



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA  
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
A.A 2014-2015

***“Medico di Medicina Generale e Menopausa:  
La Realtà nel Territorio Oggi”***

*Relatori: Dott. Andrea Stimamiglio*

*Dott.ssa Cristina Nebiacolombo*

*Candidato: Chirillos Romani Naguib*

***-INDICE-***

***INTRODUZIONE.....Pg. 3***

***IMPIEGO DELLA TERAPIA.....Pg. 5***

***GLI STUDI SUL RAPPORTO TRA MMG E MENOPAUSA.....Pg. 15***

***IL PROGETTO HEALTH SEARCH.....Pg. 20***

***RISULTATI.....Pg. 22***

***CONCLUSIONI.....Pg. 24***

***BIBLIOGRAFIA.....Pg. 28***

***RINGRAZIAMENTI.....Pg. 31***

## **- - INTRODUZIONE - -**

Il periodo della transizione menopausale è sempre stato un tema di difficile trattazione nel campo della salute della donna, sia per colei che si trova ad affrontarlo, che per i medici e gli specialisti a cui essa si riferisce.

Ai giorni nostri, dato l'aumento dell'aspettativa di vita, la donna passa circa un terzo della propria vita in menopausa: proprio da qui nasce l'importanza di capire con quali strumenti poter aiutare le donne ad affrontare un cambiamento non solo fisico, ma anche psicologico, legato alla cessazione fisiologica della capacità riproduttiva, che impatta notevolmente e radicalmente sul modo di vivere, di vedersi e di pensarsi.

La menopausa non è da intendersi, quindi, solo come un cambiamento dell'assetto ormonale della donna e della sua funzione ovarica, ma proprio come un insieme di elementi che, attraverso un periodo di transizione -più o meno lungo- la guidano verso un'evoluzione vera e propria.

La figura della donna, fin dall'antichità dei tempi, ha sempre cercato una risposta a questo particolare momento della vita, risposte che con l'evoluzione scientifica son diventate sempre più tecniche e precise, al punto di sviluppare terapie che potessero, in qualche modo, facilitare il controllo sui disturbi che esse lamentavano.

È proprio il discorso delle terapie che apre la nostra trattazione: il progresso, le scoperte e lo sviluppo di Terapie Ormonali Sostitutive (TOS) a favore del controllo dell'eventuale insorgenza di sintomatologia menopausale, sono sempre state al centro di dibattiti circa la loro efficacia ed affidabilità, alternando risposte altamente contraddittorie sul loro rapporto tra rischio e beneficio. Data la delicatezza della questione, è quindi opportuno che la donna sia informata e consigliata in maniera affidabile dai professionisti che si prendono cura del suo benessere; il Medico di Medicina Generale (MMG), alla luce del rapporto di cura completo e continuativo con i propri pazienti, svolge un ruolo fondamentale in

questo senso.

L'obiettivo del nostro lavoro è quello di capire in che misura il MMG interagisce con la menopausa, mediante l'analisi di dati ricavati dal database Health Search (piattaforma nazionale dei ricercatori in medicina generale), permettendoci di avere un quadro generale della situazione a livello del territorio italiano.

## **- L'IMPIEGO DELLA TERAPIA -**

All'inizio l'ingresso in menopausa -con i relativi sintomi- era visto come condizione patologica della donna, facendo sì che l'idea generale di terapia fosse quella di rimpiazzare gli estrogeni persi, dato che proprio alla loro carenza si attribuivano tutte le condizioni cliniche rilevabili. A tal proposito, già nel 1963, il Dr. Robert A. Wilson, ginecologo di Brooklyn, pubblica sul "*Journal of the American Geriatrics Society*" un articolo in cui sostiene che la "menopausa non trattata depriva le donne della loro femminilità e rovina la qualità delle loro vite"; egli continua lo sviluppo di questa linea di pensiero nel suo libro "Feminine Forever" (best-seller, 1966), in cui sostiene che la menopausa altro non è che una situazione di estrogeno-deficienza che dovrebbe essere trattata con terapia sostitutiva estrogenica al fine di evitare un decadimento completo della donna e della sua qualità di vita.

Con l'uscita e la diffusione di quest'opera si ebbero essenzialmente due conseguenze: la prima, quella numericamente importante, riguardò un sostanziale aumento di donne facenti uso di terapia estrogenica; la seconda, qualitativamente importante, fu quella che condusse all'inizio di studi e ricerche sui benefici e sugli effetti collaterali della terapia stessa, anche grazie all'aiuto degli importanti movimenti femministi del momento.

Le opinioni sulla terapia ormonale incominciarono a cambiare nel 1975, quando vennero pubblicati due studi sul "*New England Journal of Medicine*": il primo forniva dati riguardanti la correlazione fra estrogeni (endogeni ed esogeni) e il rischio di sviluppare carcinoma mammario od endometriale, mentre il secondo si concentrava sulla relazione esistente tra l'uso di terapia estrogenica e l'aumentata incidenza di carcinoma endometriale, documentando il ruolo eziologico degli estrogeni coniugati nel gruppo di pazienti che ne faceva utilizzo, fornendo inoltre dati riguardanti l'incremento del tasso di rischio all'aumentare del tempo di

esposizione alla terapia.

Negli anni Novanta diversi studi osservazionali arrivarono a concludere che la terapia ormonale fosse un trattamento efficace sia nel controllare i sintomi della menopausa sia nel ridurre la futura incidenza di alcuni problemi di salute pubblica quali le patologie cardiovascolari e l'osteoporosi; di conseguenza, verso la fine degli anni '90, si registrò un incremento nelle prescrizioni e nel consumo di terapia ormonale. Negli stessi anni iniziò un acceso dibattito tra ricercatori e professionisti sanitari di diverse specialità che venne rinforzato dalla successiva pubblicazione di due ampi RCT (Randomized Controlled Trial): lo studio HERS (The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) e lo studio WHI (Women's Health Initiative). Entrambi i trial misero difatti in discussione i precedenti dati di letteratura relativi all'efficacia della terapia ormonale nella prevenzione delle patologie cardiovascolari evidenziando un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di carcinoma della mammella nelle donne sane sottoposte a terapia ormonale. Nel 2003 anche il Million Women Study riportò un'associazione tra terapia ormonale e aumento di incidenza di carcinoma mammario. In conseguenza di queste nuove evidenze l'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (European Medicines Agency, EMA) procedette con una revisione del profilo beneficio-rischio della terapia ormonale e concluse che esso è favorevole nel trattamento dei sintomi della menopausa che influiscono negativamente sulla qualità della vita, purchè venisse utilizzata la più bassa dose efficace per un tempo di trattamento il più breve possibile. A seguito della pubblicazione dei nuovi RCT venne registrata, in tutti Paesi, una considerevole riduzione nel consumo di questi farmaci. Negli ultimi 2 anni ulteriori analisi dei dati emersi dallo studio WHI hanno portato a nuove ipotesi che suggeriscono un'ulteriore revisione delle conoscenze disponibili. La cosiddetta "timing hypothesis" sostiene una riduzione dei processi di calcificazione a carico delle arterie coronariche nelle donne che assumono la terapia ormonale entro 10 anni dall'inizio della menopausa oltre ad un beneficio in termini di mortalità generale e ad un'assenza di incremento

d'incidenza di eventi cardiaci. Questi nuovi dati, benché non definitivi, hanno riaperto la mai sopita discussione in ambito clinico-scientifico. La pluriennale alternanza di posizioni sul profilo rischio-beneficio di questi farmaci ha rappresentato e continua a rappresentare un forte limite alla qualità della comunicazione tra professionisti sanitari e popolazione; è perciò probabile che la singola donna riceva oggi informazioni contrastanti sui benefici e sui rischi della terapia ormonale sia dalla consultazione del proprio medico di famiglia e dei vari specialisti ospedalieri ed extra ospedalieri, sia dai messaggi divulgativi ad essa dedicati. Ciò può rendere difficile il diritto di compiere scelte consapevoli per la propria salute.

Di seguito vengono brevemente descritti gli studi da noi utilizzati come traccia per la comprensione della terapia e dei suoi effetti collaterali.

## **WOMEN'S HEALTH INITIATIVE**

Il WHI è uno studio nazionale americano a lungo termine incentrato sulla ricerca di strategie per la prevenzione di patologie cardiovascolari, fratture osteoporotiche, carcinoma mammario e coloretale durante la menopausa. Queste patologie croniche sono, tra le donne anziane di qualsiasi etnie e background socio-culturale, la maggior cause di morte, disabilità e fragilità.

Questo progetto quindicennale e multimilionario coinvolge 161.808 donne di età compresa tra i 50 ed i 79 anni, reclutate tra il 1993 ed il 1998, con lo scopo di fornire a medici e pazienti informazioni pratiche su TOS, alimentazione, integrazione di Calcio/vit.D ed i loro effetti sugli outcomes oggetto dello studio.

E' stato suddiviso in due grandi parti: un trial clinico randomizzato (RCT) ed uno studio osservazionale (OS).

RCT ha arruolato 68.132 donne in menopausa per testare 3 strategie preventive:

1. Terapia Ormonale: esamina gli effetti di estrogeni o estro-progestinici sulla prevenzione di patologie coronariche, fratture e rischio di carcinoma

mammario, confrontando con un gruppo placebo.

2. Alimentazione: valuta gli effetti di una dieta a base di cereali, vegetali, frutta e pochi grassi sulla prevenzione di patologie coronariche, carcinoma mammario e coloretale, con un gruppo di controllo ad alimentazione libera.
3. Integrazione Ca/vit.D: è stato fatto partire 1 o 2 anni dopo l'adesione della donna ad una o ambedue le parti del RCT e studia gli effetti della supplementazione sulla prevenzione di fratture osteoporotiche e carcinoma coloretale, sempre con un gruppo placebo.

OS si focalizza sull'analisi della relazione esistente tra stile di vita, salute, fattori di rischio e specifici outcomes patologici.

La nostra analisi si è concentrata principalmente sul primo trial, che è stato interrotto dall'organismo di controllo e sicurezza del WHI, per via di un considerevole aumento di carcinomi mammari invasivi, oltre il limite di sicurezza previsto. L'indice globale indicava, a questo punto, un rischio maggiore del beneficio a lungo termine per le donne sane che facevano utilizzo della terapia combinata. Nessuna incidenza è stata riscontrata sulla morte dovuta ad altre cause, mentre eventi coronarici, ictus, embolia polmonare e carcinoma mammario hanno registrato un incremento di incidenza tra le donne facenti terapia ormonale, con valori statisticamente significativi. I risultati riguardanti fratture e carcinomi coloretali riportavano una diminuzione statisticamente significativa della loro incidenza nelle donne facenti terapia rispetto al placebo. Nel complesso si deduce dall'analisi dei risultati di questo trial che il profilo rischi-benefici non consente la scelta e l'attuazione della terapia ormonale per la prevenzione primaria di patologie croniche.

## **MILLION WOMEN STUDY**

Il MWS è uno studio nazionale inglese sulla salute della donna, coinvolgente più di un milione di donne dai 50 anni in su.



Lavoro concepito per dare risposte sui diversi fattori che influiscono sulla salute della donna in questa fase della vita. Il focus principale dello studio riguarda gli effetti della TOS sulla patologia mammaria ed altri carcinomi, fratture, patologie cardiache e colecistiche.

Tra il 1996 ed il 2001 iniziò il reclutamento delle pazienti, inserendo l'invito nel programma nazionale di screening per il carcinoma mammario, invitandole a compilare un questionario a casa, da riportare poi al centro. La risposta fu eccellente: 70% delle donne riportò il questionario manifestando volontà di partecipare allo studio (1 donna su 4 in quel range d'età in UK), designando il MWS come il più grosso mai condotto nel mondo.

Lo studio è coordinato da esperti ricercatori con base ad Oxford ed economicamente supportato da fondi pubblici di Cancer Research UK, National Health Service, Medical Research Council e Health Safety Executive.

Obiettivo: arruolare 1mln di donne inglesi per eseguire uno studio di coorte che rispondesse ai seguenti quesiti:

- che effetto hanno le terapie combinate sul rischio di sviluppare carcinoma mammario;
- i carcinomi mammari diagnosticati in donne che fanno TOS sono diversi in termini di dimensioni ed invasività rispetto a quelli di donne non facenti terapia;
- come la TOS incide sull'efficacia dello screening sul cancro della mammella;
- come la TOS incide sulla mortalità da carcinoma mammario e su altre condizioni;

con il tempo la ricerca è stata estesa al fine di includere tutti gli altri tipi di carcinomi correlabili alla terapia e altre condizioni importanti quali le fratture osteoporotiche e le patologie cardiovascolari.

La speranza è anche quella di fornire informazioni necessarie sullo stile di vita affinché le donne mantengano una buona salute a lungo termine.

### ***Carcinoma Mammario***

L'utilizzo di TOS è associato ad un aumento dell'incidenza di carcinoma mammario invasivo, effetto apparso più accentuato nel gruppo facente uso di estrogeni rispetto alle altre formulazioni (solo estrogeni); il rischio aumenta all'aumentare del tempo d'utilizzo della terapia.

Lo studio suggerisce un minimo incremento del rischio di sviluppare carcinoma mammario tra coloro che hanno utilizzato in passato ed interrotto combinazioni estrogeno-progestiniche, solo estrogeni o tibolone.

### ***Carcinoma Endometriale***

Gli estrogeni ed il tibolone incrementano il rischio di carcinoma endometriale. I progestinici contrastano l'effetto avverso degli estrogeni sull'endometrio, con un effetto più marcato all'aumentare dei giorni del mese in cui essi vengono assunti con gli estrogeni, soprattutto tra le donne obese. Ad ogni modo, la terapia combinata causa un incremento significativo di carcinoma mammario rispetto alle altre combinazioni terapeutiche; sommando così l'incremento d'incidenza di entrambi i tumori, si ottiene un forte incremento dell'incidenza totale di carcinomi per coloro che fanno uso di terapia combinata, sia essa a regime continuo o sequenziale, rispetto alle altre terapie.

### ***Carcinoma Ovarico***

Le donne che fanno uso di TOS sono soggette ad un incremento del rischio d'insorgenza di carcinoma ovarico, ad elevata mortalità. A partire dal 1991, l'utilizzo di TOS è stato rilevato in 1300 donne colpite da carcinoma ovarico, aggiungendo 1000 unità tra le morti per patologie maligne in UK.

## **COCHRANE REVIEW**

Cochrane è un network indipendente composto da più di 37.000 tra ricercatori, medici, pazienti e persone interessate alla mondo della salute, operanti in almeno 130 Paesi, che si occupa di raccogliere ed analizzare i migliori studi di ricerca al

fine di fornire un'informazione credibile ed accessibile per poter migliorare la salute globale.

Gli studi metanalitici di Cochrane, soprattutto per quanto concerne l'argomento da noi trattato, si sono rivelati molto utili nell'aiutare coloro che fossero interessati ad avere una visione più ampia e limpida della notevole quantità di lavori effettuati sull'argomento, fornendo quelle risposte che non sempre erano d'immediata chiarezza e reperibilità.

### **TOS a lungo termine in donne in perimenopausa e postmenopausa (2005)**

**Contesto.** La TOS è largamente utilizzata per il controllo dei sintomi menopausali. È stata utilizzata anche per la prevenzione di patologie cardiovascolari, osteoporosi e demenza in donne d'età più avanzata, ma le evidenze a favore di questo utilizzo derivano principalmente da studi osservazionali.

**Obiettivo.** Verificare l'effetto a lungo termine della TOS su: mortalità, patologia cardiaca, trombosi venose, ictus, TIA, carcinomi (mammari, endometriali, ovarici, coloretali), fratture, funzione vescicale, cognitiva, demenza, qualità di vita.

**Strategia di ricerca.** Basata sul consulto di vari database (the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), MEDLINE, EMBASE, Biological Abstracts), con studi a partire da Novembre 2004. Ricercati anche articoli non indicizzati e letteratura grigia (conference abstracts).

**Selezione degli studi.** Trials randomizzati in doppio cieco di TOS (estrogeno+/- progestinico) vs placebo, assunti per via orale, transdermica, sottocutanea, nasale, per qualsiasi ragione, per almeno 12 mesi. Gli studi devono aver riportato almeno un outcome di quelli sopra riportati. Una prima selezione è stata fatta sulla base del titolo e dell'abstract, da un solo revisore. Un secondo revisore interveniva nel momento in caso di incertezze sull'eleggibilità dello studio, valutando anch'esso l'articolo e confrontando il proprio parere con quello del primo revisore. Per eventuali chiarimenti sui contenuti si chiedeva direttamente agli autori. Dei 15

lavori (su 43 candidati) è stata anche valutata la capacità di randomizzare e stratificare le partecipanti: 12 su 15 hanno soddisfatto tale aspettativa. Il WHI, ad esempio, ha stratificato le candidate per età al fine di aumentare la potenza dello studio in modo quantificare il fattore di rischio cardiovascolare. È stata valutata anche la perdita di partecipanti durante i follow-up.

HERS e WHI sono gli studi più grossi della review.

**Selezione delle partecipanti.** Qualsiasi donna in perimenopausa (presentante irregolarità spontanee del ciclo da più di 12 mesi) ed in menopausa (iatrogena o spontanea), tra i 41 ed i 91 anni (media 48,72).

I criteri di inclusione variavano a seconda del trial considerato, alcuni investigavano l'effetto della TOS su donne sane, altri volevano stabilire gli effetti positivi della TOS su una determinate patologie.

**Analisi dei dati.** Per gli outcome espressi in scala categorica la metanalisi è stata condotta utilizzando un Pooling RR, mentre per gli outcome espressi in scala intervallare il calcolo è stato eseguito utilizzando la Pooled Weighted Mean Difference.

**Risultati Principali.** Tutti i risultati statisticamente significativi son stati derivati dai due trial più grossi. In donne relativamente sane l'estroprogestinico in regime combinato continuo ha aumentato significativamente il rischio di TEP ed eventi coronarici (dopo un solo anno di aderenza alla terapia), di ictus (dopo 3 anni), di carcinoma mammario (5 anni) e patologia colecistica.

La terapia estrogenica a lungo termine ha aumentato significativamente il rischio di ictus e di patologia colecistica.

In generale, gli unici benefici derivanti dalla terapia a lungo termine -statisticamente rilevanti- riguardano la diminuzione dell'incidenza di fratture e di carcinoma coloretale.

Tra donne relativamente sane al di sopra dei 65 anni, l'utilizzo della terapia combinata continua ha incrementato significativamente l'incidenza di demenza; inoltre, tra le donne con patologia cardiovascolare l'utilizzo a lungo termine della

terapia combinata continua ha aumentato il rischio di trombosi venose.

Nessun trial si è focalizzato in maniera specifica su donne giovani; solo un trial di quelli considerati ha analizzato un sottogruppo di 2839 donne sane tra i 50 ed i 59 anni, facenti la combinata continua 1637 facenti solo estrogeni, comparate con gruppi placebo di simili dimensioni.

L'unico rischio che ha avuto un incremento significativo è quello del tromboembolismo venoso nel gruppo TOS, con un rischio assoluto comunque molto basso.

**Conclusioni.** La terapia ormonale non è indicata per la gestione routinaria di malattie croniche; sono inoltre necessarie ulteriori evidenze per quanto riguarda la sicurezza della TOS sul controllo dei sintomi menopausali, benchè un utilizzo a breve termine sembrerebbe relativamente sicuro in giovani donne sane.

#### **Limiti.**

- *selezione degli articoli* eseguita da un solo revisore, che ha consultato un secondo revisore quando si trovava in situazioni di incertezza;
- *sono state contattate industrie farmaceutiche*;
- non sono state adottate tecniche formali per la ricerca di *publication bias*, come non sono state adottate tecniche di *handsearching*;
- *si è evitato di sottoporre a metanalisi pool di trial caratterizzati da eccessiva eterogeneità*. Infatti gli studi recensiti erano estremamente polimorfi riguardo a: tipo di terapia sostitutiva ormonale (estrogeni, estroprogestinici in formulazioni continuative, estroprogestinici in formulazioni sequenziali), durata del trattamento e dosaggi utilizzati.
- *per esplicita scelta di metodo gli autori hanno evitato di analizzare i risultati di trial caratterizzati da eccessiva eterogeneità clinica* (eccessiva diversità nella tipologia dei partecipanti, degli interventi, degli outcome studiati).

La metanalisi appare di buona qualità metodologica (score di Oxman: 6). La non adozione di tecniche rivolte ad indagare l'esistenza di publication bias sembra ragionevolmente compensata dal numero di database esplorati e dalla ricerca di informazioni estranee ai canali ufficiali (letteratura grigia, personal communication). Gli autori hanno adottato una rigida politica di selezione rifiutando di sottoporre a metanalisi trial caratterizzati da eccessiva eterogeneità clinica, per cui le conclusioni sono rigidamente applicabili a popolazioni caratterizzate da identica tipologia di intervento.

## **- GLI STUDI SUL RAPPORTO TRA IL MMG E LA MENOPAUSA -**

La volontà di monitorare la situazione menopausale tra i MMG si è già resa manifesta tramite pochi studi, che, per quanto alcuni di essi sian lontani dal nostro scopo, hanno comunque dimostrato una crescente necessità di raccogliere dati tangibili da poter analizzare e commentare sulla gestione della menopausa da parte dei MMG nel territorio d'appartenenza.

Mediante ricerca condotta sul database pubmed.org siamo riusciti ad individuare 7 studi, uno dei quali condotto in Italia; sempre a livello nazionale, abbiamo individuato un'indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito della Consensus Conference sulla Menopausa tenutasi a Torino nel 2008, non indicizzata a livello internazionale. Per dare un'idea di come il concetto di menopausa si sia evoluto nel tempo e delle metodologie di conduzione dei singoli lavori, qui di seguito verrà riportata una breve descrizione per ciascuno di essi.

### ***Hormone Replacement Therapy in General Practice: a survey of doctors in MRC's general practice research framework. (Wilkes, BMJ 1991)***

Lo studio si è posto come obiettivo quello di effettuare un'attività di sorveglianza sulle prescrizioni di TOS tra i MMG in UK, cercando anche di capire di quali informazioni dispongono i professionisti riguardo a TOS, prevenzione del rischio di fratture e del rischio cardiovascolare. Tramite servizio postale sono stati inviati 1268 questionari ai MMG iscritti al gruppo di ricerca: 1081 le risposte pervenute, di cui il 9% confermava la somministrazione di TOS alle pazienti. È emerso che più della metà dei prescrittori TOS lo faceva a scopo di prevenzione primaria (fratture e cardiovascolare), in donne asintomatiche.

### ***A survey of views on Hormone Replacement Therapy (Norman, Br. J. Obstet. Gynaecol., 1994)NOTA***

Lo studio si è prefissato di indagare le attitudini di MMG e Ginecologi londinesi

rispetto ai diversi aspetti della TOS (eleggibilità al trattamento, indicazioni terapeutiche, pratica prescrittiva, monitoraggio), comparando gli outcomes dei due gruppi. Tramite servizio postale sono stati spediti questionari anonimi (589 ai MMG, 998 ai Ginecologi; risposte 373 e 655), dall'analisi dei quali è emerso, come dato interessante, che il 64% dei Ginecologi ed il 56% dei MMG credono che la TOS dovrebbe essere offerta ad ogni donna presentante caratteristiche d'eleggibilità al trattamento (sintomi climaterici, principalmente). I professionisti si sono rivelati positivamente inclini all'utilizzo della terapia, anche se molti non sono convinti riguardo all'utilizzo cronico o a lungo termine della stessa. Divergenze di pensiero tra i due gruppi di medici sono affiorate per quanto riguarda i criteri di scelta da utilizzare per iniziare un trattamento.

***Duration of Hormonal Replacement Therapy in general practice: a follow up study (F.P.M.J. Groeneveld, Maturitas, 1998)***

Questo lavoro olandese si propone di valutare la durata media dell'utilizzo di TOS nell'ambito della Medicina Generale e di identificare le determinanti che influiscono sulla durata della terapia. L'indagine è stata condotta previo coinvolgimento di 1689 donne di età compresa tra i 45 ed i 60 anni, suddivise in cinque gruppi, ciascuno dei quali assegnato ad un MMG, al fine di poter tracciare e seguire per 9 mesi le eventuali prescrizioni. Le 103 donne a cui venne prescritta la terapia sono state seguite per 2,25 anni; nessuna di esse ricevette la terapia a scopo preventivo, rilevando così che la maggior indicazione era l'alleviamento dei sintomi climaterici. La durata media della terapia si è dimostrata esser molto breve (7mesi). All'apparenza, le donne olandesi non sono intente a proseguire la terapia per lunghi periodi (più del 60% ha deciso di interrompere la terapia entro i primi 6 mesi).

***Discussing Menopause in General Practice (Hvas, Maturitas, 2003)***

Questo studio danese analizza la menopausa dal punto di vista della donna,



proponendosi di capire in che misura le pazienti trattano il tema con il proprio MMG e, se la risposta è positiva, capire fino a che punto; inoltre, vengono ricercate le differenze d'opinione e gestione della menopausa tra le donne che ne parlano con il Medico di Famiglia e quelle che non lo fanno. È stato somministrato un questionario, spedito per posta, a 1251 donne di 51 anni nate e vissute in Danimarca, scelte con modalità casuale. Sono state pervenute 972 risposte: il 71,8% di queste affermano riportano risposta positiva riguardo all'aver trattato l'argomento con il proprio medico; tra e donne che han risposto negativamente si son notati una minor incidenza di sintomatologia climaterica e maggior criticità nei confronti della TOS. Potrebbe esserci un bias: i medici tendono ad ascoltare maggiormente le donne con sintomi più severi.

***Hormone therapy prescription among physicians in France and Quebec (Ringa, Menopause, 2004)***

Questo studio si pone come obiettivo di comparare le caratteristiche dei MMG e Ginecologi considerati grandi prescrittori di TOS (oltre il 70% delle loro pazienti in postmenopausa) in Francia ed in Quebec, tramite la somministrazione di questionari a gruppi rappresentativi (2000 medici in Francia, 1000 in Quebec). Al questionario hanno risposto 974 medici francesi (389 MMG e 585 Ginecologi) e 452 canadesi (318 MMG e 134 Ginecologi): l'analisi comparata dei professionisti di ambedue gli stati, rivela che i Ginecologi -in particolar modo quelli canadesi- sono più propensi alla prescrizione di TOS. Tra i MMG non è stata notato nessun particolare fattore associato all'alto tasso di prescrizione, mentre per quanto riguarda i Ginecologi si è notato che il dato è correlato con l'elevato numero di visite giornaliere.

***The prescription of Hormone Replacement Therapy in Spain: differences between general practitioners and gynaecologists (Castelo-Branco, Maturitas, 2006)***

Il lavoro valuta ed analizza la frequenza di prescrizione di TOS nei due gruppi (MMG e Ginecologi) spagnoli, individuando i fattori medico-correlati nella decisione di iniziare o meno il trattamento. Sono stati coinvolti 2700 medici (di cui il 10% MMG e 10% Ginecologi) a cui sono stati inviati questionari. Dai risultati è emerso che solo il 10% dei Ginecologi e il 19,4% dei MMG non ha mai prescritto TOS alle proprie pazienti, decisione motivata dall'elevato numero di effetti collaterali potenziali che innalzano il rapporto rischio/beneficio. L'alternativa più utilizzata in questo caso fu quella dei fitoestrogeni. I MMG che prescrivono TOS la scelgono principalmente per la gestione dei sintomi climaterici e prevenzione dell'osteoporosi; i Ginecologi per il miglioramento della qualità di vita e per la gestione dei sintomi. In Spagna vengono prescritte tante TOS, soprattutto da parte dei Ginecologi.

***General Practitioner's advice on Hormone Replacement Therapy in menopause (Gjelsvik, Tidsskr Nor Laegeforen, 2008)***

La ricerca è stata condotta allo scopo di valutare l'atteggiamento dei MMG nei confronti della menopausa e della TOS, prendendo in considerazione anche la qualità dell'informazione che essi trasmettono alle proprie pazienti. Sono stati estratti, con metodo casuale, 400 MMG Norvegesi, a cui sono stati spediti altrettanti questionari. Sono pervenute 289 risposte (72%), dalle quali è essenzialmente emerso che il 13% dei medici prescrive regolarmente TOS alle pazienti che presentano sintomatologia climaterica, mentre il 29% di essi ne consiglia attivamente la sospensione, qualora le donne fossero in terapia. La qualità delle informazioni fornite dal medico alle pazienti è stata saggiata utilizzando la seguente domanda: "Questo trattamento implica la medicalizzazione di un processo naturale d'invecchiamento?", facendo notare che le risposte

affermative alla domanda erano maggiormente distribuite tra coloro che consigliavano la sospensione della terapia. Rimane comunque alto il numero di medici che consiglia e prescrive la TOS.

***Menopausa e Terapia Ormonale: indagine su conoscenza, atteggiamenti e comportamenti (ISTISAN 2008)***

Il lavoro si prefigge lo scopo di realizzare un'indagine conoscitiva, su base campionaria, finalizzata alla rilevazione di conoscenze, atteggiamenti, aspettative e comportamenti delle donne rispetto a menopausa e TOS. Sono state selezionate 969 donne tra i 45 ed i 60 anni appartenenti a 5 ASL di regioni diverse (Sicilia e Abruzzo per il Sud; Lazio e Marche per il Centro; Piemonte per il Nord): di queste, 720 hanno aderito allo studio (eseguito tramite intervista e questionario), 144 hanno rifiutato e 105 non sono state rintracciate. Dallo studio è emerso che il 90% delle donne vive la menopausa come una normale fase di transizione e che il 16% ha fatto o fa uso di TOS con aderenza alla terapia del 6%; inoltre, è emerso che aderiscono alle campagne di prevenzione oncologica dei tumori femminili, e negli ultimi 5 anni hanno effettuato almeno un controllo ginecologico. Tuttavia, la metà di esse è male informata sulle tematiche oggetto di studio, presentando così difficoltà nell'operare scelte vantaggiose per la propria salute.

## **- IL PROGETTO HEALTH SEARCH -**

Health Search nasce nel 1998 come unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (S.I.M.G.), con tre obiettivi principali:

- sviluppare la ricerca epidemiologica
- raccogliere ed analizzare informazioni
- migliorare la qualità delle cure.

L'unità di ricerca è formata da un gruppo di 880 Medici di Medicina Generale che, su base volontaria, ricevono la formazione adeguata per la descrizione e la registrazione codificata della loro attività professionale, attraverso l'utilizzo di un software di gestione dei dati clinici appositamente personalizzato (MilleWin). Essi vengono scelti in maniera tale da rappresentare uniformemente ogni macro-area geografica in termini di numerosità della popolazione di riferimento, al fine di costituire un database nel quale le informazioni derivanti dalla pratica clinica quotidiana vengano raccolte per gli obiettivi sopra riportati.

Il software Millewin, sviluppato dall'azienda fiorentina Millenium, consiste in una cartella clinica elettronica, che consente ai medici di riportare -in maniera ordinata e per ogni singolo paziente- dati anamnestici, condizioni patologiche, richieste e referti di esami diagnostici e terapie.

La grande utilità di questo sistema, però, risiede nella possibilità di inserire le annotazioni tramite la modalità di “procedura per problemi”: ogni qualvolta il medico debba inserire un nuova condizione od evento patologico nella cartella di un paziente, non deve far altro che digitare i caratteri iniziali di ciò che intende immettere e, come risultato, una finestra a tendina suggerirà i “problemi” già presenti ed aperti ad hoc per quella specifica condizione, permettendo quindi la registrazione del dato in cartella.

Quest'ultimo aspetto é di fondamentale importanza per il funzionamento di Health Search, dato che le ricerche che vengono eseguite tramite questo sistema si appoggiano alla modalità “per problemi” di Millewin: nel nostro caso è bastato far

ricercare all'intero del database tutte le diciture contenenti le parole “menopausa”, “sindrome menopausale”, “terapia ormonale sostitutiva”, “TOS”, per ricavare i dati su cui stiamo basando la nostra analisi. Ogni problema ha una codifica numerica, che segue il sistema di classificazione internazionale delle malattie (ICD): nel nostro caso, la menopausa è indicata con il 627, codice dotato di sottogruppi (627.1, 627.2, e così via) contenenti tutte le condizioni ad essa riferibili.

In maniera analoga si è proceduto per l'estrazione degli altri dati su:

- popolazione totale assistita;
- numero di totale donne assistite;
- numero di donne di età compresa tra i 45 e i 59 anni;
- numero di TOS prescritte;
- numero di pazienti aderenti alla terapia.

Una volta ottenuti i dati, previa estrazione degli stessi da parte di un informatico, abbiamo proceduto alla loro analisi e discussione, come riportato in seguito.

**- RISULTATI -**

	<b>Numero</b>
<b>Ricercatori Aderenti</b>	880
<b>Totale Pazienti (M+F)</b>	1280000
<b>Media Pazienti per Ricercatore</b>	1454,5
<b>Pazienti F (ogni età)</b>	691000

Tabella 1. Dati generali della popolazione assistita.

	<b>Numero</b>	<b>Valore % rispetto 45 &lt; Età Pazienti F &lt; 59</b>	<b>Valore % rispetto popolazione F totale</b>
<b>Pazienti F 45 &lt; Età &lt; 59</b>	60808	100	8,8
<b>Dato "menopausa" in cartella</b>	5528	9,1	0,8
<b>Dato "terapia ormonale sostitutiva" in cartella</b>	6219	10,2	0,9
<b>Dato "aderenza alla terapia" in cartella</b>	2764	4,5	0,4
<b>Età menopausa in cartella</b>	885	1,46	0,13

Tabella 2. Dati estratti dal database di Health Search, con percentuali calcolate sia rispetto alla popolazione femminile totale assistita ("Pazienti F (ogni età)" della Tabella 1.), sia rispetto al gruppo di donne appartenenti al range d'età prescelto.

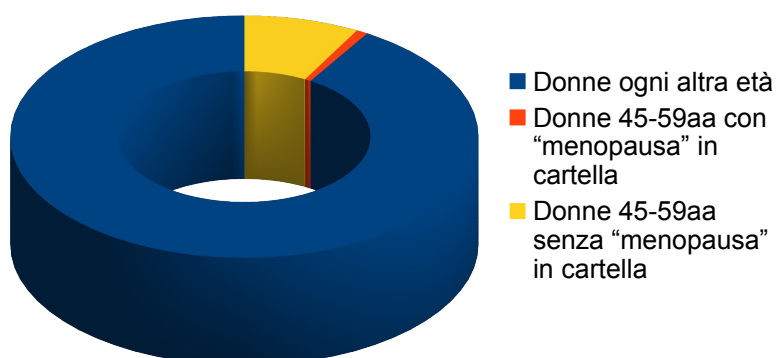


Grafico 1. La menopausa rispetto al totale della popolazione femminile analizzata.

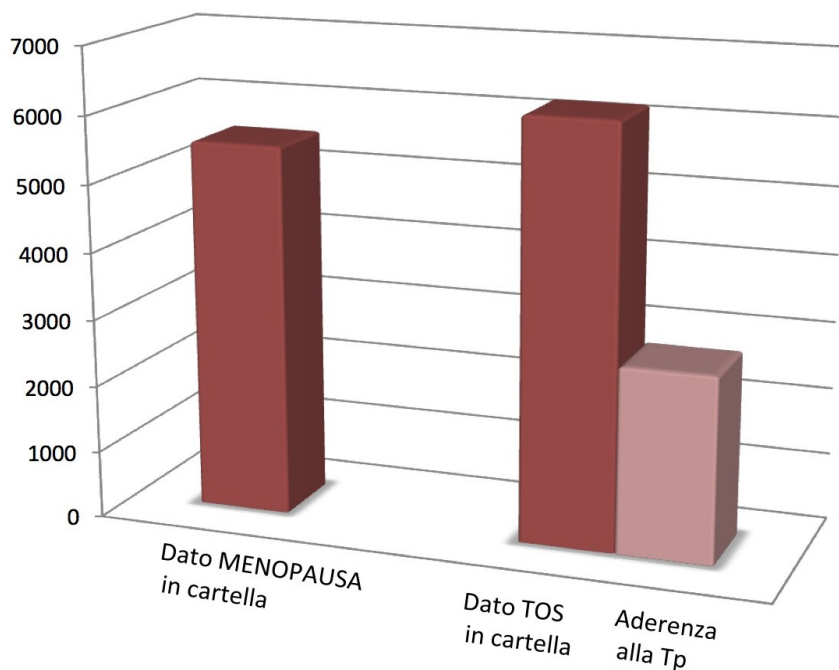


Grafico 2. Confronto tra i dati dello studio, che mette in risalto la discrepanza tra la presenza di prescrizioni di TOS in cartella clinica e l'aderenza alla terapia.

### Confronto con lo studio ISTISAN

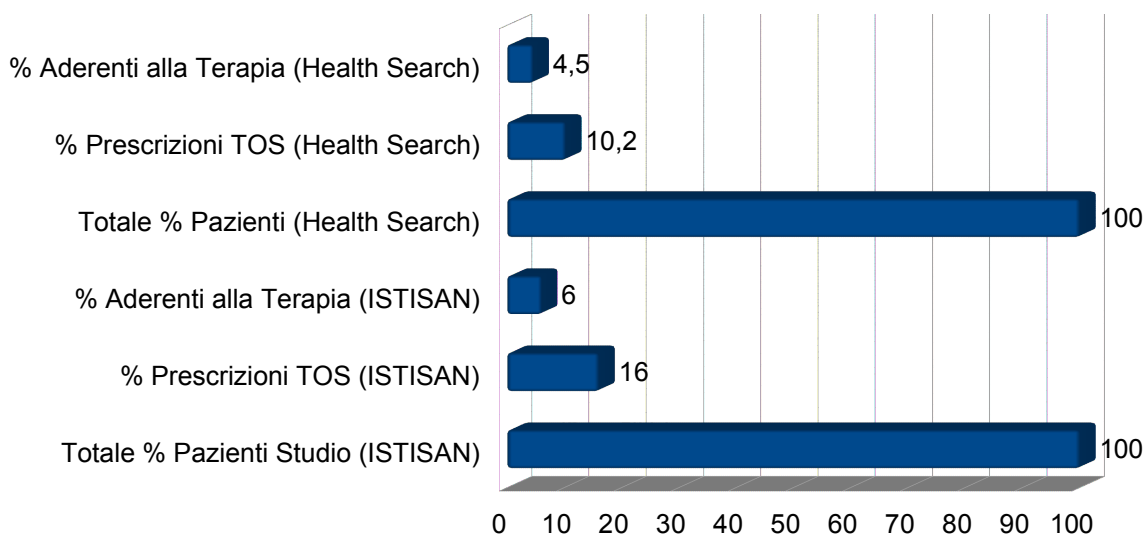


Grafico 3. Confronto tra i risultati in valore percentuale degli studi ISTISAN ed Health Search, assumendo come unitaria la popolazione di ciascuno studio.

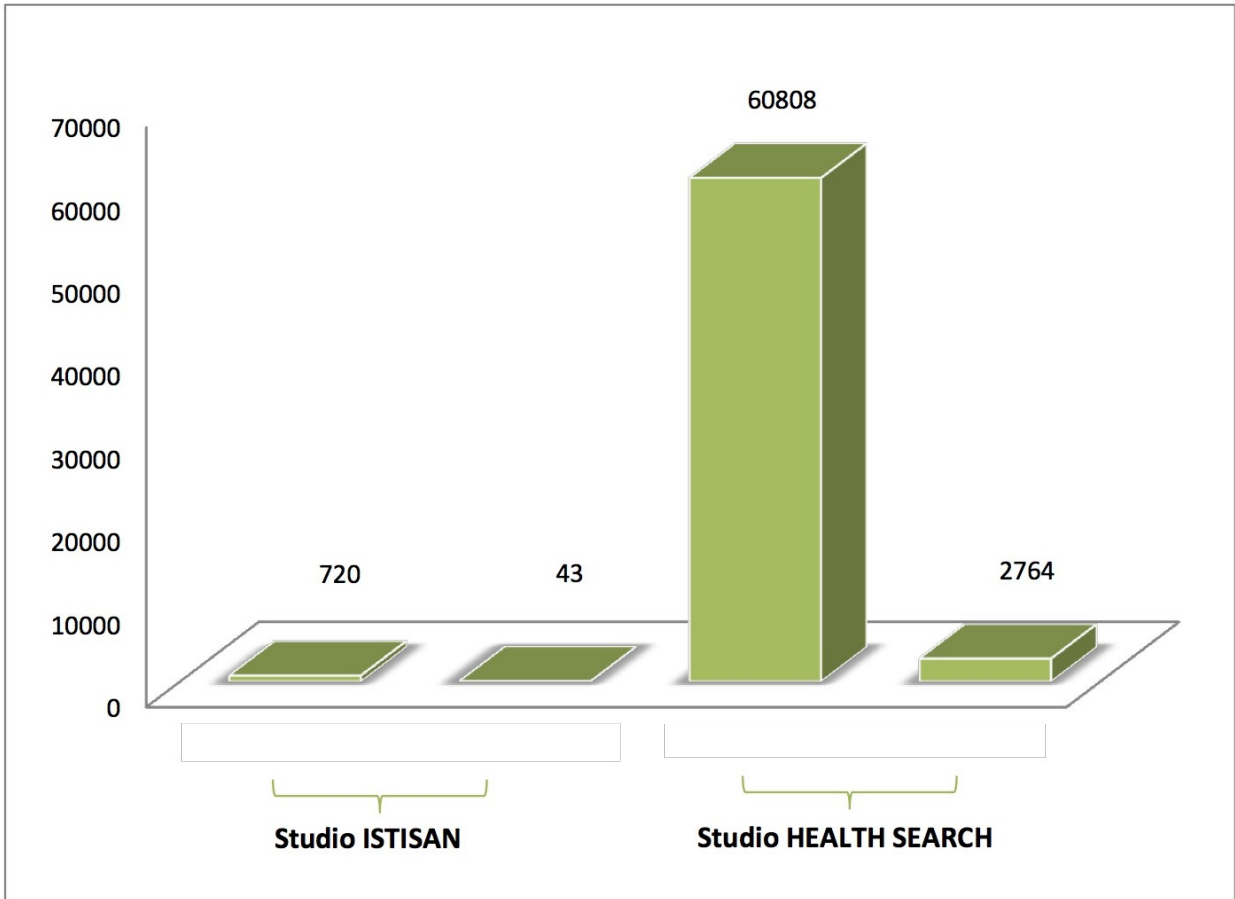


Grafico 4. Confronto dei nostri dati riguardanti il numero di pazienti arruolate e pazienti aderenti alla terapia con quelli dello studio dell'ISTISAN 2008.



## ***-CONCLUSIONI-***

Il nostro studio si è posto come obiettivo quello di capire in che misura il Medico di Medicina Generale, nell'ambito dell'attività quotidiana, tenga conto del problema " menopausa". Dalla lettura dei dati ricavati dal database nazionale del gruppo di 880 ricercatori in medicina generale - di cui la Dott.ssa Nebiacolombo fa parte – siamo giunti alla conclusione che tale figura professionale, pur essendo a contatto con la situazione, nella maggioranza dei casi non ne tiene molto conto, escludendo di fatto la menopausa dai problemi quotidiani più frequentemente affrontati. Tale considerazione è basata su diversi fattori:

- la popolazione analizzata è sufficientemente ampia (691.000 donne totali, di cui 60.808 in una fascia d'età compresa tra i 45 ed i 59 anni, range statisticamente valido per quanto riguarda l'insorgenza di disturbi peri e post-menopausali) e varia, a differenza degli altri studi precedentemente eseguiti che si basavano su popolazioni mediamente 20 più piccole (vedi Grafico 3.);
- il campionamento non è casuale, ma rappresenta in maniera omogenea tutto il territorio nazionale, senza esclusione di sorta, evitando quindi bias di selezione collegabili a questo fattore;
- tutti i ricercatori utilizzano il software Millewin, grazie al quale il database Health Search può raccogliere informazioni in maniera rapida, omogenea, completa e senza la possibilità di escludere dei casi per la mancata aderenza di medici e/o pazienti allo studio;
- a fronte di una popolazione così ampia e fedelmente rappresentativa del territorio, solo nel 9,1% della popolazione femminile tra i 45 ed i 59 anni (la quale, a sua volta rappresenta l'8,8% della popolazione femminile complessiva assistita dagli 880 ricercatori) è stato riportato in cartella il “problema” menopausa: ciò non vuol dire che sia necessariamente legato ad una situazione patologica, dato che potrebbe essere semplicemente

l'annotazione della diagnosi. Va altresì segnalato che non tutte le donne in menopausa riportano in cartella tale dicitura, specialmente coloro che non hanno mai lamentato sintomatologia e/o problemi correlabili;

- tra le donne nel range d'età sopra indicato, il 10,2% ha in cartella almeno una prescrizione di TOS, in qualsiasi sua forma e per qualunque utilizzo: questo dato, che supera quello delle segnalazioni di menopausa nel gruppo di pazienti tra i 45 ed i 59 anni (9,1%), può essere il risultato della prescrizione di terapia in assenza della concomitante apertura del “problema” menopausa all'interno del software. Ad ogni modo, il numero delle prescrizioni appare tra i nostri MMG appare in linea con quello degli studi europei che abbiamo analizzato;
- infine, il dato di aderenza alla terapia tra le donne all'interno del range d'età considerato (4,5%) è derivato dalla proprietà del software Millewin di calcolare le dosi residue del farmaco a disposizione del paziente, tenendo conto della data di prescrizione ed avendo noto il numero di dosi per confezione intera. Questo risultato, però, può essere approssiato seguendo diverse vie interpretative, che non necessariamente si escludono vicendevolmente. 1- Il dato può essere sottostimato: i farmaci normalmente prescritti per la TOS fanno parte della fascia C (non coperti dal SSN), quindi può capitare che i farmacisti, dato l'elevato costo delle preparazioni, vendano comunque il prodotto alle donne che lo richiedono, senza che il Medico venga a saperlo; 2- non sappiamo se vi siano state sospensioni, e di queste quante fossero volontarie o decise dal Medico (conseguenti ad effetti collaterali).

I risultati, quindi, appaiono in linea con le evidenze scientifiche espresse dagli studi dedicati al rapporto rischio/beneficio della TOS, dimostrando che il MMG dei giorni nostri non è un grande prescrittore di tale terapia, dato in linea con quelli degli altri studi (p.e. ISTISAN 2008), tenendo anche conto che in parte di essi la prevalenza prescrittiva viene indagata sia tra MMG che Ginecologi. Tuttavia, gli

stessi dati ci portano anche a concludere che il MMG italiano si occupa forse troppo poco di menopausa (nell'84% dei casi non è riportata in cartella l'età della menopausa), indicando quindi la necessità di una maggiore sensibilizzazione su un tema così importante e trasversale nell'ambito della salute della donna, a differenza di quanto rilevato da alcuni degli studi analizzati.

Inoltre, il database di Health Search, che mai prima d'ora è stato utilizzato per uno studio su larga scala della situazione menopausale italiana, si è rivelato un potente mezzo a disposizione della comunità scientifica nazionale per studi epidemiologici ed osservazionali sull'intero territorio e su qualsiasi tematica. Nel nostro caso, specie dopo l'analisi degli studi condotti in passato sul ruolo del MMG nella gestione della menopausa, è apparso subito chiaro come l'utilizzo di un mezzo istituito ad hoc per la raccolta di dati provenienti dai professionisti della salute che più interagiscono con la varia situazione territoriale, fosse una marcia in più per una raccolta dati più rapida, completa e, quindi, efficiente.

## ***BIBLIOGRAFIA***

1. Houck, J.A. (1966).“WHAT DO THESE WOMEN WANT?” Feminist Responses to Feminine Forever, 1963-1980. *Bulletin of the History of Medicine*, Volume 77, Number 1, Spring 2003, pp. 103-132.
2. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J., Willet W.C., Manson J.E., Stampfer M.J., Hennekens C., Rosner B., Speizer F.E. (1995). THE USE OF ESTROGENS AND PROGESTINS AND THE RISK OF BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *The New England Journal of Medicine*, Volume 332, Number 24.
3. Hershel Jick, Laura E Derby, Marian Wald Myers, Catherine Vasilakis, Katherine M Newton (1996). RISK OF HOSPITAL ADMISSION FOR IDIOPATHIC VENOUSTHROMBOEMBOLISM AMONG USER OF POSTMENOPAUSAL OESTROGENS.
4. Stephen Hulley, MD; Deborah Grady, MD; Trudy Bush, PhD; Curt Furberg, MD, PhD; David Herrington, MD; Betty Riggs, MD; Eric Vittinghoff, PhD. (1998). RANDOMIZED TRIAL OF ESTROGEN PLUS PROGESTIN FOR SECONDARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.
5. Linda L. Humphrey, MD, MPH; Benjamin K.S. Chan, MS; and Harold C. Sox, MD. (2002). POSTMENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE.
6. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. (2002). RISKS AND BENEFITS OF ESTROGEN PLUS PROGESTIN IN HEALTHY POSTMENOPAUSAL WOMEN.
7. Stephen R. Rapp, PhD Mark A. Espeland, PhD Sally A. Shumaker, PhD Victor W. Henderson, MD, MS Robert L. Brunner, PhD JoAnn E. Manson, MD, DrPH Margery L. S. Gass, MD Marcia L. Stefanick, PhD Dorothy S. Lane, MD, MPH Jennifer Hays, PhD Karen C. Johnson, MD, MPH Laura H. Coker, PhD Maggie Dailey, PhD Deborah Bowen, PhD. (2003). EFFECT OF ESTROGEN PLUS PROGESTIN ON GLOBAL COGNITIVE FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.
8. Philip Greenland, MD Laurie LaBree, MS Stanley P. Azen, PhD Terence M. Doherty, BA Robert C. Detrano, MD, PhD. (2004). CORONARY ARTERY CALCIUM SCORE COMBINED WITH FRAMINGHAM SCORE FOR RISK PREDICTION IN ASYMPTOMATIC INDIVIDUALS.

9. Emily Banks, MBBS, PhD Valerie Beral, MD Gillian Reeves, PhD Angela Balkwill, MSc Isobel Barnes, MSc. (2004). FRACTURE INCIDENCE IN RELATION TO THE PATTERN OF USE OF HORMONE THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.
10. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. (2005). CURRENT EVIDENCE ABOUT THE EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON THE INCIDENCE OF MAJOR CONDITIONS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.
11. Million Women Study Collaborators. (2005). ENDOMETRIAL CANCER AND HORMONE-REPLACEMENT THERAPY IN THE MILLION WOMEN STUDY.
12. JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Matthew A. Allison, M.D., M.P.H., Jacques E. Rossouw, M.D., J. Jeffrey Carr, M.D., Robert D. Langer, M.D., M.P.H., Judith Hsia, M.D., Lewis H. Kuller, M.D., Dr.P.H., Barbara B. Cochrane, Ph.D., Julie R. Hunt, Ph.D., Shari E. Ludlam, M.P.H., Mary B. Pettinger, M.S., Margery Gass, M.D., Karen L. Margolis, M.D., M.P.H., Lauren Nathan, M.D., Judith K. Ockene, Ph.D., Ross L. Prentice, Ph.D., John Robbins, M.D., and Marcia L. Stefanick, Ph.D., for the WHI and WHI-CACS Investigators. (2007). ESTROGEN THERAPY AND CORONARY-ARTERY CALCIFICATION.
13. Consensus Conference. (2008). QUALE INFORMAZIONE PER LA DONNA IN MENOPAUSA SULLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA?
14. Marianne Canonico, postdoctoral research fellow, Genevieve Plu-Bureau, gynaecologist, Gordon D O Lowe, professor of vascular medicine, Pierre-Yves Scarabin. (2008). HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
15. Nick Panay, Haitham Hamoda, Roopen Arya and Michael Savvas. (2013). THE 2013 BRITISH MENOPAUSE SOCIETY AND WOMEN'S HEALTH CONCERN RECOMMENDATIONS ON HORMONE REPLACEMENT THERAPY.
16. Gambacciani M., Levancini M. (2014). HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND THE PREVENTION OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS.
17. Baldi S., Becorpi A., Bruni V., Donati S.C., Graziottin A., Lello S., Maffei S., Marchesoni D., Nocera F., Omodei U., Ottanelli S., Trojano V., Vegna G., Agostinelli D., Angeloni C., Bucciantini S., Chirico C., Cicinelli E., Cristiani P., Corrado G., Dessole S., Dolfi G., Dubini V., Fabiani G., Fiorillo F., Forleo P., Gallo M., Gambacciani M.,

Garofalo P., Giulini N.A., Guarino C., Guarino R., Gullo D., Lupo A., Marino L., Mapelli C., Mincigrucci M., Mozzanega B., Pandolfo M.C., Quaranta S., Stomati M. (2007). LINEE GUIDA AOGOI. RACCOMANDAZIONI CLINICO-PRATICHE IN PERI-POSTMENOPAUSA E TERZA ETA'.

**18.** Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. (2007). LONG TERM HORMONE THERAPY FOR PERIMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL WOMEN.

**19.** Lethaby A., Hogervorst E., Richards M., Yesufu A., Yaffe K. (2008). HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR COGNITIVE FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.

**20.** MacLennan A.H., Broadbent J.L., Lester S., Moore V. (2009). ORAL OESTROGEN AND COMBINED OESTROGEN/PROGESTOGEN THERAPY VERSUS PLACEBO FOR HOT FLUSHES.

**21.** Boardman H., Hartley L., Eisinga A., Main C., Roqué M., Bonfill X., Sanchez R.G., Knight B. (2014). HORMONE THERAPY FOR PREVENTING CARDIOVASCULAR DISEASE IN POST-MENOPAUSAL WOMEN.

## ***-RINGRAZIAMENTI-***

Sono fiero di poter dedicare il primo “GRAZIE” di questo paragrafo ai miei genitori, due eroi che mi hanno cresciuto, indirizzato fra mille difficoltà e supportato, senza mai perdersi d'animo e continuando a credere in me; insieme a loro, ringrazio la mia fantastica sorella Marina, instancabile compagna durante questo lungo viaggio, migliore amica e supporter da una vita intera.

Questo giorno è Vostro.

Un ringraziamento altrettanto sentito e caloroso va alle persone speciali che ho conosciuto strada facendo, che con il tempo sono diventate amiche ed amici fraterni e fidati.

Nick e Kehl, due fratelli che non saprò mai ringraziare abbastanza, con cui ho condiviso e condivido momenti di ogni tipo e che più di una volta mi han fatto capire il significato della parola amicizia.

Johnny e Marra, due Amici senza i quali preziosi consigli, ore di studio e di divertimento sarebbero tutti venuti a mancare, rendendo vuoto ed insipido questo lungo percorso.

Bomber, la mia cara Francesca, un'amica preziosa, sempre pronta ad ascoltarmi, consigliarmi ed aiutarmi, in ogni momento e circostanza, sempre con sorriso e divertimento.

Justina, simpatica amica acquisita dalla Lituania, sempre vicina e presente nella mia vita.

Desidero ringraziare anche tutti i compagni di studio e non solo: Matteo, Teo, Paola, Julia, Maria, Fedu, Bianca, Pietro, Yulia, con i quali ogni giorno ha un significato diverso e bellissimo; il mio Amico Marco, tanto lontano fisicamente quanto presente con la mente, che per assistere a questo grande giorno ha fatto un viaggio apposito.

Infine, ma non per ultimi, desidero ringraziare i miei Relatori, il Dott. Stimamiglio e la Dott.ssa Nebiacolombo, persone dalla pazienza e dalla bontà interminabile, con cui sono contento di aver lavorato.

Siete tutti nel mio cuore ed il successo odierno è anche risultato della vostra fantastica presenza nella mia vita.