

**V Corso AGGIORNAMENTO
AME IN ENDOCRINOLOGIA
CLINICA**



20/22
MARZO
2014

AGRIGENTO

**TERAPIA SOSTITUTIVA
IN MENOPAUSA:
ISTRUZIONI PER L'USO**

Vincenzo Toscano

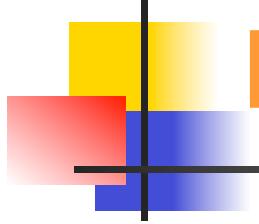
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

**AZIENDA OSPEDALIERA
SANT'ANDREA**
FACOLTÀ DI MEDICINA E
PSICOLOGIA





DEFINIZIONE

La transizione verso la menopausa comincia generalmente con un alterazione dell' intervallo fra i cicli (peri-menopausa).

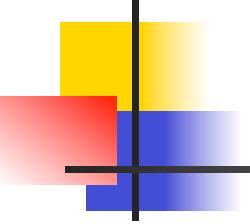
Il termine post-menopausa si usa dopo che è passato un anno dall' ultimo flusso mestruale.

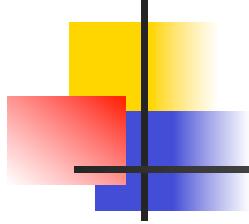
La maggior parte delle donne va in menopausa in una età compresa fra i 45 e 58 anni, con una media di 51 anni.

DEFINIZIONE

Diagnosi retrospettiva dopo almeno 12 mesi di amenorrea.

	Final menstrual period (FMP)							
Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal transition		Postmenopause		
Duration of stage:	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late	
	Perimenopause					(a) 1 yr		
Menstrual cycles:	Variable			Variable			(b) 4 yrs	until demise
Endocrine:	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amenorrhea x 12 months	None	
	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

- 
- Quante donne si rivolgono a voi per i disturbi della perimenopausa/menopausa?
 - Che sintomi lamentano più frequentemente ?
 - E per quali sintomi pensate di trattarle?
 - Di queste, quante ne trattate?
 - Prima di trattarle cosa fate?
 - Come le trattate?
 - Come monitorate il trattamento ?
 - Dopo quanto tempo lo sospendete?



DEFINIZIONE E ENTITA' DEL PROBLEMA

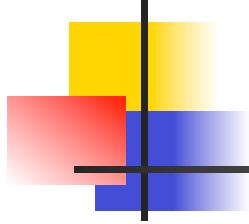
I sintomi più frequentemente lamentati sono:

- ✓ hot flushes
- ✓ sudorazioni notturne
- ✓ secchezza vaginale
- ✓ disturbi del sonno
- ✓ infezioni recidivanti delle vie urinarie

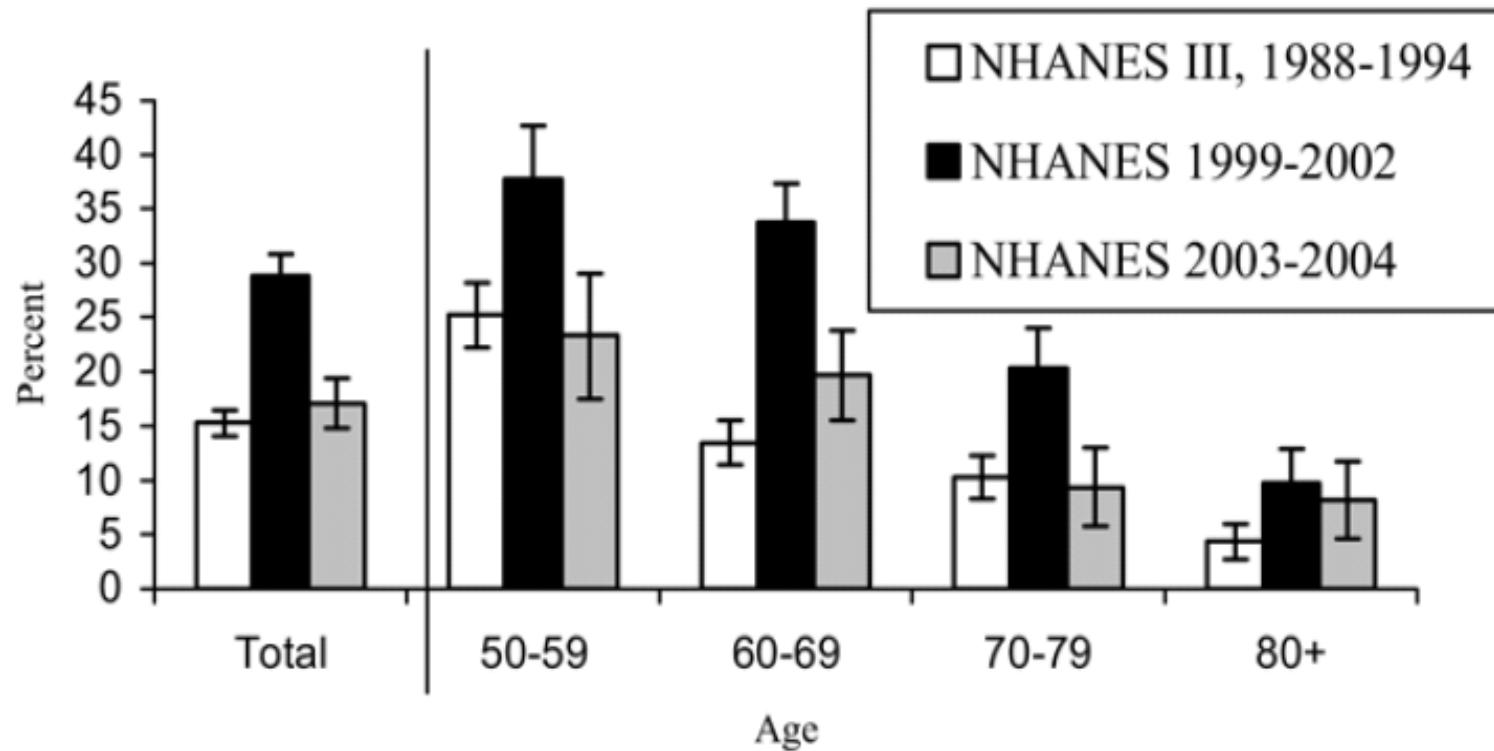
Non vi è tuttavia universalità nel lamentare i disturbi.

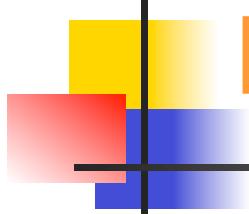
La maggior parte delle donne si autogestisce i fastidi e solo un 10% richiede l'intervento del medico.

L'HRT è sicuramente il trattamento d'elezione in presenza di questi sintomi di entità medio/grave

- 
- Pensate che l' atteggiamento a trattare o meno sia cambiato negli ultimi anni o no?
 - E se sì, perché ?

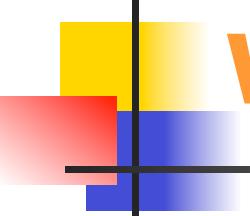
CAMBIAMENTO NELL' USO DELLA ORMONOTERAPIA IN POSTMENOPAUSA





PERCHE' SI TRATTA/VA

- ❖ Sintomi tipici della menopausa (efficacia provata, ma non valutati gli effetti collaterali)
- ❖ Prevenzione di malattie croniche:
 - osteoporosi,
 - prevenzione primaria e secondaria della CHD,
 - demenza,
 - cancro del colon



Women's Health Initiative RCT

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative
Randomized Controlled Trial

Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy

The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

Donne sane in postmenopausa, dai 50 ai 79 aa:

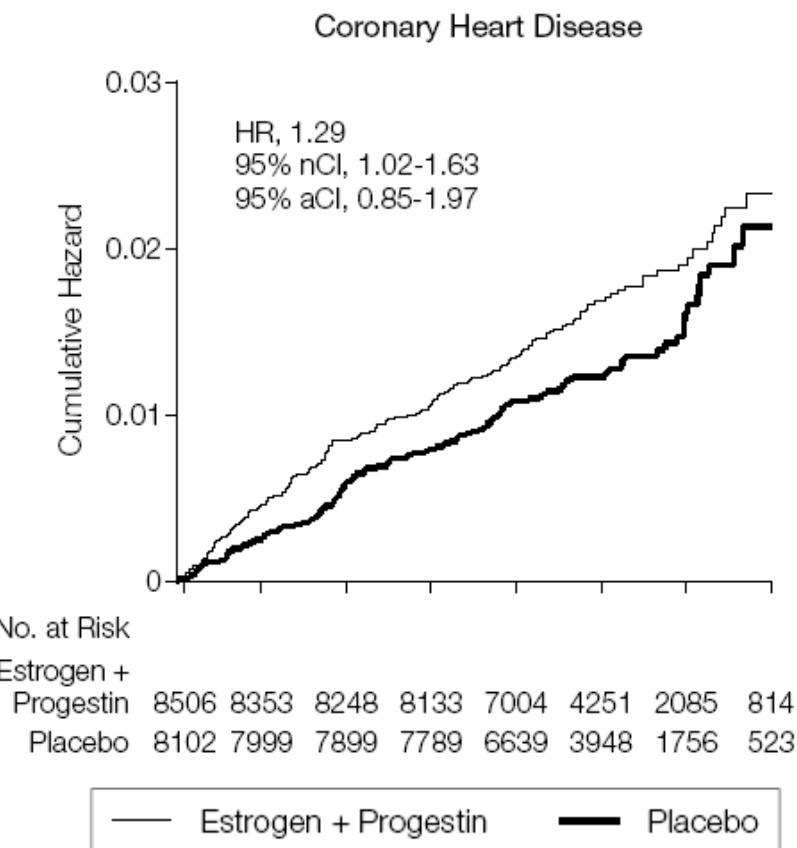
trattate con CEE + MAP: trial interrotto nel 2002 per incremento del rischio di carcinoma mammario, malattie cardiovascolari, ictus, tromboembolismo venoso;

trattate con soli CEE (isterectomizzate): trial interrotto nel 2004 per incremento del rischio di ictus.

Table 2. Results of the WHI Trials

Outcome	Estrogen Plus Progestin Versus Placebo			Estrogen Only Versus Placebo		
	Hazard Ratio (95% CI)	Reference	Difference In Events per 10 000 Women-Years (95% CI)*	Hazard Ratio (95% CI)	Reference	Difference In Events per 10 000 Women-Years (95% CI)*
Cancer						
Invasive breast	1.25 (1.07–1.46)†	18	8 (3–14) more	0.77 (0.62–0.95)†	34	8 (1–14) fewer
Colorectal	0.75 (0.57–1.00)‡	28	–	1.11 (0.82–1.50)§	34	–
Lung	1.23 (0.92–1.63)	21	–	1.17 (0.81–1.69)	19	–
Endometrial	0.78 (0.52–1.16)§	28	–	Not reported		–
Ovarian	1.58 (0.77–3.24)	14	–	Not reported		–
Cervical	1.44 (0.47–4.42)	14	–	Not reported		–
Cardiovascular events						
Coronary heart disease	1.22 (0.99–1.51)‡	28	–	0.95 (0.78–1.15)§	34	–
Stroke	1.34 (1.05–1.71)§	28	9 (2–15) more	1.36 (1.08–1.71)§	34	11 (2–20) more
Thromboembolic events						
Deep venous thrombosis	1.88 (1.38–2.55)§	28	12 (6–17) more	1.47 (1.06–2.05)§	34	7 (1–14) more
Pulmonary embolism	1.98 (1.36–2.87)§	28	9 (4–14) more	1.37 (0.90–2.07)§	34	–
Diabetes¶	0.79 (0.67–0.93)	36	15 (4–26) fewer	0.88 (0.77–1.01)	15	–
Fractures						
Hip	0.67 (0.47–0.95)§	28	6 (1–10) fewer	0.61 (0.41–0.91)	2	7 (1–12) fewer
Vertebral	0.68 (0.48–0.96)§	28	6 (1–11) fewer	0.62 (0.42–0.93)	2	6 (1–12) fewer
Total**	0.76 (0.69–0.83)§	28	46 (29–63) fewer	0.70 (0.63–0.79)	2	56 (37–75) fewer
Mortality						
All-cause	1.04 (0.91–1.18)§	28	–	1.02 (0.91–1.15)§	34	–
Breast cancer	1.96 (1.00–4.04)	18	–	0.37 (0.13–0.91)	63	2 (1–3) fewer
Lung cancer	1.71 (1.16–2.52)	21	5 (1–8) more	Not reported		–
Gallbladder disease††	1.61 (1.30–2.00)	23	20 (11–29) more	1.79 (1.44–2.22)	23	33 (20–45) more
Cognitive function						
Probable dementia	2.05 (1.21–3.48)	45	22 (5–39) more	1.49 (0.83–2.66)	44	–
Mild impairment	1.07 (0.74–1.55)	45	–	1.34 (0.95–1.89)	44	–
Urinary incontinence##	1.39 (1.27–1.52)	30	872 (591–1153) more	1.53 (1.37–1.71)	30	1271 (883–1660) more

MALATTIE CORONARICHE



In una successiva rianalisi il rischio di malattie cardiovascolari appare essere età correlato. Donne in menopausa da meno di 10 aa o con età fra i 50-59 aa non mostravano un aumentato rischio. Il tasso di mortalità era più basso in donne più giovani in trattamento sostitutivo rispetto a donne di pari età non trattate.

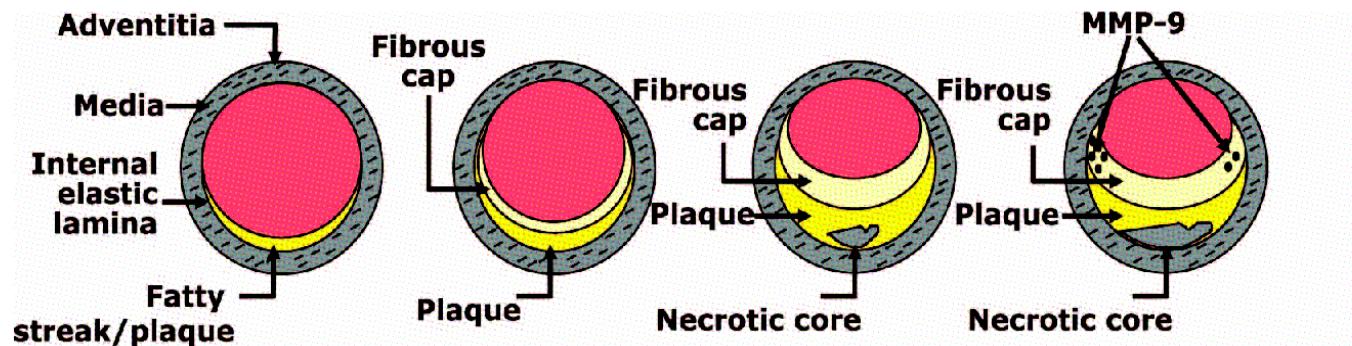
Rossouw et al., JAMA, 2002; 288: 321

Rossouw et al., JAMA 2007; 297: 1465

MALATTIE CORONARICHE

Oltre all'età della paziente, gli anni dalla menopausa ed il tipo di farmaco utilizzato anche la presenza di aterosclerosi influenza gli effetti degli estrogeni a livello cardiovascolare.

Sembra che gli estrogeni prevengano ATS se iniziati prima della formazione della placca ateromatosa.

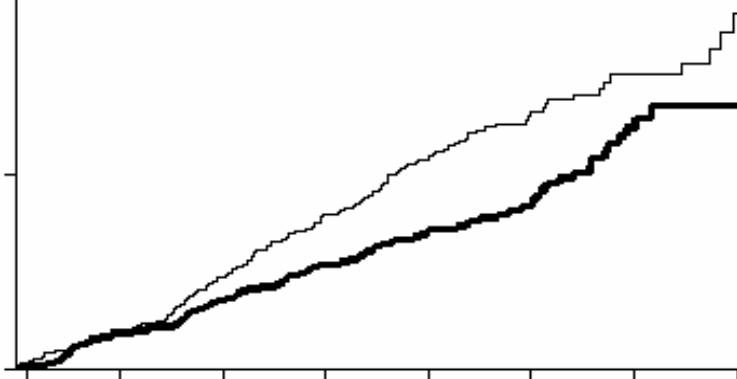


Years postmenopause	< 5	5 to < 10	10 to < 15	≥ 15
% of WHI enrollees	17%	19%	21%	43%

STROKE

Stroke

HR, 1.41
95% nCI, 1.07-1.85
95% aCI, 0.86-2.31



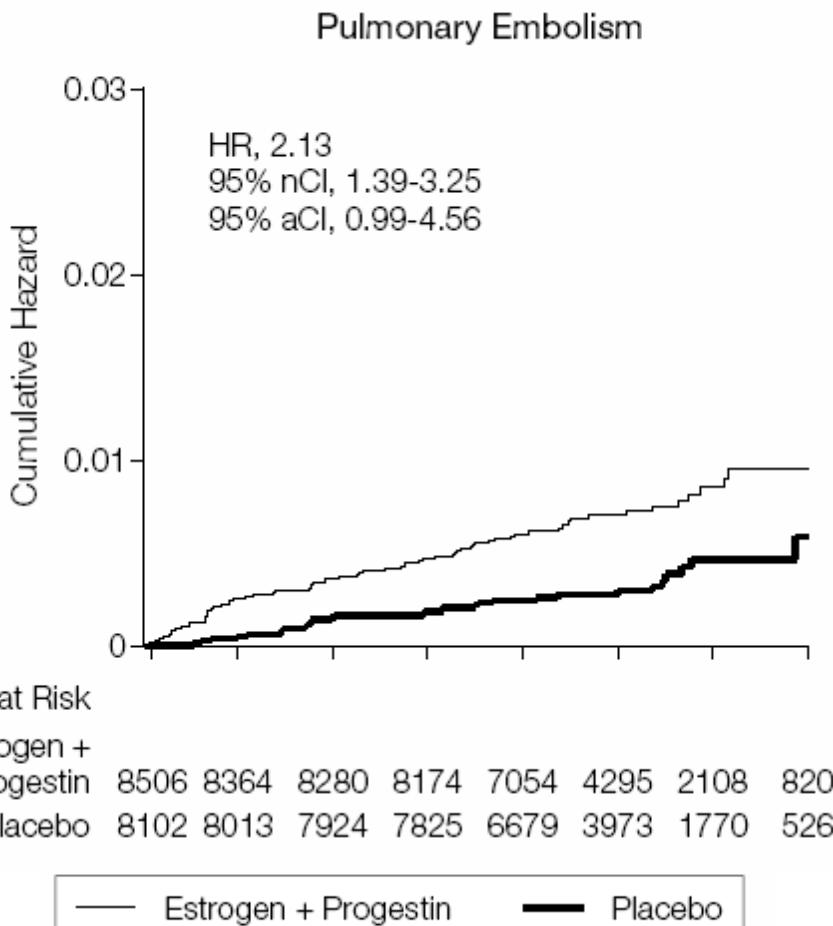
8506 8375 8277 8155 7032 4272 2088 814
8102 8005 7912 7804 6659 3960 1760 524

— Estrogen + Progestin — Placebo

Rischio significativamente aumentato
in donne trattate con CEE + MPA
e con soli CEE

Wassertheil et al., *JAMA*, 2003; 2898: 2673
Rossouw et al., *JAMA* 2007; 297: 1465

TROMBOEMBOLISMO VENOSO



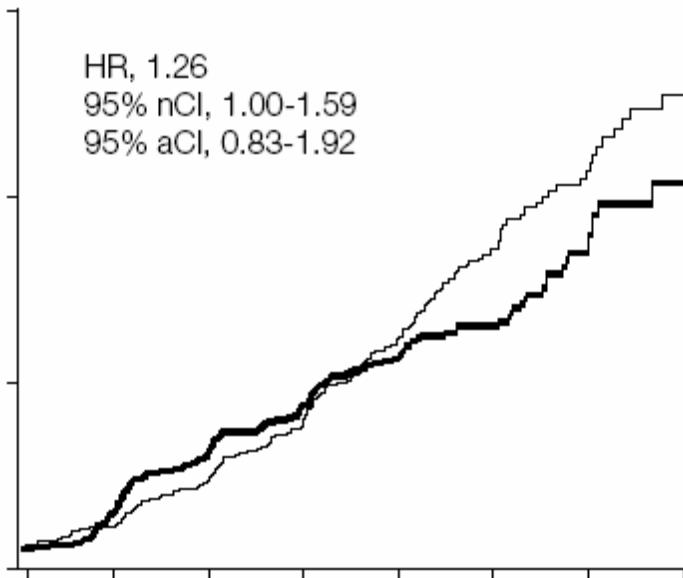
Rischio显著 aumentato
in donne trattate con CEE + MPA
e con soli CEE
di trombosi venosa profonda
e di embolia polmonare

Cushman et al., *JAMA*, 2004; 292: 1573
Anderson et al., *JAMA* 2004; 291: 1701

CARCINOMA MAMMARIO

Invasive Breast Cancer

HR, 1.26
95% nCI, 1.00-1.59
95% aCI, 0.83-1.92



8506	8378	8277	8150	7000	4234	2064	801
8102	8001	7891	7772	6619	3922	1740	523

— Estrogen + Progestin — Placebo

Rischio aumentato
in donne trattate con CEE + MPA,
tuttavia la terapia sembra associata
al riscontro di tumori
con prognosi più favorevole

Chlebowski et al., *JAMA*, 2003; 289: 3243
Lancet 1997; 350: 1047

CARCINOMA MAMMARIO

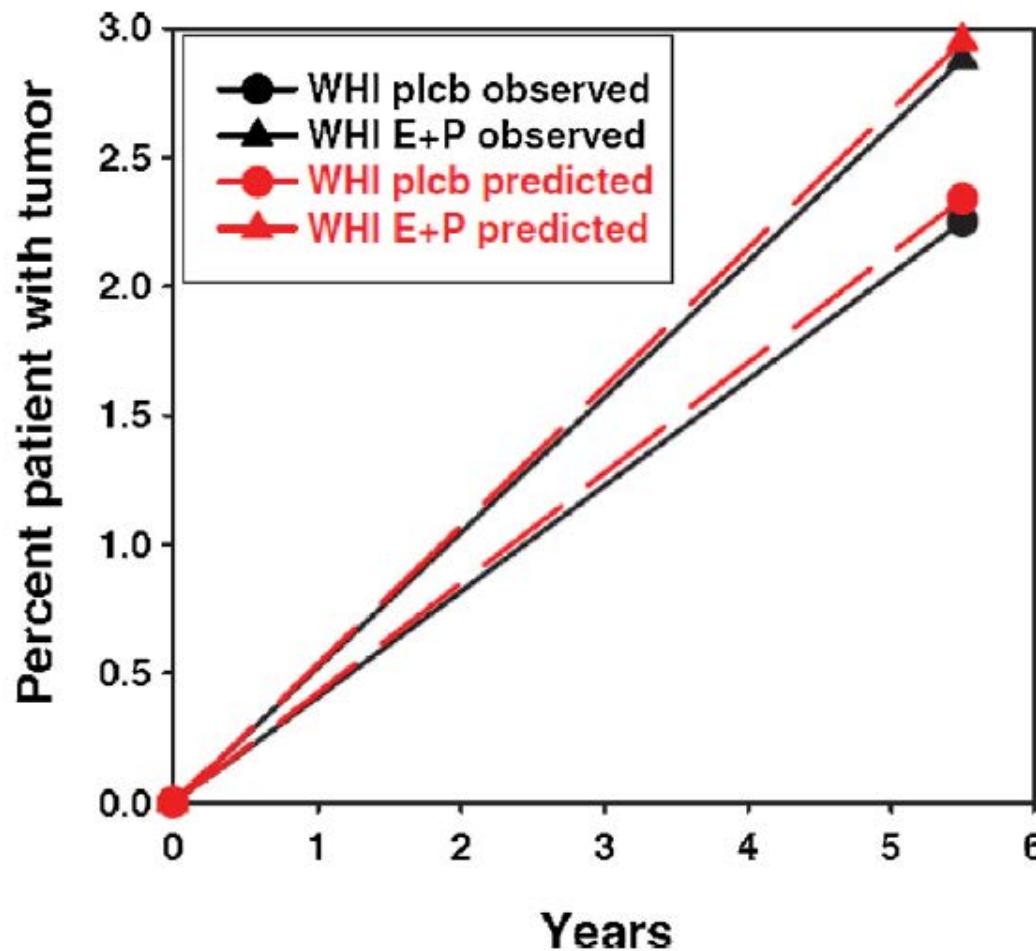


Fig. 7. Observed versus predicted breast cancers with combined hormone therapy. The incidence of breast tumors predicted in the placebo and hormone arms of the WHI E+P trial over a 5.2 year period as assessed by the biology based prediction model. In comparison are shown the observed data in the placebo (plcb) and hormone treated arms of the WHI E+P trial.

CARCINOMA MAMMARIO

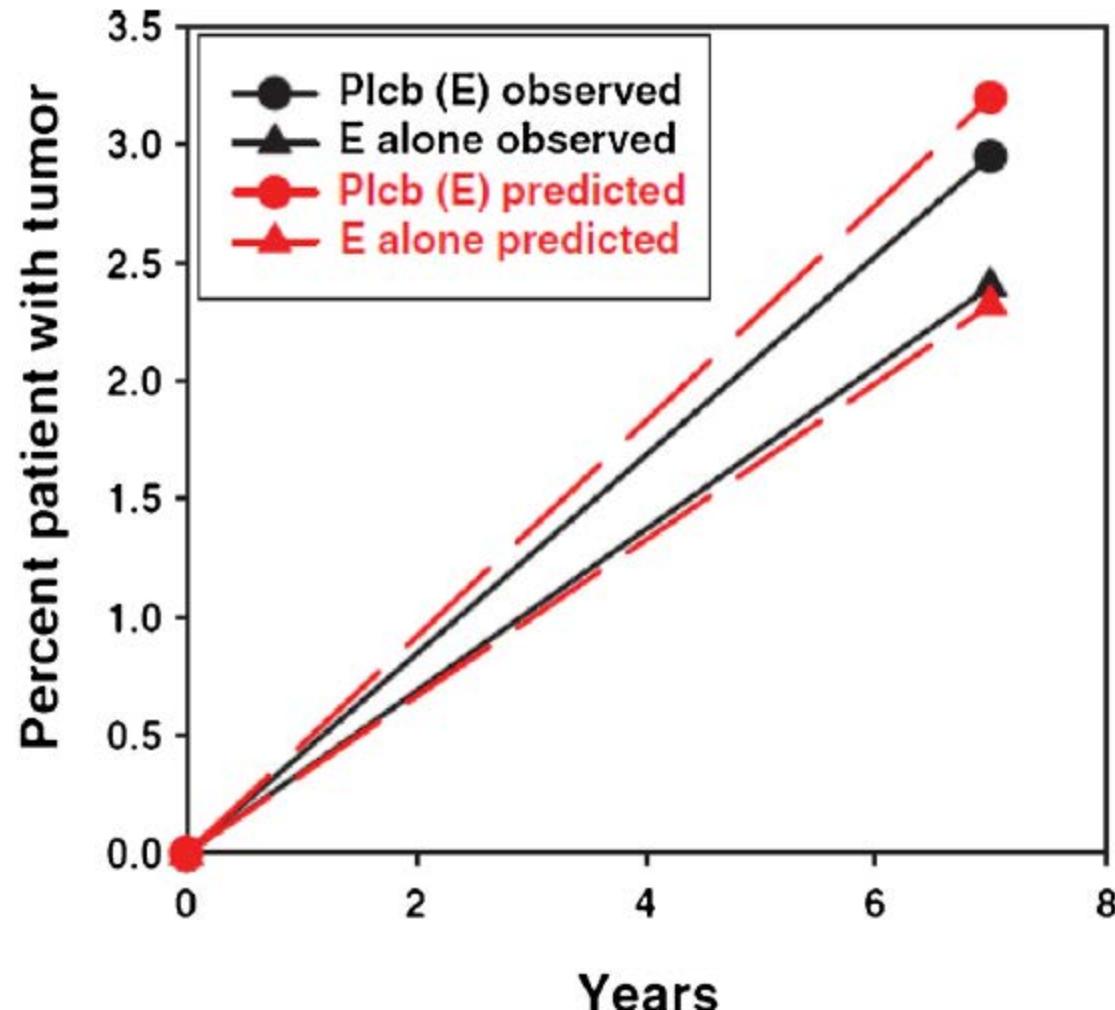
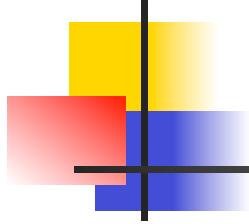


Fig. 8. Observed versus predicted breast cancers with estrogen alone. The incidence of breast tumors predicted in the placebo and hormone treatment arms of the WHI E alone trial over a 7.2 year assessment period using the biology based tumor model. In comparison are shown the observed data in the placebo and hormone treatment arms of this study.

- 
- Ci sono altri fattori che possono modificare il rischio di tumore mammario?
 - Se esistono altri fattori, quanto pensate pesino rispetto alla terapia sostitutiva?

CARCINOMA MAMMARIO

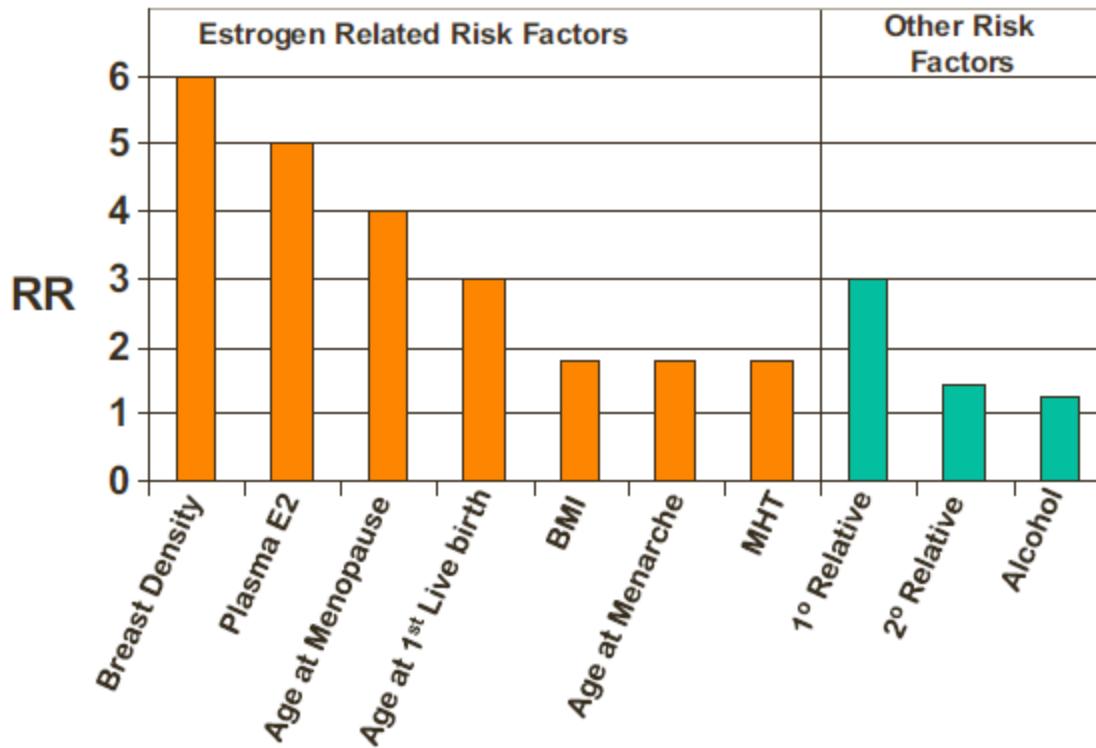
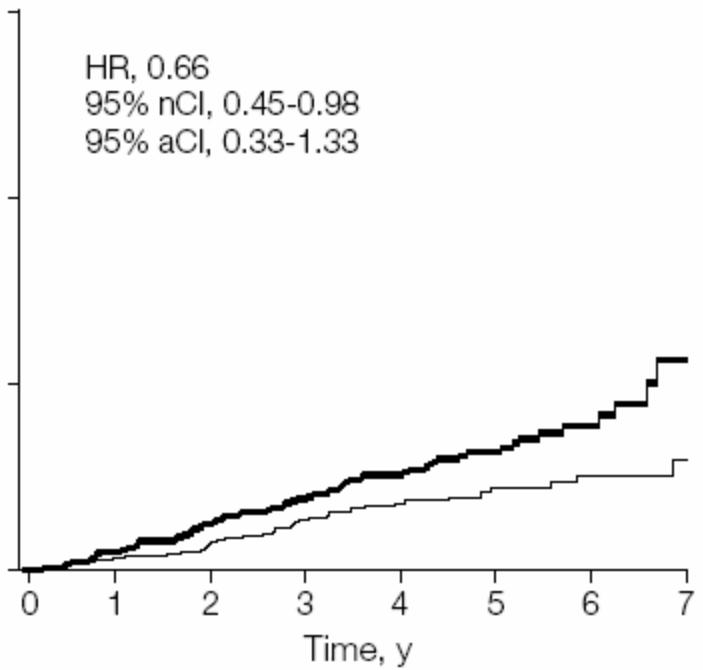


Fig. 1. Estrogen related risk factors for breast cancer. Risk factors for breast cancer related to clinical aspects that are associated with an increased chronic exposure to estradiol and expressed as relative risks (RR).

FRATTURE OSTEOPOROTICHE

Hip Fracture



Rischio ridotto di frattura
in donne trattate con CEE + MPA
e con soli CEE,
a livello dell' anca,
a livello vertebrale e del polso.

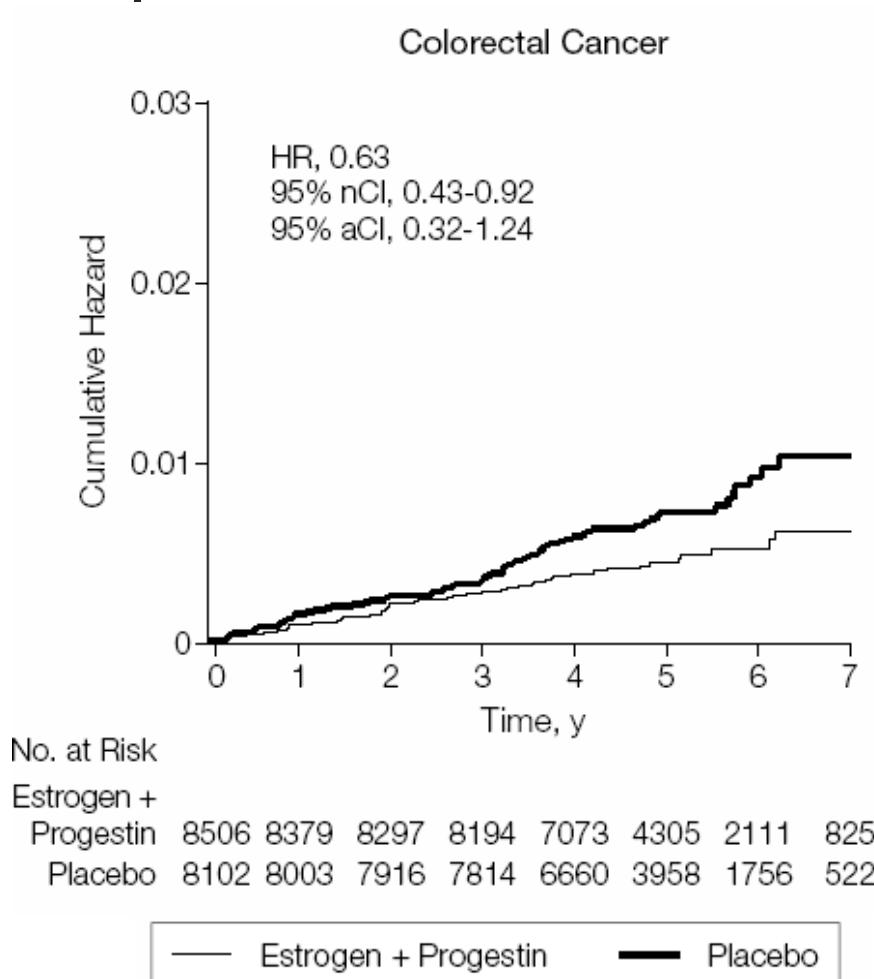
8506 8382 8299 8190 7073 4305 2116 826
8102 8009 7915 7807 6659 3958 1763 525

— Estrogen + Progestin

— Placebo

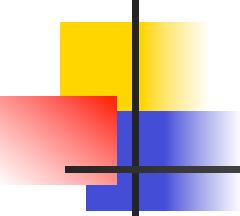
Cauley et al., *JAMA*, 2003; 290: 1729
Anderson et al., *JAMA* 2004; 291: 1701

CARCINOMA COLON-RETTALE



Rischio ridotto
in donne trattate con CEE + MPA,
non differenza significativa nel
gruppo trattato con soli CEE
versus placebo

Majumdar et al., *JAMA*, 2004; 292: 1983
Anderson et al., *JAMA* 2004; 291: 1701



ALTRO

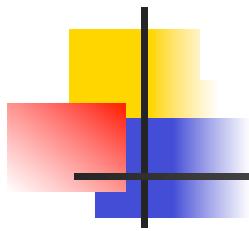
- ❖ Carcinoma ovarico: scarsi dati.
- ❖ Carcinoma endometriale: non incremento del rischio, solo maggior numero di biopsie.
- ❖ Funzione cognitiva e demenza: nessun miglioramento della funzione cognitiva, nè prevenzione della demenza.
- ❖ Malattie della colecisti: maggior rischio in donne in trattamento con estrogeni.
- ❖ Carcinoma polmonare: donne trattate presentano una peggiore sopravvivenza.

Anderson et al., *JAMA* 2003; 290: 1739

Rapp et al., *JAMA*, 2003; 289: 2663

Shumaker et al. *JAMA*, 2003; 289: 2651

Cirillo et al. *JAMA*, 2005; 293: 330



Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

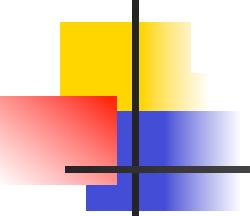
Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

2012

Effetti della terapia ormonale sostitutiva
su mortalità,
eventi cardiovascolari, cancro,
malattie della colecisti, fratture,
aspetto cognitivo e qualità di vita
in donne in peri- e postmenopausa,
durante la terapia
e dopo la sua sospensione



Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

Quali studi sono stati selezionati e con quali criteri?

- ❖ Effetti clinici della terapia assunta per almeno 1 anno
- ❖ Donne in postmenopausa, con età media >60 anni
- ❖ Nessuno studio analizzava donne in perimenopausa
- ❖ 14 studi su donne “sane” condotti per prevenzione,
6 studi su donne con malattie cardiovascolari,
1 studio su donne con m. di Alzheimer
1 studio su donne isterectomizzate per ca. endometriale

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

- ❖ Non vi sono evidenze che la terapia ormonale sostitutiva abbia un ruolo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari
- ❖ La terapia con soli estrogeni non ha alcun effetto (positivo o negativo) sulle malattie coronarie

Oestrogen-only hormone therapy (HT) compared to placebo for perimenopausal and postmenopausal women

Population: Postmenopausal women

Intervention: oestrogen-only HT (moderate dose)

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	Oestrogen-only hormone therapy (HT)			
Coronary events (MI or cardiac death)	Study population ²		RR 0.94 (0.78 to 1.13)	10739 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ³
Follow-up: mean 7.1 years ¹	41 per 1000	38 per 1000 (32 to 46)			

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

- ❖ La terapia combinata estrogeni/progestinici aumenta il rischio di eventi coronarici, sia ad un anno che a 5 anni

Combined continuous hormone therapy (HT) compared to placebo for perimenopausal and postmenopausal women

Population: Postmenopausal women

Intervention: combined continuous HT (moderate dose of oestrogen)

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	combined continuous hormone therapy (HT)			
Coronary events (MI or cardiac death) Follow-up: mean/median 1 year	Study population ¹ 2 per 1000	RR 1.89 (1.15 to 3.1) 4 per 1000 (3 to 7)	RR 1.89 (1.15 to 3.1)	20993 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Coronary events (MI or cardiac death) Follow-up: mean 5.6 years ³	Study population ¹ 18 per 1000	OR 1.22 (0.98 to 1.52) 22 per 1000 (18 to 27)	OR 1.22 (0.98 to 1.52)	16608 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ²

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

❖ La terapia sostitutiva (sia con soli estrogeni che combinata) aumenta l'incidenza di stroke e tromboembolismo venoso

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
Stroke Follow-up: mean 7.1 years ¹	Placebo	Oestrogen-only hormone therapy (HT)	RR 1.34 (1.07 to 1.68)	10739 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ³
	Study population ²	23 per 1000 32 per 1000 (25 to 40)			
Venous thrombo-embolism (DVT or PE): CEE 0.625 mg (moderate dose) Follow-up: mean 7.1 years¹	Study population ²	16 per 1000 21 per 1000 (16 to 28)	RR 1.32 (1 to 1.74)	10739 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ³

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
Stroke Follow-up: mean 5.6 years ³	Placebo	combined continuous hormone therapy (HT)	RR 1.38 (1.08 to 1.75)	16608 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ²
	Study population ¹	13 per 1000 18 per 1000 (14 to 23)			
Venous thrombo-embolism (DVT or PE) Follow-up: mean/median 1 year	Study population ¹	2 per 1000 7 per 1000 (4 to 11)	RR 4.28 (2.49 to 7.34)	20993 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate

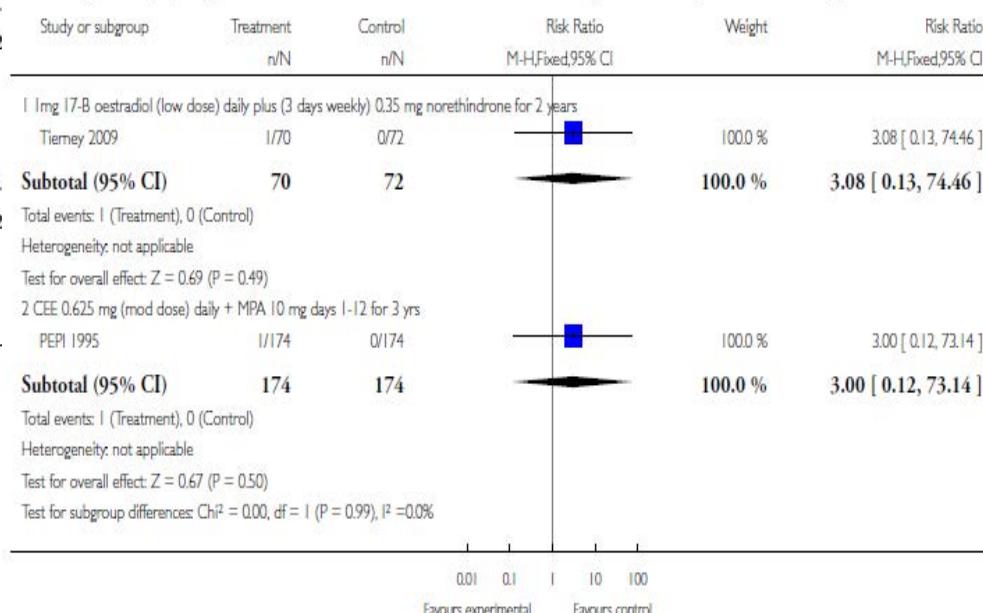
Analysis I.27. Comparison I Women without major health problems (Selected outcomes: death, CVD, cognition, QOL), Outcome 27 Venous thrombo-embolism (DVT or PE): Combined continuous HT.

Study or subgroup	Treatment n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for mean/median 1 yr WHI 1998 (1)	49/8506	13/8102	■	81.6 %	3.59 [1.95, 6.61]
WISDOM 2007	22/2196	3/2189	■	18.4 %	7.31 [2.19, 24.39]
Subtotal (95% CI)	10702	10291	◆	100.0 %	4.28 [2.49, 7.34]
Total events: 71 (Treatment), 16 (Control)					
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.08$, df = 1 ($P = 0.30$); $I^2 = 0\%$					
Test for overall effect: $Z = 5.26$ ($P < 0.00001$)					
2 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for 2 yrs WHI 1998 (2)	75/8506	24/8102	■	100.0 %	2.98 [1.88, 4.71]
Subtotal (95% CI)	8506	8102	◆	100.0 %	2.98 [1.88, 4.71]
Total events: 75 (Treatment), 24 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 4.66$ ($P < 0.00001$)					
3 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for 3 yrs WHI 1998 (3)	96/8506	36/8102	■	100.0 %	2.54 [1.73, 3.72]
Subtotal (95% CI)	8506	8102	◆	100.0 %	2.54 [1.73, 3.72]
Total events: 96 (Treatment), 36 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 4.78$ ($P < 0.00001$)					
4 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for mean 5.6 yrs WHI 1998 (4)	168/8506	79/8102	■	100.0 %	2.03 [1.55, 2.51]
Subtotal (95% CI)	8506	8102	◆	100.0 %	2.03 [1.55, 2.51]
Total events: 168 (Treatment), 79 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 5.21$ ($P < 0.00001$)					
5 CEE 0.625 mg (mod dose) + 2.5 mg MPA for mean 7.9 yrs WHI 1998 (5)	212/8506	124/8201	■	100.0 %	1.65 [1.32, 2.00]
Subtotal (95% CI)	8506	8201	◆	100.0 %	1.65 [1.32, 2.00]
Total events: 212 (Treatment), 124 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 4.46$ ($P < 0.00001$)					

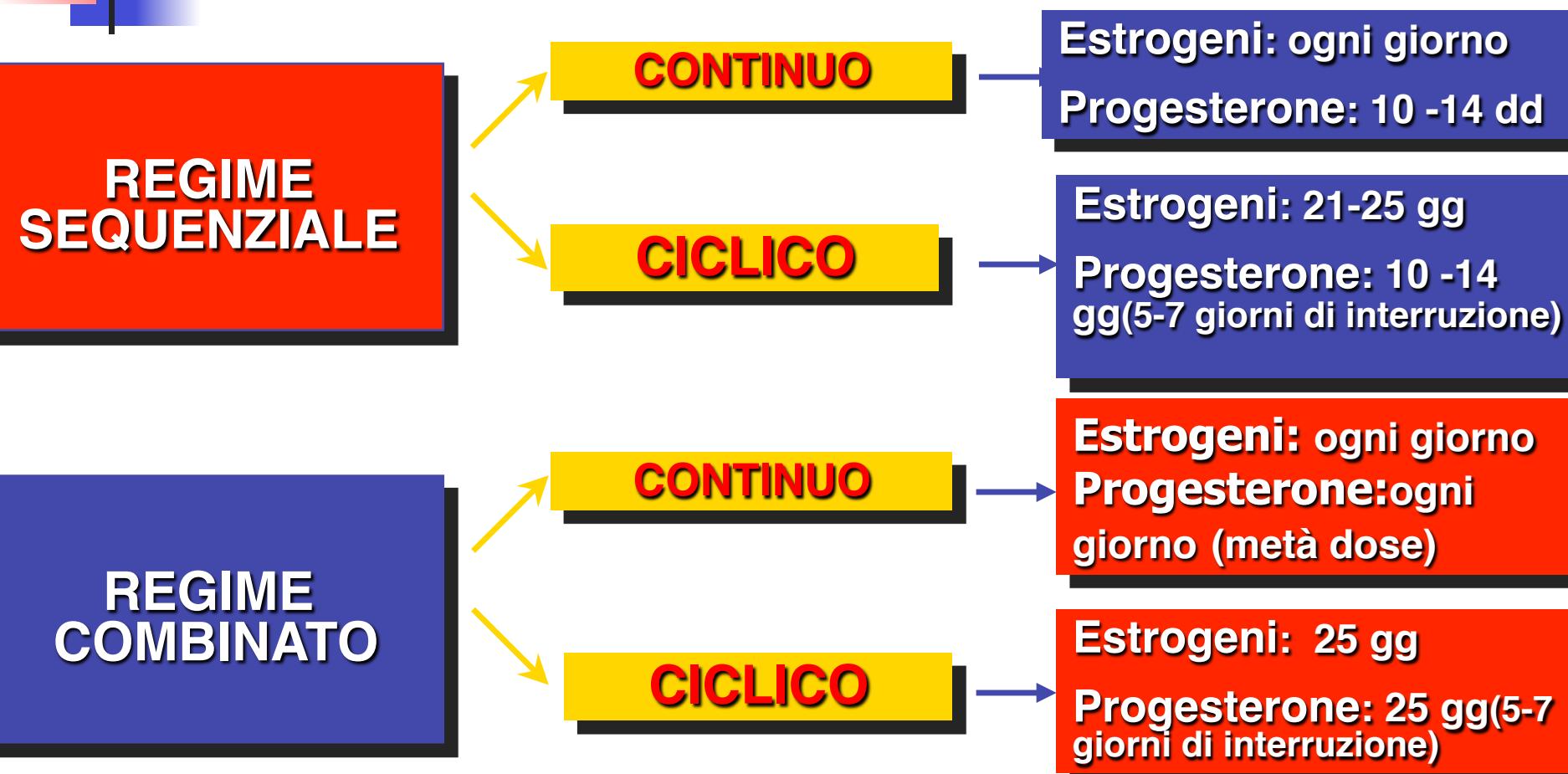
0.01 0.1 1 10 100
Favours treatment Favours control

Aumento del rischio di tromboembolismo venoso sia con regimi ciclici che continui

Analysis I.28. Comparison I Women without major health problems (Selected outcomes: death, CVD, cognition, QOL), Outcome 28 Venous thrombo-embolism (DVT or PE): Combined sequential HT.



TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA POST-MENOPAUSALE



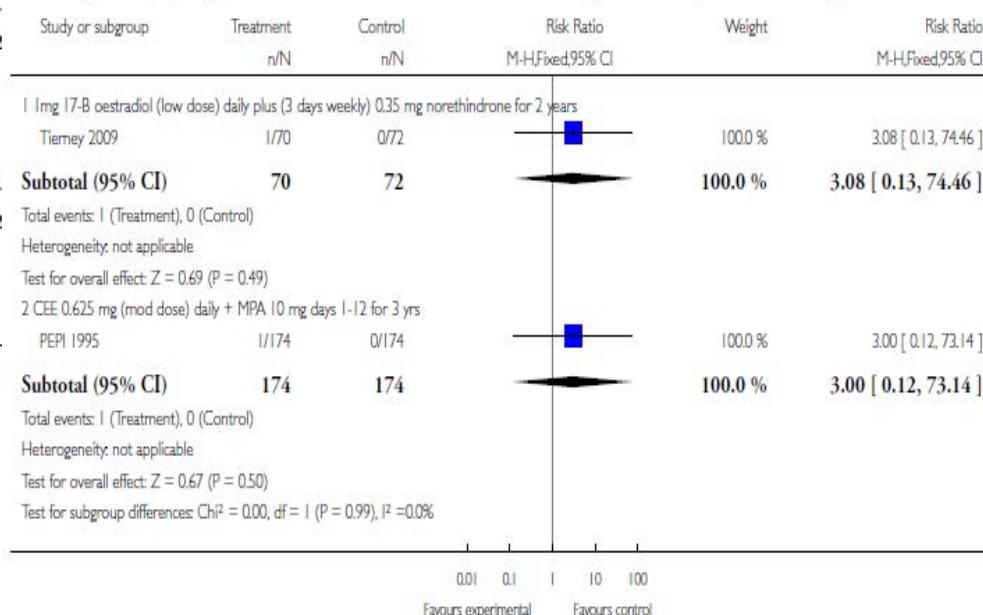
Analysis I.27. Comparison I Women without major health problems (Selected outcomes: death, CVD, cognition, QOL), Outcome 27 Venous thrombo-embolism (DVT or PE): Combined continuous HT.

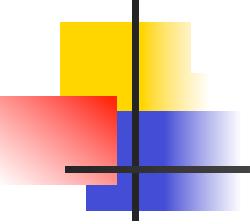
Study or subgroup	Treatment n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for mean/median 1 yr WHI 1998 (1)	49/8506	13/8102	■	81.6 %	3.59 [1.95, 6.61]
WISDOM 2007	22/2196	3/2189	■	18.4 %	7.31 [2.19, 24.39]
Subtotal (95% CI)	10702	10291	◆	100.0 %	4.28 [2.49, 7.34]
Total events: 71 (Treatment), 16 (Control)					
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.08$, df = 1 ($P = 0.30$); $I^2 = 0\%$					
Test for overall effect: $Z = 5.26$ ($P < 0.00001$)					
2 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for 2 yrs WHI 1998 (2)	75/8506	24/8102	■	100.0 %	2.98 [1.88, 4.71]
Subtotal (95% CI)	8506	8102	◆	100.0 %	2.98 [1.88, 4.71]
Total events: 75 (Treatment), 24 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 4.66$ ($P < 0.00001$)					
3 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for 3 yrs WHI 1998 (3)	96/8506	36/8102	■	100.0 %	2.54 [1.73, 3.72]
Subtotal (95% CI)	8506	8102	◆	100.0 %	2.54 [1.73, 3.72]
Total events: 96 (Treatment), 36 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 4.78$ ($P < 0.00001$)					
4 CEE 0.625 mg (mod dose) + MPA 2.5 mg for mean 5.6 yrs WHI 1998 (4)	168/8506	79/8102	■	100.0 %	2.03 [1.55, 2.51]
Subtotal (95% CI)	8506	8102	◆	100.0 %	2.03 [1.55, 2.51]
Total events: 168 (Treatment), 79 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 5.21$ ($P < 0.00001$)					
5 CEE 0.625 mg (mod dose) + 2.5 mg MPA for mean 7.9 yrs WHI 1998 (5)	212/8506	124/8201	■	100.0 %	1.65 [1.32, 2.00]
Subtotal (95% CI)	8506	8201	◆	100.0 %	1.65 [1.32, 2.00]
Total events: 212 (Treatment), 124 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: $Z = 4.46$ ($P < 0.00001$)					

0.01 0.1 1 10 100
Favours treatment Favours control

Aumento del rischio di tromboembolismo venoso sia con regimi ciclici che continui

Analysis I.28. Comparison I Women without major health problems (Selected outcomes: death, CVD, cognition, QOL), Outcome 28 Venous thrombo-embolism (DVT or PE): Combined sequential HT.





Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

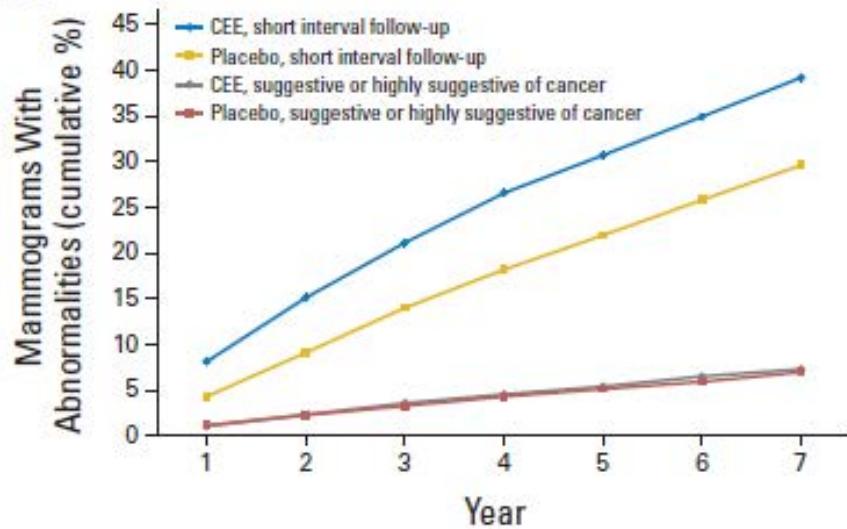
Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

- ❖ Variabili come età, anni dalla menopausa, presenza o assenza di sintomi vasomotori, pregressa terapia ormonale, fattori di rischio cardiovascolari e presenza o assenza di malattie cardiovascolari non hanno influenza sugli effetti “coronarici” della terapia
- ❖ Donne con mutazioni del Fattore V di Leiden, obese o più anziane presentano un rischio maggiore di tromboembolismo venoso
- ❖ non vi è comunque differenza nell' incidenza di eventi fatali in donne trattate o meno

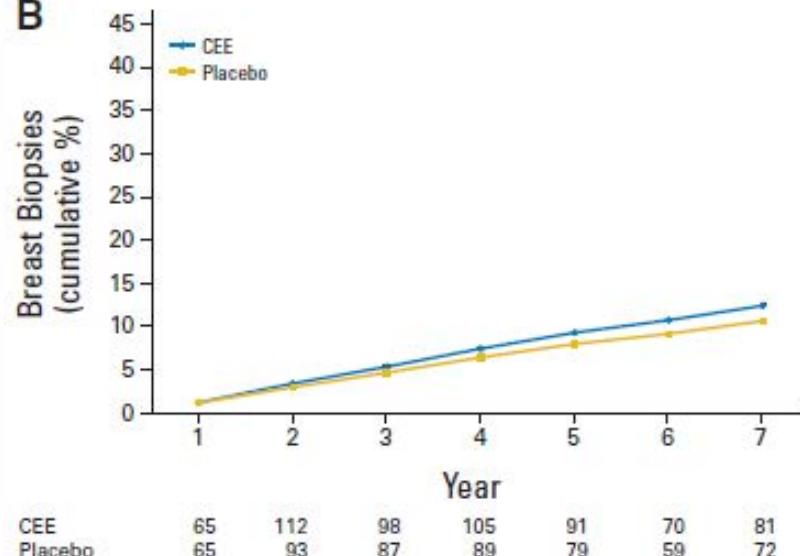
Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

A



B



La terapia con estrogeni riduce il rischio di carcinoma della mammella;

Aumenta il numero di mammografie e biopsie eseguite
ma non ne compromette la potenza diagnostica

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

Deaths After Breast Cancer in the WHI Clinical Trial

Incidence of Invasive Breast Cancer in the WHI Clinical Trial

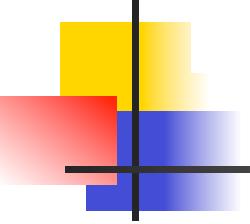
Mortality due to breast cancer

La terapia combinata potrebbe stimolare la crescita di neoplasie della mammella e ritardarne la diagnosi;

Maggior frequenza di alterazioni agli esami mammografici
e maggior frequenza di biopsie
con minor efficacia diagnostica di questi due esami

L'incremento del rischio potrebbe quindi essere dovuto ai progestinici

No. at
Estro
pro
Place



Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

- ❖ Carcinoma del colon-retto: riduzione nell' incidenza di tale neoplasia in pazienti che assumono terapia combinata, ma tumori alla diagnosi più avanzati senza riduzione della mortalità
- ❖ Carcinoma del polmone: la terapia combinata non modifica l' incidenza della neoplasia, ma ne aumenta la mortalità, indipendentemente dal fumo
- ❖ Neoplasie ginecologiche: aumentato rischio di iperplasia e cancro endometriali in donne, non isterectomizzate, che assumono terapia con soli estrogeni; nessuna differenza in tale rischio in chi assume terapie combinate. Nessuna differenza nel rischio di sviluppare neoplasie ovariche

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

non ci sono dati consistenti sull' effetto della terapia sulle [fratture](#)
Tale terapia è quindi consigliata, per la prevenzione dell' osteoporosi, solo in donne ad alto rischio, che non possono assumere altre terapie.

Population: Postmenopausal women
Intervention: oestrogen-only HT (moderate dose)
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	Oestrogen-only hormone therapy (HT)			
	30 per 1000	24 per 1000 (19 to 31)			
All clinical fractures Follow-up: mean 7.1 years ¹	Study population		RR 0.73 (0.65 to 0.8)	10739 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ³
	140 per 1000	102 per 1000			

Population: Postmenopausal women
Intervention: combined continuous HT (moderate dose of oestrogen)
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	combined continuous hormone therapy (HT)			
All clinical fractures: Combined continuous HT (moderate dose oe- strogen) - CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg for me- dian 5.6 yrs Follow-up: mean 5.6 years ³	Study population		RR 0.78 (0.71 to 0.85)	16608 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ²
	111 per 1000	86 per 1000 (79 to 94)			

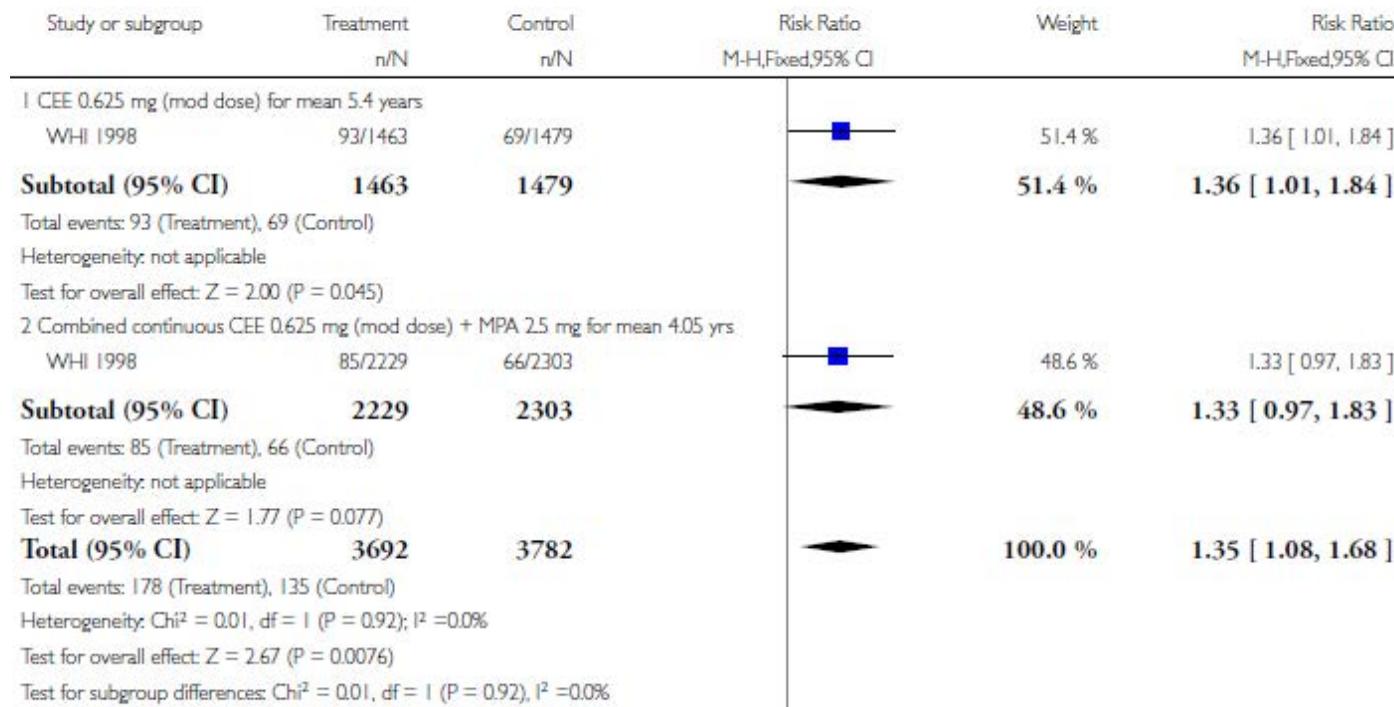
Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

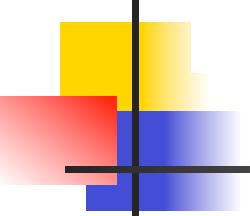
Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

La terapia ormonale sostitutiva non migliora la funzione cognitiva nè riduce il rischio di lieve deterioramento cognitivo in donne > 65 aa.

La terapia combinata estrogeni/progestinici aumenta il rischio di demenza senile.

Analysis 1.34. Comparison I Women without major health problems (Selected outcomes: death, CVD, cognition, QOL), Outcome 34 Mild cognitive impairment or probable dementia.





Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

- ❖ Malattie della colecisti: rischio aumentato sia con soli estrogeni che con terapia combinata
- ❖ Qualità della vita: nessun beneficio ad 1 e 3 anni di terapia; ma è da notare che donne con sintomi vasomotori sono state escluse dallo studio WHI

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative

Randomized Controlled Trial

Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy

The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

Heart and Estrogen/progestin Replacement

Study (HERS): Design, Methods, and

Baseline Characteristics

Per la maggior parte degli outcome analizzati gli effetti non differiscono se la terapia viene iniziata subito dopo la menopausa o dopo qualche anno;

L'unica eccezione è rappresentata dal cancro della mammella:
il rischio è maggiore in donne che iniziano la terapia subito dopo la menopausa

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

CONCLUSIONI

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

❖ Terapia ormonale sostitutiva in donne sintomatiche:

- la terapia può essere utilizzata in donne con sintomi gravi e mal tollerati, a basso rischio per malattie cardiovascolari, tromboembolismo venoso e cancro della mammella;
- assumere la minor dose possibile, utilizzando la terapia entro 10 anni dall'ultima mestruazione e proseguendola per il minor tempo possibile.

❖ Terapia ormonale sostitutiva per altre indicazioni:

- ruolo limitato nel trattamento dell'osteoporosi;
- non appropriata per la prevenzione di alcuna malattia cronica.

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative

Randomized Controlled Trial

Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy

The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

Heart and Estrogen/progestin Replacement

Study (HERS): Design, Methods, and

Baseline Characteristics

I due maggiori studi hanno analizzato donne in terapia con CEE 0.625 mg per os, associato o meno a MPA 2.5 mg (regime continuo)

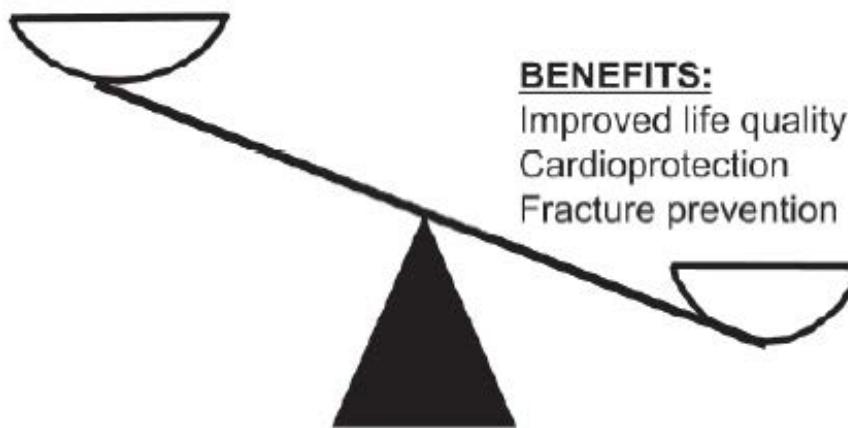
Non è certo che i risultati siano applicabili anche ad altri regimi terapeutici

Non sono state studiate donne giovani in perimenopausa

ESTRADIOLO TRANSDERMICO + PROGESTERONE MICRONIZZATO

NO increased risks of:

- Breast cancer
- Stroke
- Thromboembolism
- Gallbladder disease



BENEFITS:

- Improved life quality
- Cardioprotection
- Fracture prevention

Figure 3 Risk–benefit balance for symptomatic women treated with an optimized HRT delivering estradiol by the transdermal route, in combination, if appropriate (women with an intact uterus), with micronized progesterone as the progestogen required for endometrial protection. This ratio remains favorable in asymptomatic women despite the lack of improved quality of life

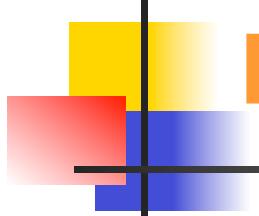
Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)

CONCLUSIONI

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A

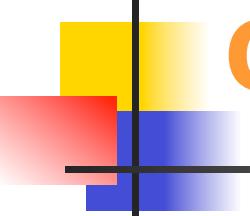
- ❖ Terapia ormonale sostitutiva in donne con malattie pregresse o fumatrici:

- non va utilizzata in donne con malattie cardiovascolari o con storia di tromboembolismo venoso o neoplasia mammaria;
- non esistono controindicazioni specifiche in donne con storia di neoplasie ovariche o endometriali;
- donne fumatrici (o ex fumatrici) devono essere informate del fatto che la terapia combinata può aumentare il rischio di morte per neoplasie polmonari.



PERCHE' TRATTARE

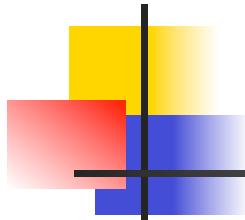
- Hot flushes (si manifestano nel 75 % delle donne in post-menopausa)
- Disturbi del sonno
- Depressione
- Secchezza vaginale
- Infezioni del tratto urinario ricorrenti



QUANDO E COME TRATTARE

FDA e AACE raccomandano di usare la terapia sostitutiva estrogenica solo in presenza di menopausa precoce e, fra le donne con età fisiologica della menopausa, solo in quelle con sintomi moderati o gravi correlati alla deprivazione estrogenica.

La terapia va iniziata il prima possibile, effettuata alla dose più bassa possibile e per il minor tempo possibile (<3 aa); la sospensione va eseguita in modo graduale.



ESTROGENI



VIA TRANSDERMICA

- ## ❖ Estradiolo in cerotto o gel

25-50 mcg

VIA ORALE

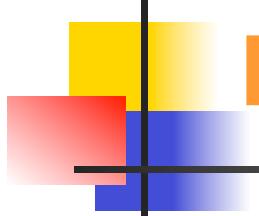
- ❖ Estradiolo in compresse
 - ❖ Estrogeni Coniugati

0,5-2 mg
0,3-0,625 mg

ENDOVAGINALE

-  Estradiolo

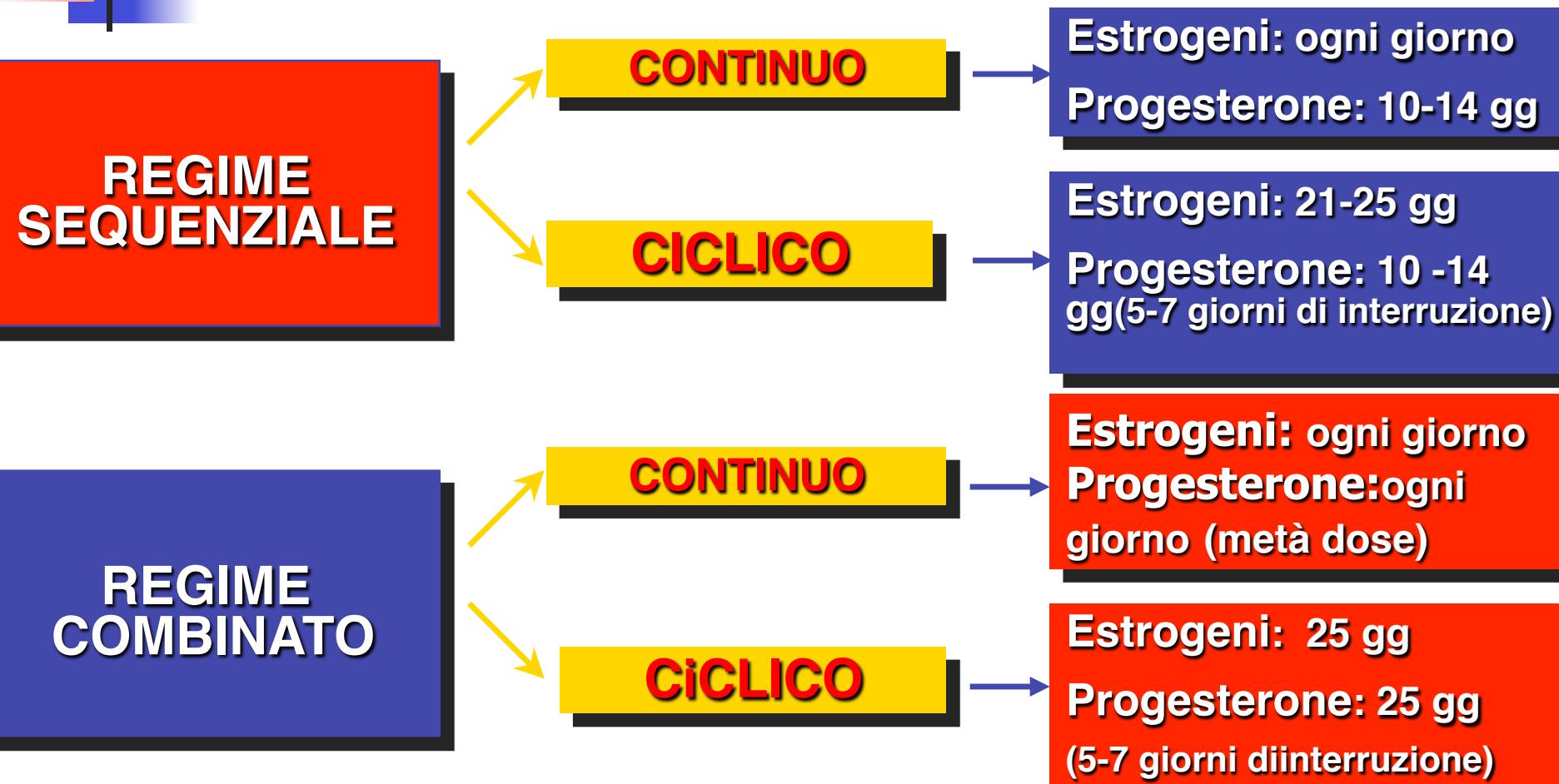
25 mcq



PROGESTERONE

- DERIVATI DEL 19-NORETESTOSTERONE: S/C
 - ❖ Noretisterone (per os, transdermico) 1/0.5 mg
 - ❖ Levonorgestrel (per os, IUD, transdermico) -/20 mcg 24h
- DERIVATI DEL 17-OH-PROGESTERONE:
 - ❖ Medrossiprogesterone Acetato (per os) 5-10/1.5-2.5 mg
- PROGESTERONE MICRONIZZATO 200-300/100-200 mg
(per os, vaginale)
- ALTRI:
 - ❖ Dydrogesterone (per os) 10-20/5 mg
 - ❖ Nomegestrolo (per os)
 - ❖ Drospirenone (per os)

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA POST-MENOPAUSALE: Con quali modalità ?



TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA POST-MENOPAUSALE: Con quali modalità ?

Table 2. Estrogen replacement.

Liver protein target	Transdermal	Oral	Potential effects	Ref.
Angiotensin precursor	No change	↑	Sodium retention, vasoconstriction	(9)
C-reactive protein	No change	↑	Risk for atherosclerosis, ischemic stroke	(18, 49)
GH-induced IGF-1	No change	↓	Decrease in lean body mass	(49)
Serum binding proteins	No change	↑	Change in hormone bioavailability	(9)
Activated protein C	No change	↑ Resistance	Increased blood coagulation	(50)

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA POST-MENOPAUSALE: Con quali modalità ?

	ORALE	TRANSD
COLESTEROLO TOTALE	↓	↔
HDL COLESTEROLO	↑	↔
TRIGLICERIDI	↑	↔
RESISTENZA INSULINICA	↔/↑	↔
CONTROLLO GLICEMICO	↔	↔
FATTORI DELLA COAGULAZIONE	↑	↔
FIBRINOLISI	↑	↔
IPERTENSIONE	↑	↔

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

POST-MENOPAUSALE:

Quali allarmi considerare

- ❖ Con un regime sequenziale generalmente il sanguinamento avviene a completamento dell' assunzione del progesterone
- ❖ Con un regime combinato continuo si ha sanguinamento irregolare per i primi 6-12 mesi e poi generalmente non vi è più sanguinamento
- ❖ Se si presenta un sanguinamento irregolare considerare:
 - iperplasia/neoplasia dell' endometrio,
 - presenza di lesioni cervicali
 - flogosi

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

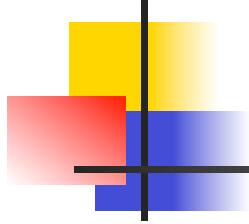
POST-MENOPAUSALE:

Come e quando sospendere

- ❖ Dati osservazionali indicano che il 40-50% delle donne sospende la terapia entro un anno e il 65-75% la sospende entro 2 anni, senza riconsultare il medico.
- ❖ Non ci sono evidenze in letteratura che indichino le modalità migliori di sospensione
- ❖ Se si ripresentano i sintomi:

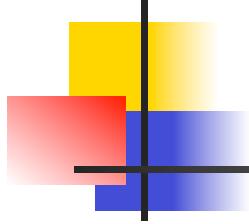
reiniziare la terapia e sosponderla gradualmente nell' arco di 3-6 mesi,

Provare ad utilizzare trattamenti non-ormonali



CONCLUSIONI

- ❖ HRT rimane un trattamento appropriato per le donne con sintomi della menopausa di entità media o grave
- ❖ HRT non deve essere usata, allo stato attuale delle conoscenze, per la prevenzione delle malattie croniche
- ❖ Il trattamento va usato al dosaggio più basso e per il tempo più breve necessario per controllare i sintomi

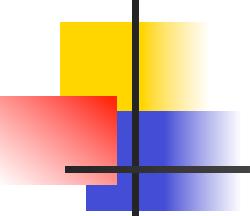


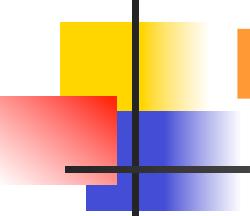
CONCLUSIONI

Le donne che decidono di usare il trattamento vanno informate che, sia con la terapia EP o con l'E da solo, possono avere un incremento del rischio di:

- ❖ ictus
- ❖ trombosi venosa
- ❖ calcoli della colecisti

IMPLICAZIONI PER RICERCA FUTURA

- 
- ❖ Non esistono studi validi che abbiano esaminato l' effetto dell' HRT in donne che assumessero il trattamento per il miglioramento dei sintomi.
 - ❖ Non esistono studi validi in donne con meno di 50 anni che abbiano assunto la terapia per insufficienza ovarica precoce
 - ❖ Non esistono studi validi che abbiano valutato fattori che possano modulare i rischi
 - ❖ Non esistono studi validi che abbiano valutato differenti preparati con differenti modalità di somministrazione
 - ❖ Non esistono studi validi che abbiano valutato terapie alternative all' HRT nelle donne con sintomi importanti, ma che vogliono evitarne comunque l' uso



TERAPIE ALTERNATIVE: FITOESTROGENI

Composti non steroidei ad azione estrogenica ed antiestrogenica

- ❖ Isoflavoni,
- ❖ Lignani,
- ❖ Cumestani

Non dati sufficienti per quanto riguarda il metabolismo osseo e i sintomi vasomotori.

Sembra essere presente un maggior rischio di carcinoma mammario e di iperplasia endometriale.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

POST-MENOPAUSALE:

Gradi di evidenza di efficacia

Table 1 | Grades of evidence for symptom relief at menopause³

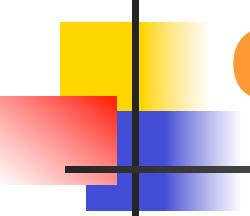
Symptoms and treatment	Effectiveness of treatment	Level of evidence*
Hot flushes, night sweats:		
Hormone replacement therapy	Both unopposed oestrogen and oestrogen progestogen therapy are effective treatment for hot flushes	A
Tibolone	Effective for alleviating severity and reducing frequency of hot flushes	A
Vaginal atrophy, recurrent urinary tract infections:		
Low dose topical oestrogen	Cream or tablet form or as estradiol releasing ring is an effective treatment for symptoms of vaginal atrophy	A
Intravaginal oestrogen therapy	Treatment for 6-8 months results in reduced recurrence of urinary tract infections in susceptible women	B
Tibolone	Has been shown to be effective for vaginal atrophy	B
Vaginal moisturiser Replens (Meda, Solna, Sweden)	Effective non-hormonal treatment that may offer relief from vaginal dryness	B

*Grading system from Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A=well designed meta-analysis of randomised controlled trials, or body of evidence that is consistently applicable; B=very well designed observational studies or extrapolated evidence from randomised controlled trials or meta-analyses.

TERAPIE ALTERNATIVE: GABAPENTIN

- ❖ In uno studio preliminare, 6 donne con hot flushes di grado severo sono state trattate con Gabapentin (200-400 mg x 3/die) con risoluzione quasi completa dei sintomi
- ❖ In un trial randomizzato di 59 donne sintomatiche trattate con Gabapentin 900 mg/die: riduzione dei sintomi 45% in trattate e 29% in non trattate

Loprinzi L et al *Mayo Clin Proc* 2002;77:1159
Guttuso T et al. *Obstet Gynecol* 2003;101:337



TERAPIE ALTERNATIVE: CLONIDINA

Agonista alfa adrenergico, attivo a livello centrale.

In alcuni studi è stata dimostrata l'efficacia nella riduzione degli hot flushes.

Via di somministrazione:
Transdermica (2.5 mg/sett);
Orale (0.1-0.4 mg/die).

Effetti collaterali: secchezza delle fauci, astenia, sensazione di gusto metallico

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

POST-MENOPAUSALE:

Quali altre terapie ?

✓ ANDROGENI - TESTOSTERONE

- AUMENTANO IL
 - SENSO DI BENESSERE
 - LA RESISTENZA FISICA
 - DESIDERIO SESSUALE
- POCO SI CONOSCE CIRCA
 - EFFETTI SULL' OSSO
 - CAPACITÀ COGNITIVA
 - PROFILO LIPIDICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

POST-MENOPAUSALE: Quali altre terapie ?

SomboonpornW,Davis S, SeifMW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005,

Issue 4. Art. No.: CD004509. DOI: 10.1002/14651858.CD004509.pub2.

Based on the evidence provided by our review of published and unpublished data, **an indication for adding testosterone to HT is to enhance sexual function in postmenopausal women.**

.....**effects of testosterone therapy in perimenopausal women need investigation.**

Duration of treatment: although the available evidence suggests a benefit of testosterone on sexual function, the ideal **duration of treatment is still unclear.**

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

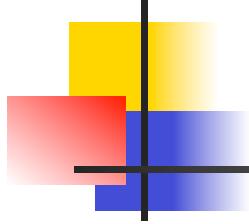
POST-MENOPAUSALE:

Quali trattamenti per le donne con pregresso cancro mammario

NON DOVREBBERO UTILIZZARE NÉ TERAPIA COMBINATA NÉ PROGESTINICI

In caso di grossi disturbi:

- ✓ Gabapentin
- ✓ Clonidina
- ✓ SSRIs (Efexor; Prozac, Sibutramina)



**GRAZIE
PER
L' ATTENZIONE**