiche con rischio di caduta e quindi di frattura, considerato che queste pazienti hanno una ridotta massa ossea.

► Gabapentina

Utilizzata con varie indicazioni (epilessia, dolore cronico, attacchi di panico) la gabapentina ha mostrato la sua efficacia nel controllo dei sintomi vasomotori in un ampio studio randomizzato non su pazienti con pregresso tumore della mammella. I benefici sono risultati superiori a quelli riportati nel braccio di controllo trattato con vitamina E, che è assimilabi-

le per efficacia al placebo. La dose efficace, in base a studi randomizzati controllati con il placebo, è di 300 mg per tre volte/die e ci si deve arrivare gradualmente usando inizialmente le cps da 100 mg. A differenza di altri antiepilettici non serve controllarne i dosaggi ematici. Va rilevato che è un farmaco di cui si ha minore esperienza in questo ambito.

► Lubrificanti vaginali ed estrogeni topici

Le pazienti con carcinoma mammario soffrono spesso di secchezza vaginale e disturbi sessuali correlati all'ipoe-strogenismo menopausale accentuato dalle terapie antiestrogeniche. I lubrificanti o reidratanti vaginali in genere forniscono un modesto beneficio se confrontati con il placebo, ma alcuni prodotti topici a base di acido boswellico danno un significativo beneficio a livello di introito e vulva. Il trattamento più efficace prevede l'impiego di estrogeni per uso topico. L'estriolo depot non sembra modificare i tassi circolanti di estradiolo e di estrone che restano sempre nel range di normalità per la postmenopausa. Non vi sono studi sufficienti per convalidarne la sicurezza nelle pazienti con neoplasie ormono-sensibili, ma possono essere usati per migliorare i disturbi sessuali o urogenitali da carenza estrogenica nelle altre categorie di pazienti che non possono o non desiderano usare terapie estrogeniche ad effetto sistemico.

■ Conclusioni

Le terapie ormonali rimangono il trattamento più efficace per i sintomi climaterici. Le pazienti che non possono usarle vanno innanzitutto ascoltate e informate riguardo ai metodi comportamentali per ridurre l'entità delle vampate. Se è necessaria una terapia farmacologica la venlafaxina, antidepressivi di nuova generazione e nelle donne ipertese affette da cancro mammario in terapia con tamoxifene o a coloro che non tollerano o non accettano gli antidepressivi si può proporre la clonidina. Questi farmaci, però hanno il limite di non avere la sindrome climaterica tra le indicazioni approvate, tuttavia gli inibitori del reuptake della serotoni-

na/adrenalina possono essere utilizzati in presenza di depressione e la clonidina se la paziente è ipertesa.

La supplementazione di fitoestrogeni in postmenopausa non ha univoci dati di efficacia sui sintomi climaterici e non è ritenuta, al momento, sicura nelle donne con neoplasie ormono-sensibili. È importante informare questa categoria di pazienti del fatto che non vi sono certezze e che prudenzialmente è preferibile evitare l'uso di estrogeni, come gli isoflavoni, pur blandi e provenienti da prodotti naturali.

Se vi è il desiderio di ridurre il rischio oncologico agire sui fattori di rischio modificabili è più efficace e soprattutto, non solo è assolutamente sicuro, ma è anche protettivo nei confronti della gran parte delle altre patologie. Quindi la richiesta di FE da parte delle pazienti oncologiche è un'ottima occasione per informarla su cosa la può realmente proteggere e per raccomandarle di aderire strettamente alla raccomandazioni tese a limitare il rischio di recidive: normalizzare il peso, incrementare l'attività fisica e mangiare cinque porzioni al giorno di vegetali. L'assunzione di soia e derivati come alimentazione fino a tre porzioni al giorno potrebbe essere accettabile, mentre l'effetto più potente degli isoflavoni assunti come farmaci va ulteriormente valutato. Piuttosto che prescrivere FE in assenza di ulteriori dati sulla loro sicurezza, è comunque meglio tentare di creare un leale, schietto ed empatico rapporto tra medico e paziente e dare informazioni sugli stili di vita che possono aiutarla a ridurre i sintomi climaterici.

Bibliografia disponibile online

www.passonieditore.it - www.aimef.org

Un video di approfondimento è disponibile sul portale www.mdwebtv.it, visualizzabile anche con smartphone/iphone attraverso il presente **QR-Code**

