

# MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

## Raccomandazioni della Società Italiana della Menopausa

A cura del Direttivo della Società

### Direttivo della Società Italiana della Menopausa

**Presidente:** M. Gambacciani

**Past President:** A. Volpe

**Vice-Presidenti:** A. Cagnacci, A. Lanzone

**Tesoriere:** C. Di Carlo

**Segretario:** V. De Leo

**Consiglieri:** N. Biglia, S. Caruso, E. Cicinelli, M. Farris, A. Gambera, S. Guaschino, A.M. Paoletti, N. Russo, F. Vicariotto, P. Villa

### Abbreviazioni

**BZA:** Bazedoxifene • **EC:** Estrogeni Coniugati • **MPA:** Medroxyprogesterone Acetate • **OR:** Odds Ratio • **PMDD:** Disturbo Disforico Premestruale  
**PMS:** Sindrome Premestruale • **RR:** Rischio Relativo • **SERMs:** Selective Estrogen Receptor Modulators • **TOS:** Terapia Ormonale Sostitutiva  
**TSEC:** Tissue Selective Estrogen Complex • **WHI:** Womens' Health Initiative (studio randomizzato controllato con placebo)

### INTRODUZIONE

L'ultimo decennio è stato caratterizzato da una rivalutazione dei rischi e benefici della TOS in menopausa, soprattutto riguardo al rischio cardiovascolare. Il testo è principalmente ispirato al Global Consensus Statement delle maggiori Società Scientifiche mondiali nell'ambito della menopausa e della TOS (The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society) che hanno firmato congiuntamente il documento.

Scopo di queste Raccomandazioni è di fornire un testo agile e aggiornato sulla terapia ormonale nella donna in menopausa. Pertanto non sono trattati i temi generali riguardanti il climaterio e la menopausa, i presupposti fisiopatologici e le terapie non ormonali, che verranno affrontati separatamente in specifici documenti.

Il termine TOS è abitualmente usato per indicare tutte le terapie a base di estrogeni, per via orale, transdermica e vaginale, terapie combinate estro-progestiniche, sequenziali o continue, Tibolone, TSEC.

### PRINCIPI GENERALI

- La menopausa non è una malattia e non necessita di una terapia, ma alcune donne possono risentire del calo ormonale e quindi hanno bisogno di una sostituzione (Tabella 1). La TOS deve essere considerata parte di una valutazione

clinico-terapeutica integrata che includa raccomandazioni sullo stile di vita, la dieta, l'esercizio fisico, per il mantenimento o il raggiungimento di uno stato di salute e di benessere ottimale.

- La TOS non deve essere consigliata in assenza di una chiara indicazione (Tabella 2) come ad esempio la presenza di sintomatologia vasomotoria o la secchezza vaginale.
- Il rapporto tra i benefici ed i rischi della TOS non è assoluto ed univoco ma varia in funzione della selezione delle donne, il momento di inizio e, la dose ed il tipo di TOS.
- Durante il counselling il Medico deve spiegare in termini comprensibili i benefici ed i rischi della TOS, utilizzando i numeri assoluti piuttosto che le percentuali che, derivate dai Rischi Relativi (RR) o Odds Ratio (OR), possono generare confusione ed inutili allarmismi. Sarebbe auspicabile utilizzare materiale iconografico e opuscoli per ottenere un consenso realmente informato. Non è assolutamente raccomandato ottenere un consenso informato scritto e firmato dalla paziente.
- La TOS include un'ampia varietà di composti con proprietà estrogenica, progestinica, combinazioni estro-progestiniche, composti ad azione estro-progestinica-androgenica (Tibolone), combinazioni di estrogeni con SERMs (denominati TSEC). Tutti questi composti, con diversi dosaggi e vie di somministrazione, hanno benefici, ma soprattutto potenziali rischi molto diversi (Tabella 3). Di conseguenza, per la TOS non può esistere un "effetto di classe" valido in assoluto. Assumere un effetto di classe non è appropriato e genera sicuramente confusione tra i Clinici e la popolazione.

- Non è indicata la prescrizione della TOS a tutte le donne in menopausa, se non si evidenzia l'indicazione clinica alla terapia stessa.
- La TOS rimane la terapia più efficace per il trattamento della sintomatologia climaterica, dai sintomi vasomotori alla sindrome genitourinaria della menopausa. Altri sintomi climaterici come i dolori muscolo-articolari, le alterazioni del tono dell'umore, le modificazioni del ritmo sonno-veglia, le modificazioni del comportamento sessuale, e la qualità di vita (QoL) possono migliorare con la TOS.
- Il principio fondamentale è trattare le donne sintomatiche. La TOS sistemica è essenzialmente indicata per le donne sintomatiche di età inferiore ai 60 anni, o comunque entro i 10 anni dalla menopausa, dopo avere escluso la presenza di controindicazioni (Tabella 4), (Fig 1)
- La selezione delle pazienti sintomatiche nell'immediato periodo postmenopausale, o perimenopausale, è essenziale per mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni, che solo un inizio precoce può garantire. Infatti, la presenza di sintomi della menopausa è correlata ad un maggior rischio endocrino-metabolico che condiziona un profilo di impiego clinico più mirato e razionale.
- Il rapporto rischi/benefici è sicuramente più favorevole nelle donne sintomatiche che iniziano una TOS al di sotto dei 60 anni e comunque entro i 10 anni dalla menopausa (Fig.2)
- In generale, non esiste dosaggio o prodotto ideale adatto per tutte le donne a qualsiasi età. Ogni combinazione può avere caratteristiche peculiari che possono essere opportunamente utilizzate. I numerosi prodotti disponibili consentono una personalizzazione dinamica della terapia, modificando il dosaggio, la scelta del progestinico e la via di somministrazione in base alle caratteristiche, obiettivi e preferenze della donna per garantire una eccellente efficacia con massima sicurezza.
- Studi clinici osservazionali dimostrano che la terapia transdermica non determina alcun incremento delle tromboembolie venose o di ictus nella popolazione generale. Nei soggetti a rischio ad es. con con trombofilie genetiche in cui c'è un rischio di base più elevato, la TOS deve essere valutata con lo specialista, caso per caso.
- La TOS può essere eseguita utilizzando diversi dosaggi, secondo le condizioni cliniche della donna (Tabella 3). Per dosi standard si intende la somministrazione di 2 mg di 17 $\beta$  estradiolo per via orale o dosi equivalenti di altri preparati estrogenici. Altri dosaggi sono entrati nell'uso corrente e sono riferiti come dose bassa o ultra-bassa, da aggiustare secondo le esigenze cliniche e dell'età della donna. In genere, è buona norma ridurre il dosaggio ormonale con l'età anagrafica della donna. Dosaggi inferiori a quelli utilizzati negli anni passati mostrano una buona efficacia sui sintomi clinici e mantengono gli effetti preventivi benefici, con un profilo di rischio indubbiamente migliore.
- La TOS deve essere personalizzata in funzione delle caratteristiche individuali della donna, della storia personale e familiare, dei risultati di esami clinici strumentali eventuali, delle preferenze e le aspettative, oltre che della sintomatologia prevalente.
- Le donne che utilizzano la terapia ormonale dovrebbero eseguire un controllo ginecologico almeno annuale, per la rivalutazione della sintomatologia, della storia familiare e personale, e di eventuali esami strumentali ed ematochimici richiesti dalle caratteristiche individuali.
- Non vi è alcuna indicazione a porre tassative limitazioni alla durata d'uso della TOS. La decisione di continuare la TOS, modificarla o cessarla dipende dalle condizioni individuali della donna e dagli obiettivi clinici.
- La maggioranza delle donne in postmenopausa può utilizzare la TOS. Alle poche donne che non possono assumere la TOS devono essere consigliate terapie alternative.

## Menopausa Precoce

Le donne che vanno incontro ad una menopausa spontanea o iatrogena prima dei 45 anni e ancor più, prima dei 40, sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari, osteoporosi e demenza. Queste donne possono beneficiare della TOS, eseguibile anche con contraccettivi orali, qualora non sussistano controindicazioni al loro utilizzo, almeno fino all'età in cui insorge comunemente la menopausa fisiologica.

Pur non essendo disponibili dati provenienti da studi di confronto, è concettualmente preferibile utilizzare preparati contenenti estrogeni naturali (estradiolo emidrato o valerato) per un migliore profilo metabolico.

La TOS può ridurre il rischio delle malattie cronico-degenerative e deve essere continuata almeno sino all'età media della menopausa fisiologica.

## DOSAGGI E COMBINAZIONI

- La dose da impiegare è la minima efficace, iniziando con dosi basse per poi eventualmente modificarle in funzione della risposta clinica della paziente e la possibile comparsa di effetti collaterali da sovradosaggio (Tabella 5). È stato ormai ampiamente dimostrato che dosi più basse di quelle standard sono in grado di mantenere una buona efficacia sui sintomi climaterici nella maggior parte delle donne. Per questi dosaggi non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture da osteoporosi. Tuttavia, studi controllati dimostrano un effetto protettivo sulla densità minerale e sul turnover metabolico dell'osso, sovrapponibili ai dosaggi maggiori.
- Nelle donne in menopausa naturale, la terapia estrogenica deve essere associata ad un progestinico, per prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale. La somministrazione combinata continua sembra essere più sicura delle somministrazioni sequenziali per quanto riguarda la protezione endometriale nel lungo periodo. L'uso di un dispositivo intrauterino medicato al progestinico è razionale per la protezione endometriale, anche se al momento mancano studi adeguati per un alto livello di evidenza.
- Le donne sottoposte ad isterectomia dovrebbero essere trattate esclusivamente con terapia estrogenica. Lo studio WHI dimostra che la componente progestinica (MPA) ha un ruolo importante nella TOS per la protezione endometriale, ma ha potenziali effetti cardiovascolari negativi e promuove

un aumentato rischio di cancro della mammella. Altri moderni progestinici e il progesterone naturale possono ottimizzare gli effetti metabolici e le azioni sulla mammella.

La scelta del progestinico è critica poiché gli effetti collaterali e vere intolleranze al progestinico sono tra i principali fattori che inducono una riduzione della compliance. Una storia clinica di depressione, di PMS/PMDD, aumentata densità mammaria, diabete o sindrome metabolica può rendere non appropriata la somministrazione del progestinico per via sistemica.

L'uso di una bassa dose di estrogeni in associazione con un SERM al posto del progestinico sembra una valida alternativa.

La somministrazione di EC 0.45mg/BZA 20mg (TSEC) approvata per il trattamento delle vampate di calore riduce la densità mammaria ma ulteriori studi sono necessari per confermare il suo potenziale impatto positivo sul carcinoma della mammella.

- La terapia con androgeni dovrebbe essere riservata alle donne con sintomi clinici di insufficienza androgenica (Tabella 6). In donne ovariectomizzate o con insufficienza surrenalica, la terapia con androgeni ha effetti positivi significativi, in particolare sulla qualità di vita e sulla funzione sessuale. Non esistono in commercio preparati androgenici studiati ed approvati per un loro utilizzo nella donna, per cui si ricorre, là dove è utile, all'utilizzo off-label dei prodotti registrati per l'uomo. La terapia con androgeni dovrebbe essere riservata a donne selezionate in cui un deficit androgenico può essere responsabile di una risposta insufficiente alla TOS.

## CONTROINDICAZIONI

Le controindicazioni, cioè quelle condizioni in cui la somministrazione di TOS non è accettabile sono riportate nella Tabella 4. Non sono controindicazioni alla TOS i tumori ginecologici (ad eccezione di sarcomi uterini, tumori delle cellule della granulosa e tumori ovarici sierosi di basso grado soprattutto endometrioidi) come il carcinoma della cervice, e tutte le altre patologie neoplastiche non ormono-dipendenti. Inoltre, alcune condizioni molto frequenti quali la fibromatosi uterina, l'endometriosi, il diabete mellito, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia, il fumo, l'ipertensione e l'obesità, non devono essere considerate controindicazioni ma solo indicazioni ad una più stretta personalizzazione di dosaggi e schemi di trattamento, utilizzando bassi dosaggi e/o terapie transdermiche.

## EFFETTI COLLATERALI

- La comparsa degli effetti collaterali può essere determinata dal dosaggio, dal tipo e/o dalla via di somministrazione utilizzata (Tabella 5).
- I sanguinamenti anomali, frequenti nei primi mesi di trattamento, possono portare a un aumento ingiustificato delle procedure diagnostiche (i.e., isteroscopie, biopsie), che possono rendersi necessarie nel più lungo periodo alla persistenza del sintomo.

- Il dosaggio di estrogeni correla con la sensazione di nausea, gonfiore addominale, dolori pelvici, ritenzione di liquidi/aumento di peso. La somministrazione di progestinici/progesterone può determinare cefalea, irritabilità, depressione, difficoltà a concentrarsi, o esacerbare la PMS/PMDD.

Utilizzando regimi sequenziali si può avere un peggioramento del tono dell'umore durante la fase di somministrazione del progestinico, più frequentemente nelle donne con storia clinica di PMS/PMDD. In pratica, la risposta può essere diversa con progestinici diversi e talvolta può valere la pena tentare di cambiare progestinico.

- La densità mammaria clinica e alla mammografia aumenta in maggior misura con le terapie estroprogestiniche che con la sola terapia estrogenica. L'elevata densità mammografica, di per sé associata ad un aumento del rischio di carcinoma della mammella, può anche ridurre il potere diagnostico della mammografia e a volte rendere necessari esami aggiuntivi per chiarire la natura di un addensamento. Alcuni progestinici, come il MPA, peggiorano la tolleranza glicidica aumentando la resistenza insulinica.
- Una storia clinica di depressione, PMS/PMDD, densità mammaria aumentata, diabete o sindrome metabolica può rendere non appropriata la somministrazione del progestinico per via sistemica. L'utilizzo delle spirali medicate al progestinico sembra rappresentare in questi casi una scelta potenzialmente valida, anche se non sono stati condotti studi controllati al proposito. L'uso di CEE in associazione al BZA è sicuramente un'opzione per le donne che non tollerano i progestinici.

## EFFETTI DELLA TOS A BREVE TERMINE

### Sintomatologia vasomotoria

La TOS è la terapia di scelta e la più efficace per i sintomi vasomotori e urogenitali. Altri disturbi associati alla sintomatologia vasomotoria quali l'instabilità emotiva, disturbi del sonno possono migliorare durante TOS. La somministrazione di una TOS personalizzata (compresa la possibile somministrazione di basse dosi di testosterone) può migliorare la sessualità e la qualità di vita della donna. La decisione di protrarre la TOS oltre i 60 anni deve essere il risultato di una analisi complessiva rischi-benefici, modulando il dosaggio e la via di somministrazione. Pertanto la dose dovrebbe essere proporzionalmente ridotta con l'avanzare dell'età passando progressivamente dai dosaggi standard adatti all'età perimenopausale a dosaggi minori. Inoltre, per compensare l'effetto dell'età sul rischio trombotico, dopo i 65 anni sarebbe opportuno privilegiare la somministrazione transdermica di estrogeni.

### Sindrome Genitourinaria della Menopausa

La TOS migliora i sintomi da atrofia urogenitale. La terapia estrogenica vaginale a basso dosaggio è la terapia di scelta per le donne che lamentano unicamente la sindrome genitourinaria. Tutti i preparati estrogenici locali mostrano un'efficacia paragonabile. I preparati estrogenici vaginali per la terapia dell'atrofia urogenitale non richiedono l'associazione progestinica in quanto i dosaggi utilizzati e/o il tipo di estrogeno



somministrato (come il promestriene e l'estriolo) non sono in grado di determinare una proliferazione dell'endometrio.

Per il trattamento dei sintomi dell'atrofia vulvovaginale è disponibile ospemifene, un SERM indicato per il trattamento dell'atrofia vaginale, con una efficacia simile a quella delle terapie estrogeniche vaginali.

## Effetti Muscoloscheletrici

La TOS ha effetti positivi su altri sintomi come dolori articolari e muscolari, cute, tessuto connettivo, cartilagini articolari e dischi intervertebrali. Questi effetti hanno potenziali e rilevanti azioni sulla patologia dolorosa osteoarticolare, le artralgie migranti frequentemente lamentate in maniera ingravescente dalle donne in postmenopausa.

## EFFETTI DELLA TOS A LUNGO TERMINE

### Osteoporosi postmenopausale

La TOS a dosaggi standard è efficace nel controllare il turnover metabolico dell'osso e prevenire la perdita di massa ossea correlata alla menopausa, riducendo l'incidenza di tutte le fratture osteoporotiche, incluse le fratture vertebrali e femorali. Dosaggi inferiori al dosaggio standard sono capaci di equilibrare il turnover metabolico dell'osso, riducendo il riassorbimento e prevenendo la perdita di massa ossea. Tuttavia, per le basse dosi non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture.

La TOS è indicata per la prevenzione dell'osteoporosi nelle pazienti con menopausa precoce e nelle donne in postmenopausa tra i 50 e i 60 anni con rischio di frattura.

La decisione di protrarre la TOS oltre i 60 anni di età, per la sola prevenzione delle fratture osteoporotiche, deve tener conto dei possibili effetti a lungo termine dei vari tipi e dei vari dosaggi della TOS in confronto ad altre terapie comprovate. Soltanto la TOS si è dimostrata capace di prevenire le fratture nelle donne non francamente osteoporotiche.

Nella donna con più di 60 anni non è raccomandato iniziare la TOS con il solo scopo di prevenire le fratture da osteoporosi.

### Patologia Cardiovascolare

La selezione delle donne e il momento d'inizio della TOS sono essenziali nel determinismo delle azioni degli ormoni sul sistema cardiovascolare e possono spiegare i risultati apparentemente contrastanti apparsi in letteratura.

La TOS riduce il rischio di diabete e ha effetti positivi su altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare come il profilo lipidico, la pressione arteriosa, la distribuzione del grasso corporeo e la sindrome metabolica. La maggior parte degli studi, sia osservazionali che randomizzati, evidenzia i potenziali benefici della TOS nel ridurre il rischio di malattia coronarica, la mortalità cardiaca e la mortalità totale, se iniziata in donne con sintomatologia climaterica, altrimenti sane, senza malattie cardiovascolari, al di sotto dei 60 anni o entro i 10 anni dall'inizio della menopausa (concetto riferito come finestra di opportunità, "window of opportunity"). La TOS iniziata a dosaggi standard nella donna oltre i 65 anni e nelle donne con patologie cardiovascolari preesistenti può determinare un aumento del rischio cardiovascolare.

La terapia con estrogeni da soli sembra avere un effetto più favorevole rispetto alla terapia estro-progestinica. Studi osservazionali, RCTs e metanalisi dimostrano che la terapia con soli estrogeni diminuisce il rischio della mortalità totale e della mortalità legata alla malattia coronarica, in donne sane che abbiano iniziato la terapia in età inferiore ai 60 anni o comunque entro i 10 anni dalla menopausa.

I risultati ottenuti con le combinazioni E/P sono meno univoci e dipendono dal tipo e dalla dose del progestinico. Il progesterone naturale o alcuni progestinici, come il drospirenone caratterizzato da proprietà antimineralcorticoidi, possono avere vantaggi aggiuntivi sul profilo cardiovascolare rispetto ad altri progestinici di sintesi, evidenziando l'importanza della scelta del progestinico nella composizione della TOS quale potenziale protezione contro l'insorgenza delle malattie cardiovascolari.

### Disturbi cognitivi

Studi osservazionali dimostrano che la TOS in donne giovani in menopausa chirurgica, può avere benefici sui disturbi cognitivi. Dagli studi osservazionali emerge che la TOS è associata ad un più basso rischio di demenza senile e di morbo di Alzheimer.

Di contro, iniziando la TOS in donne oltre i 69 anni non si ha un miglioramento dei sintomi, né una rallentata progressione della malattia nelle donne con morbo di Alzheimer. Al contrario nelle pazienti anziane che utilizzino per via orale EC+MPA a dosaggi standard si osserva un aumento del rischio di demenza.

Questo effetto non è stato evidenziato utilizzando i soli EC. Ancora una volta si evince il ruolo cardine del momento di inizio, e come la TOS iniziata precocemente entro i 60 anni di età o entro i 10 anni dalla menopausa possa prolungare nella donna sana i benefici della stimolazione estrogenica. Tuttavia, la TOS non deve essere iniziata con il solo fine di prevenire la demenza senile.

### Carcinoma della Mammella

Il grado di associazione tra carcinoma della mammella e TOS in postmenopausa è controverso. Il rischio attribuibile alla TOS è sicuramente basso e quantificabile per le donne che utilizzano prodotti combinati estro-progestinici in circa 8 casi in più per ogni 10.000 donne/anno.

Nello studio WHI, la somministrazione di soli EC in donne isterectomizzate per 7-15 anni non ha aumentato il rischio di carcinoma della mammella (circa 7 casi in meno per ogni 10.000 donne/anno). Studi osservazionali europei suggeriscono che la somministrazione di estradiolo in associazione con progesterone micronizzato o di idrogesterone non sia associata ad un aumento significativo del rischio di cancro della mammella, come avviene con altri progestinici di sintesi.

L'uso di EC in associazione al BZA per la protezione endometriale ha la potenzialità di ridurre o annullare il rischio mammario, grazie all'effetto antiproliferativo sulla mammella del SERM dimostrato negli studi sperimentali, anche se al momento non esistono dati clinici al riguardo. Il rischio di carcinoma della mammella diminuisce rapidamente dopo la cessazione della TOS, e dopo 5 anni dall'interruzione della terapia il rischio non sembra maggiore di quello delle donne che non hanno mai fatto TOS. Il cancro della mammella in atto o pregresso è una controindicazione alla TOS.

Tuttavia, gli estrogeni vaginali a basse dosi possono essere considerati con cautela solo nelle donne sintomatiche che non rispondono ai lubrificanti/reidratanti e che non stanno assumendo inibitori dell'aromatasi. Anche Ospemifene può essere utilizzato per l'AVV dopo carcinoma mammario purché siano terminati i trattamenti chemio o ormonoterapici. Non esistono dati di sicurezza sull'uso di preparati fitoestrogenici nelle donne con precedente cancro della mammella.

### Carcinoma dell'endometrio

La terapia sistemica con soli estrogeni induce una stimolazione dell'endometrio correlata alla dose, con aumento del rischio di iperplasia e carcinoma, mentre la TOS combinata continua riduce il rischio di tumore dell'endometrio.

Al contrario, le terapie sequenziali portano ad un lieve, ma significativo, aumento del rischio dopo 3-5 anni di utilizzo. I nuovi schemi di terapia a basso dosaggio causano minore stimolazione endometriale e minore frequenza di sanguinamento. I dispositivi per la somministrazione intrauterina del progestinico possono presentare dei vantaggi per un minore impatto metabolico.

Tuttavia, anche i progestinici per via intrauterina sembrano aumentare il rischio di carcinoma della mammella rispetto alla terapia estrogenica da sola. Un precedente cancro dell'endometrio ormonosensibile di tipo I è comunque una controindicazione alla TOS. Non esistono dati di sicurezza sull'uso di preparati fitoestrogenici nelle donne con precedente cancro dell'endometrio.

### Carcinoma del colon-retto

La TOS riduce il rischio di cancro del colon-retto, con una riduzione di circa 6 eventi su 10.000 donne /anno. Questo effetto è stato evidenziato con le associazioni estroprogestiniche ed in misura minore e non significativa, con la sola terapia estrogenica.

### Tromboembolismo Venoso

Il rischio di tromboembolismo venoso durante la TOS dipende dall'età (è minimo sino ai 60 anni) e dal BMI. Il rischio è maggiore nei primi 6-12 mesi di TOS.

Studi osservazionali hanno dimostrato che la terapia estrogenica transdermica, sembra eliminare il rischio trombo embolico associato con la terapia orale. Il rischio tromboembolico può essere influenzato dal tipo di progestinico. L'associazione EC e BZA non sembra aumentare il rischio di tromboembolia venosa rispetto al placebo.

Il rischio di ictus è connesso con l'età. L'incremento del rischio per ictus ischemico è quantificabile nell'ordine di 1 caso in più/ 1000 donne l'anno, il che per definizione è un evento raro. Comunque il rischio non aumenta nelle donne normotese di età tra i 50 e i 59 anni. I dati ottenuti con la terapia a basse dosi di estrogeni sono incoraggianti. Lo screening per trombofilia prima della somministrazione della terapia sostitutiva non è indicato. Un'accurata anamnesi e l'esame clinico sono essenziali per la valutazione del rischio trombotico. Screening selettivi possono essere adottati sulla base della storia personale e familiare.

## CONCLUSIONI

- La TOS deve essere prescritta esclusivamente a donne sintomatiche
- Un inizio precoce in età perimenopausale ottimizza il rapporto rischio/beneficio.
- La sicurezza della TOS dipende in larga parte dall'età in cui viene iniziata.
- Nelle donne sintomatiche che hanno meno di 60 anni i benefici sulla sintomatologia sono di gran lunga maggiori di qualsiasi ipotetico rischio.
- Le nuove preparazioni orali con basse dosi mantengono i benefici su sintomi e osteoporosi, mentre riducono gli effetti collaterali e i potenziali rischi.
- Il progesterone naturale ed alcuni progestinici, come il diidrogesterone e drospirenone, possono ridurre al minimo gli effetti collaterali, aumentando gli effetti positivi in donne selezionate.
- L'associazione di EC e BZA ha la potenzialità di contrastare gli effetti degli estrogeni su mammella ed endometrio e PMS, mantenendo l'efficacia terapeutica sui sintomi ed un profilo metabolico ottimale, evitando la somministrazione dei progestinici
- Per il trattamento della sola Sindrome Genitourinaria della menopausa sono da preferirsi i trattamenti estrogenici locali a basso dosaggio o la somministrazione orale di ospemifene

**Tabella 1**

## Principi Generali per una corretta TOS

### Selezione delle pazienti

- Trattare le donne sintomatiche

### Timing

- Mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni
- Inizio precoce

### Personalizzazione

- Non esiste il dosaggio ideale
- Diverse combinazioni hanno caratteristiche peculiari
- Ridurre il dosaggio con l'età

**Tabella 2**

## Indicazioni alla TOS

Sindrome vasomotoria

Sindrome Genitourinaria

Dolori muscolo-articolari migranti

Modificazioni del ritmo sonno-veglia

Alterazioni del tono dell'umore

Disfunzioni sessuali

Prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate

Prevenzione dell'atrofia

- Epiteli, cute
- Tessuto connettivo
- Dischi intervertebrali

**Tabella 3**

## Dosaggi utilizzati per la TOS

DOSE	estradiolo orale (mg)	EC (mg)	Estradiolo gel transcutaneo	Estradiolo cerotto (mg)	Tibolone (mcg)
Standard	2	0.625	1.5	50	2.5
Bassa	1	0.45	1	25	1.25
Ultra-Bassa	0.5	0.30	0.75	12.5	0.625

**Tabella 4**

**Controindicazioni alla TOS**

Sanguinamento uterino anomalo non investigato
Carcinoma della mammella
Carcinoma endometriale ormonosensibile tipo I
Iperplasia endometriale non trattata
Patologia coronarica e cerebrovascolare (ad es. angina, infarto del miocardio, ictus)
Tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
Malattie epatiche croniche o in atto, fino al ritorno alla normalità dei test di funzionalità epatica;
Porfiria cutanea tarda
Otosclerosi
Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
Rifiuto della donna informata

**Tabella 5**

**Effetti collaterali della TOS**

Sanguinamenti anomali
Aumento delle procedure diagnostiche (i.e., isteroscopie, biopsie)
Tensione /dolore mammario
Aumento delle procedure diagnostiche (ecografie, mammografie, biopsie)
Nausea, gonfiore addominale, dolori pelvici
Cefalea, irritabilità, depressione, difficoltà a concentrarsi
Ritenzione di liquidi/aumento di peso

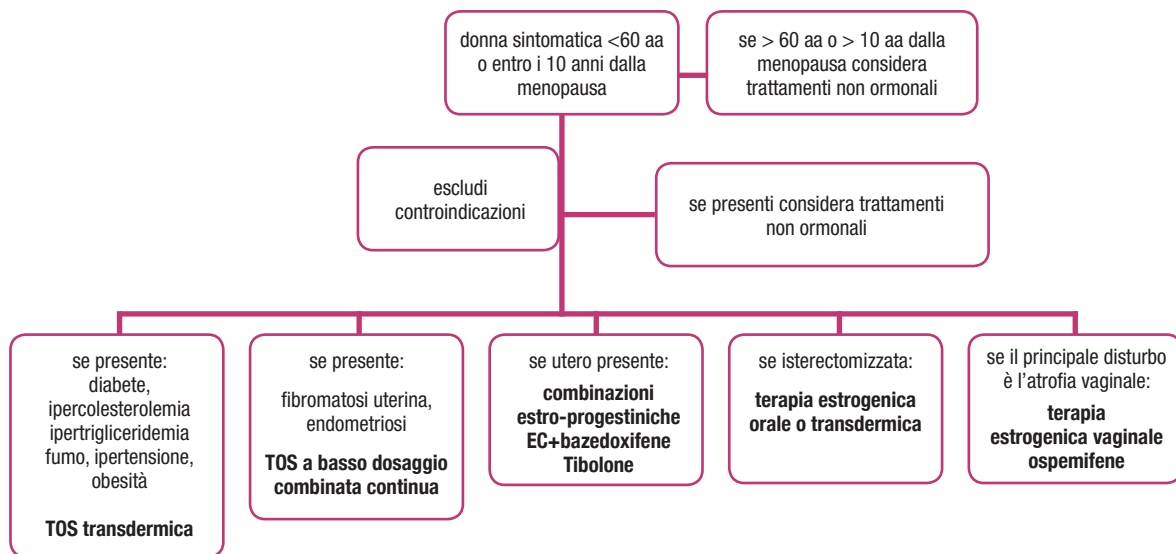
**Tabella 6**

**Sintomi da carenza androgenica**

Riduzione o perdita del desiderio e della sensibilità sessuale
Diminuita eccitabilità e capacità di orgasmo
Diminuzione del senso di energia vitale e di benessere
Perdita del tono muscolare
Atrofia genitale non responsiva agli estrogeni
Secchezza e fragilità dei capelli
Secchezza cutanea

**Fig. 1**

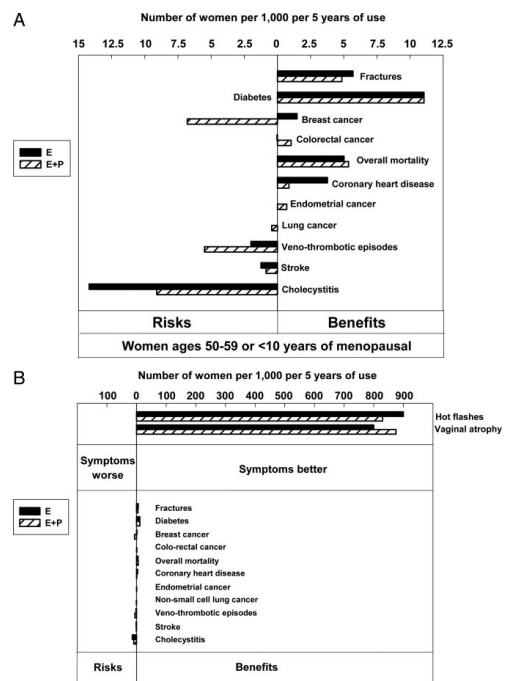
## Procedimento operativo per la prescrizione della TOS



**Fig.2**

## Effetti della TOS in 1000 donne di età compresa tra 50 ed 59 anni, o comunque entro 10 anni dalla menopausa.

Nel Pannello A i rischi e i benefici sono espressi come numeri assoluti dei casi attribuibili alla TOS per 5 anni con terapia estrogenica (E, colonne nere) o terapia estrogeno-progestinica (E+P, colonne tratteggiate). Nel Pannello B, i rischi e i benefici sono disegnati con una scala maggiore per poterli confrontare con l'effetto della TOS sulla sintomatologia vasomotoria e atrofia vaginale. Comparando la riproduzione dei dati nelle due scale nei due pannelli è evidente in numeri assoluti e reali il numero delle donne che hanno un concreto beneficio sintomatologico dalla terapia oltre a possibili ulteriori benefici e possibili rischi. (figura tratta da Ref.1)



## REFERENZE

1. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (Suppl 1): s1 – 66
2. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19 : 257 – 71
3. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy.. de Villiers T. J, M.L.S. Gass, C.J. Haines, J.E. Hall, R.A. Lobo, D.D. Pierroz, M. Rees. *Climacteric* 2013;16:203–204
4. de Villiers T. J., A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D. F. Archer, R. J. Baber, S.R. Davis, A. A. Gompel, V. W. Henderson, R. Langer , R. A. Lobo, G. Plu-Bureau and D. W. Sturdee, on behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–337
5. Shifren & Gass, for the NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group, *Menopause*, Vol. 21, No. 10, 2014
6. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ et al Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–556
7. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, 19:2, 109-150