

Documento Congiunto SIGiTE-SIM 2013 - Gestione del Trattamento Ormonale Sostitutivo nella donna in menopausa

C. DONATI SARTI, S. LELLO, M. GALLO, M. MINCIGRUCCI, S. MAFFEI, M. STOMATI, D. AGOSTINELLI, A.M. BECORPI, R. NAPPI, F. NOCERA, F. FIORILLO, S. BALDI, F. CANCELLIERI, P. LELI, C. MAPELLI, A. CORDOPATRI, F. REPETTI
(Gruppo Società Italiana di Ginecologia della Terza Età - SIGiTE)

A. VOLPE, S. DESSOLE, A. LANZONE, A. CAGNACCI, E. CICINELLI, E. GRIMALDI, S. GUASCHINO, S. MAFFEI, M. MASSOBRIO, G.B. MELIS, U. OMODEI, A.M. PAOLETTI, S. SCIACCHITANO, S. VENTUROLI, P. VILLA
(Gruppo Società Italiana per la Menopausa - SIM)

Definizione ed inquadramento della menopausa

L'età media della menopausa, intesa come ultima mestruazione della donna ad indicare la fine della vita fertile, è intorno ai 51 anni. In considerazione dell'aumento della vita media della popolazione femminile (attualmente ha superato gli 80 anni), circa 30 anni vengono vissuti dalla donna in uno stato di carenza di ormoni prodotti dall'ovaio.

Il periodo postmenopausale è caratterizzato, oltre che dalla perdita della capacità riproduttiva, da una serie di sintomi e possibili conseguenze che possiamo, con criterio cronologico, dividere in:

- *Sintomi postmenopausali a breve termine*: disturbi neurovegetativi (vampate di calore, sudorazioni, disturbi del sonno, stanchezza), psicologici (irritabilità e sintomi di tipo ansioso-depressivo) e fisici (es., artralgie), che compaiono in conseguenza della carenza estrogenica a livello dell'organismo ed in particolare a livello del sistema nervoso centrale (SNC), in un'alta percentuale di donne. Dopo 5-7 anni alcuni sintomi possono permanere (vampate di calore nel 25-30% dei soggetti). I sintomi neurovegetativi costituiscono l'indicazione principale alla terapia ormonale sostitutiva (TOS), perché tali sintomi possono incidere negativamente sulla qualità di vita in menopausa. Inoltre, l'intensità e la durata dei sintomi sono correlate con la maggiore incidenza succes-

siva di ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari e malattie neurodegenerative.

- *Sintomi postmenopausali a medio termine (compaiono 2-3 anni dopo l'ultima mestruazione)*: distrofia urogenitale e sintomi correlati (secchezza vaginale, dispareunia, cistiti ricorrenti, altri).
- *Sintomi e complicanze postmenopausali a lungo termine*: osteoporosi, malattie cardiovascolari, processi neuro-degenerativi.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS)

La TOS (con estrogeni e progestinici nelle donne con utero, con i soli estrogeni nelle donne senza utero) ed il Tibolone (uno steroide sintetico dotato, grazie alla attività dei suoi metaboliti, di effetti di tipo estrogenico, progestinico ed androgenico; dosaggio standard 2,5 mg/die per via orale) riducono significativamente la sintomatologia a breve termine, come le vampate di calore e le sudorazioni, migliorando la qualità della vita della donna. La TOS ed il Tibolone proteggono anche da altri problemi presenti in postmenopausa (es., sintomi a medio termine).

Gli studi volti a chiarire quale sia il ruolo di TOS/Tibolone nei confronti dell'osteoporosi hanno confermato che il rischio di osteoporosi e di fratture osteoporosi-correlate è inferiore nelle donne che assumono TOS/Tibolone rispetto a quelle che non ne fanno uso.

Sono state proposte altre terapie per i disturbi della menopausa, ma né il placebo, né farmaci attivi a li-

vello del sistema nervoso centrale (es., Clonidina, SSRI, Gabapentina), né i fitoestrogeni si sono dimostrati efficaci in maniera comparabile con gli estrogeni/Tibolone sui sintomi neurovegetativi.

Per quanto riguarda i farmaci anti-osteoporotici [es., bisfosfonati (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato), Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico (SERMs, come Raloxifene e Bazedoxifene), Stronzio Ranelato, Denosumab (anticorpo monoclonale anti-RANKL; il RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*), è un mediatore della attivazione degli osteoclasti), Paratormone (molecola intera o frazione 1-34)], i risultati ottenuti, sia in termini di prevenzione sia di terapia, sono in genere piuttosto efficaci. Rispetto a questi ultimi trattamenti, gli estrogeni sono gli unici ad esercitare una dimostrabile azione preventiva anti-frattura quando somministrati a donne in menopausa con tessuto osseo normale.

Valutazione pre-trattamento con TOS

Prima di iniziare un trattamento ormonale con estrogeni o con estrogeni e progestinici, la donna dovrebbe essere sottoposta ad esame fisico completo e ad esame ginecologico, preceduti da accurata anamnesi familiare e personale. Una mammografia deve essere effettuata entro i 12 mesi precedenti l'inizio della TOS e ripetuta alle scadenze consigliate dal programma di screening (preferibilmente ogni anno, in corso o meno di TOS). Altri esami, come ecografia pelvica o la mineralometria ossea e gli esami ematochimici e ormonali, compresi quelli di funzionalità tiroidea, debbono essere consigliati dopo aver valutato le caratteristiche della singola donna, così come eventuali altre consulenze specialistiche.

Uso del progestinico

Dal punto di vista farmacologico, i progestinici, in base al tipo, alla dose, alla via di somministrazione, allo schema di somministrazione e all'estrogeno co-somministrato, possono presentare effetti clinici ed effetti collaterali differenti. L'indicazione primaria all'uso del progestinico nell'ambito della TOS è la protezione endometriale nei confronti dello stimolo mitotico estrogenico. Infatti, la terapia con soli estrogeni aumenta il rischio di iperplasia/carcinoma dell'endometrio. Per tutte le donne con utero che assumono la TOS, il progestinico deve essere aggiunto in schema combinato continuo o combinato sequenziale. Per ciò che riguarda lo schema sequenziale, la durata del trattamento mensile con il progestinico non deve essere inferiore a 12 giorni. Il cosiddetto regime *long-cycle* (progestinico

somministrato ogni 3-5 mesi per 12-14 giorni) non è da considerarsi, mancando dati conclusivi sulla sicurezza endometriale, per un uso nella routine clinica. Il dispositivo intrauterino a rilascio costante di progestinico rappresenta una interessante alternativa terapeutica. Nelle donne senza utero, non esiste indicazione all'uso del progestinico associato ad un estrogeno per via sistemica. Nella terapia estrogenica a basse dosi per via vaginale, l'aggiunta del progestinico non appare di solito necessaria.

TOS e sindrome menopausale

La sintomatologia neurovegetativa vasomotoria è l'indicazione primaria all'uso della TOS. La TOS resta il trattamento più efficace nella gestione dei sintomi vasomotori e nella atrofia uro-genitale. Per ciò che riguarda i sintomi climaterici, i bassi dosaggi (es., 0.3 mg di estrogeni coniugati o equivalenti) hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile ai dosaggi standard (es., 0.625 mg di estrogeni coniugati o equivalenti). È opportuno iniziare la TOS con basso dosaggio, aumentando eventualmente la dose dopo qualche settimana se la risposta clinica non è ottimale. I bassi dosaggi sono presenti in preparati orali (comprese), transdermici (cerotti), transcutanei (gel) e vaginali (comprese, creme). Se la sintomatologia menopausale è rappresentata dai soli disturbi a livello vaginale, è da preferirsi la somministrazione di estrogeni per via locale (vaginale). La TOS è in grado di agire positivamente su altri disturbi correlati allo stato menopausale, come dolori muscolari ed articolari, disturbi del tono dell'umore, del ritmo sonno-veglia e della sfera sessuale (in questo ultimo caso, eventualmente con integrazione con composti ad attività androgenica, es. Testosterone transdermico, o utilizzando Tibolone in alternativa alla TOS).

Tramite gli effetti sopra ricordati, la TOS è in grado di migliorare globalmente la qualità della vita della donna in menopausa.

Il Tibolone, nella donna in postmenopausa, migliora la sintomatologia neurovegetativa, la secchezza vaginale e l'aspetto globale della sessualità, con conseguente miglioramento globale della qualità della vita.

TOS, malattie cardiovascolari ed aspetti metabolici

TOS e malattie cardiovascolari: raccomandazioni in sintesi.

La TOS, utilizzata per trattare i sintomi postmenopausali in un'età compresa tra 50 e 59 anni o nei soggetti con menopausa precoce, è in grado di esercitare,

assieme all'effetto terapeutico, una prevenzione della patologia cardiovascolare. In ultima analisi, ciò si traduce, nelle donne che ne fanno uso, in una maggiore durata della vita rispetto a donne con le stesse caratteristiche che non assumono la TOS, pur presentando gli stessi disturbi menopausali. Queste considerazioni sono univoche e derivano da studi osservazionali ed epidemiologici. Tali effetti, inoltre, sembrano essere indipendenti dal dosaggio, dal tipo di ormone e dalla via di somministrazione, seppure la maggior parte dei dati si riferisca alla terapia orale.

Tutto ciò è vero se si rispettano le indicazioni e le controindicazioni all'uso della TOS e, soprattutto, se la TOS si somministra in donne sane, sintomatiche, che non abbiano sofferto di eventi cardiovascolari e che non presentino altri fattori di rischio per questa patologia. Specificatamente, si può sostenere che, nell'attuare la terapia dei disturbi della menopausa con la TOS, si può contemporaneamente esercitare una prevenzione primaria della patologia cardiovascolare. Dopo gli studi HERS e WHI non si può in alcun modo sostenere che la TOS possa essere usata come prevenzione secondaria in donne con precedenti patologie cardiovascolari o coagulatorie. Non si può neppure usare come prevenzione primaria in donne da oltre 10 anni in postmenopausa, tanto più se obese e/o sovrappeso, e/o con ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata. Inoltre, la considerazione che la TOS è indicata per il trattamento dei sintomi immediati sottolinea che, quando sia assente l'indicazione principale all'uso della TOS, essa non possa essere considerata uno strumento di prevenzione della malattia cardiovascolare.

Sindrome metabolica

Non è una controindicazione assoluta alla TOS.

La sindrome metabolica rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare e la menopausa è una condizione predisponente allo sviluppo di tale patologia, stante il riscontro di un aumento di peso e di grasso con distribuzione di tipo androide (addominale). Il grasso addominale si correla con insulino-resistenza periferica cui consegue iperinsulinemia compensatoria (che predispone al diabete di tipo 2), aumento dei trigliceridi ed aumento del rischio di ipertensione arteriosa. La TOS è in grado di contrastare l'aumento di peso in menopausa e di contrastare la distribuzione del grasso di tipo androide, e di migliorare il controllo dei livelli glicemici ed insulinemici, riducendo così la probabilità di insorgenza di questa importante condizione di rischio cardiovascolare. Tale effetto viene esercitato dalla TOS soprattutto se iniziata precocemente in menopausa.

Diabete mellito

Non è una controindicazione assoluta alla TOS, in assenza di danno d'organo.

Sia studi osservazionali, che randomizzati hanno dimostrato una riduzione del rischio di diabete mellito con l'uso della TOS. Nel WHI la TOS riduce il rischio relativo a 0.79 (IC 95 %: 0.67-0.93) con estrogeno e progestinico, ed a 0.88 (IC 95 %: 0.77-1.01) nel gruppo trattato con soli estrogeni.

Ipertensione arteriosa

Non è una controindicazione assoluta alla TOS, in assenza di danno d'organo.

Lo stato menopausale è correlato ad aumento dei livelli medi pressori e ad un maggiore rischio di sviluppare ipertensione arteriosa. Gli estrogeni possono avere effetti vasodilatatori. Il trattamento dell'ipertensione arteriosa in menopausa si basa sulla riduzione del peso corporeo, su modificazioni dello stile di vita e sull'uso di antipertensivi. L'uso della TOS non è controindicato nelle pazienti con ipertensione arteriosa adeguatamente controllata dalla terapia antipertensiva, in virtù del miglioramento della *compliance* vascolare e della modulazione del tono simpatico che è in grado di apportare. Inoltre, l'uso di progestinici dotati di attività anti-mineralcorticoide può migliorare il profilo pressorio della donna ipertesa.

TOS e tromboembolismo venoso

Tromboembolismo venoso superficiale o profondo e tromboembolismo arterioso sono controindicazioni assolute alla TOS. Si raccomanda, tuttavia, sulla base della anamnesi personale e familiare, l'eventuale approfondimento diagnostico relativo alla *presenza di fattori di rischio acquisiti o genetici*.

Studi osservazionali e randomizzati suggeriscono un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in donne che usano TOS rispetto ai controlli. Il rischio è dose-dipendente, con minore impatto con le dosi più basse. L'aumento di incidenza del tromboembolismo si evidenzia solitamente entro i primi 1-2 anni di terapia, con successiva tendenza alla riduzione. Il rischio è maggiore nelle donne sopra i 60 anni, mentre è minore nelle donne più giovani, come dimostrato nel WHI. Le basse dosi di TOS per via orale o per via transdermica (o percutanea) possono avere un impatto minore sul profilo coagulativo rispetto alle dosi standard per via orale.

Il Tibolone, nello studio LIFT, uno studio condotto su donne anziane con osteoporosi, non ha aumentato significativamente il rischio di tromboembolismo venoso (*end-point* secondario dello studio).

Ictus cerebrale

Il rilievo anamnestico di ictus rappresenta controindicazione assoluta a TOS e Tibolone. Sulla base della anamnesi personale e familiare, si raccomanda l'eventuale approfondimento diagnostico relativo alla presenza di fattori di rischio.

TOS e carcinoma mammario

Carcinoma mammario in atto o pregresso è controindicazione assoluta alla TOS e a Tibolone. La somministrazione della TOS per un periodo inferiore o pari a 5 anni non aumenta in maniera significativa il rischio relativo di cancro mammario.

Nelle donne trattate con soli estrogeni nello studio WHI, dopo un periodo di osservazione di circa 7 anni non si è dimostrato un aumento del rischio relativo di cancro mammario.

L'uso di TOS a basse dosi o di Tibolone è associato a minore aumento della densità mammografica rispetto alla TOS a dosi tradizionali. Tale dato deve essere considerato in relazione alla interferenza che l'alta densità mammaria esercita sulla lettura dei mammogrammi.

Il Tibolone, in uno studio randomizzato, controllato con placebo, in donne in postmenopausa (studio LIFT), non ha aumentato il rischio relativo di carcinoma mammario (*end-point* secondario dello studio).

TOS e osteoporosi

È noto da tempo l'effetto protettivo della TOS sia sulla perdita di densità minerale ossea (BMD), correlata alla caduta dei livelli estrogenici in postmenopausa, sia sul rischio di frattura anche nelle donne anziane. Tali risultati sono stati ottenuti utilizzando estrogeni come gli estrogeni coniugati equini alla dose di 0.625 mg/die o altre molecole estrogeniche a dosaggi bioequivalenti. Anche i bassi o bassissimi dosaggi di estrogeni hanno dimostrato di proteggere efficacemente il tessuto osseo in donne in postmenopausa. In particolare, i bassissimi dosaggi sono stati studiati su popolazioni di donne in postmenopausa avanzata, con un'età media oltre i 65 anni.

Anche nel WHI si è dimostrata l'azione protettiva degli estrogeni sulle fratture di femore (HR= 0.66, IC 95 %: 0.45-0.98) e sulle fratture vertebrali (RR = 0.66, IC 95 %: 0.44-0.98).

La supplementazione con Calcio e Vitamina D può aumentare gli effetti protettivi della TOS sul tessuto osseo, e dovrebbe essere utilizzata come integrazione della TOS, anche in considerazione della incidenza del

deficit di Vitamina D nella popolazione italiana.

Anche il Tibolone, alla dose di 1.25 mg/die (studio LIFT), ha dimostrato di proteggere efficacemente donne in postmenopausa con riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali (Relative Hazard, RH = 0.55; I.C. 95 %: 0.41-0.74) e di fratture non vertebrali (RH = 0.74; I.C. 95 %: 0.58-0.93).

Altri trattamenti, efficaci nella prevenzione e nella terapia della osteoporosi e delle fratture ad essa correlate [bisfosfonati (agenti antiriassorbitivi): Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato]; Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico (SERMs): Raloxifene, Bazedoxifene; Stronzio Ranelato (agente a doppio meccanismo di azione: antiriassorbitivo e stimolatore della formazione ossea); Denosumab (anticorpo monoclonale anti-RANKL); Paratormone (agente anabolico); Teriparatide (agente anabolico)], debbono essere tenuti presenti nel processo della personalizzazione del trattamento per la osteoporosi. Tali trattamenti, nei *trials* pilota di prevenzione delle fratture a 3 anni, randomizzati ed in doppio cieco, determinano riduzioni del rischio relativo dal 30% al 70% per le fratture vertebrali e, per Alendronato, Risedronato, Zoledronato, Denosumab e Stronzio Ranelato, dal 30 al 50 % circa per le fratture di femore. Il Bazedoxifene e l'Ibandronato riducono significativamente il rischio di fratture non vertebrali in pazienti ad alto rischio di frattura [presenza di pregresse fratture e/o riduzioni del BMD femorale ≤ 3 deviazioni standard (T-score ≤ 3), ecc.].

La supplementazione con Vitamina D (e Calcio) è raccomandata con tutti i trattamenti specifici per l'osteoporosi.

Il Raloxifene presenta, oltre all'effetto a livello scheletrico, la capacità di ridurre il rischio relativo di carcinoma mammario in donne ad alto rischio, in maniera sovrapponibile a quanto osservato con il Tamoxifene (studio STAR).

TOS e carcinoma dell'endometrio

I soli estrogeni (ERT), non bilanciati da una adeguata associazione di un progestinico aumentano il rischio relativo (RR) di carcinoma endometriale.

Il PEPI *trial* ha dimostrato che l'aggiunta del progestinico è capace di ridurre significativamente o annullare il rischio di iperstimolazione endometriale da estrogeno.

Un fattore fondamentale per la protezione endometriale progestinico-mediata è la durata della somministrazione del progestinico stesso, che deve essere di almeno 12-14 giorni al mese. Nel WHI, l'associazione in combinata continua di estrogeni coniugati equini e Medrossiprogesterone acetato non ha provocato alcun

aumento del rischio relativo di carcinoma endometriale (HR=0.83).

Il Tibolone non appare aumentare il rischio di iperplasia e/o di carcinoma dell'endometrio (studio THE-BES).

TOS e carcinoma del collo dell'utero, della vulva e della vagina

Non esistono dati che mettono in relazione gli ormoni contenuti nella TOS con un aumento del rischio di carcinoma cervicale, vulvare o vaginale.

TOS e carcinoma dell'ovaio

Non esistono dati conclusivi in letteratura che metano in relazione la TOS con un aumento del rischio di carcinoma dell'ovaio.

TOS e carcinoma del colon

L'effetto della TOS sul carcinoma del colon risulta essere protettivo.

TOS e sistema nervoso centrale

La TOS non è controindicata in donne con sintomi psicologici. La TOS riduce tali sintomi e favorisce le funzioni cognitive quando intrapresa entro 10 anni dalla menopausa.

La TOS migliora le vampate di calore e le sudorazioni, e può esplicitare effetti di tipo antidepressivo, attraverso la sua influenza su alcuni neuromediatori a livello del SNC (serotonina, dopamina, beta-endorfine). La transizione perimenopausale, ma soprattutto il passaggio alla post-menopausa, può rappresentare un fattore di rischio per sviluppo o ricomparsa di sintomi depressivi in donne che all'anamnesi riferiscono progressi disturbi del tono dell'umore, sindrome premenstruale, depressione post-partum, menopausa chirurgica.

Gli effetti antidepressivi della TOS sono evidenti soprattutto nelle donne in perimenopausa o in post-menopausa iniziale, mentre nelle donne in post-menopausa stabilizzata tali effetti sono meno evidenti. Quindi, un primo episodio di tipo depressivo accompagnato da sintomi vasomotori può costituire indicazione alla TOS. Viceversa, un episodio grave o una ricorrenza di depressione deve orientare al trattamento con antidepressivi e/o con psicoterapia, eventualmente associando la TOS come terapia sinergica, soprattutto

in presenza concomitante di sintomatologia di tipo climaterico.

Demenza

L'uso della TOS dopo i 65 anni per prevenire la demenza non è indicato. L'inizio della TOS nel primo periodo della post-menopausa può consentire effetti protettivi sia sulla popolazione neuronale sia su alcuni aspetti metabolici a livello del sistema nervoso centrale (aumento della utilizzazione del glucosio e della perfusione cerebrale). Quindi, il ruolo della TOS è preventivo piuttosto che terapeutico, come indicato dai dati presenti in letteratura, i quali suggeriscono che un inizio della terapia nelle prime fasi della post-menopausa può avere effetti benefici.

Il rischio di demenza è più alto nelle donne con menopausa anticipata dall'intervento di annessectomia bilaterale, cioè donne che per un periodo di tempo più lungo sono state esposte alla mancanza della funzione neuroprotettiva degli ormoni ovarici.

Menopausa precoce

LA TOS è capace di annullare i sintomi della menopausa precoce. La TOS è fortemente raccomandata nelle donne con menopausa precoce, in assenza di controindicazioni al suo uso.

La menopausa precoce è una condizione che comporta effetti profondamente negativi sulla qualità della vita, e costituisce un fattore di rischio per osteoporosi e malattie cardiovascolari. L'uso della TOS è fortemente indicato in questo caso, e dovrebbe essere prolungato fino all'età media della menopausa naturale, per poi iniziare una valutazione sull'opportunità di continuare la TOS in base al quadro di ogni singola paziente, come accade al momento della menopausa naturale.

Bassi dosaggi

Seguendo un principio della farmacologia classica, la TOS deve essere prescritta al minimo dosaggio efficace.

Alcune donne, trattate con bassi dosaggi, possono aver bisogno di una integrazione di estrogeni a livello vaginale per il trattamento dei sintomi locali.

I bassi dosaggi possono essere meglio tollerati ed avere un rapporto rischio/beneficio migliore rispetto alle dosi standard.

Dopo l'inizio con una TOS a basse dosi e se dopo un periodo di almeno quattro settimane non si è ottenuta una risposta clinica sufficiente, è opportuno pas-

sare a dosi più alte, come quelle standard, fino ad ottenere una risposta adeguata.

Considerazioni sul rapporto rischi/benefici

Nel rapporto rischi/benefici debbono essere considerate le differenze in termini di attività farmacologica tra le diverse molecole di estrogeni e progestinici attualmente a disposizione, e le differenze tra le varie vie di somministrazione ed i diversi dosaggi, associazioni di estrogeni e progestinici e schemi di somministrazione. Utilizzare queste differenze per adattare il tipo di trattamento alle esigenze della singola paziente è alla base della personalizzazione della terapia.

Conclusioni

- La TOS deve essere consigliata e somministrata a donne sintomatiche e senza controindicazioni per tale terapia; in tal modo, il rapporto benefici/rischi sarà sicuramente a favore dei primi e migliorerà significativamente la qualità della vita della donna trattata.
- La TOS deve essere iniziata al più presto possibile dopo l'inizio della menopausa; questo atteggiamento consente di ridurre alcuni rischi (aumento del rischio di malattie cardiovascolari) e di aumentare alcuni benefici (effetti positivi su cervello, tessuto osseo e tratto urogenitale).
- La TOS è indicata nei casi di menopausa precoce e dovrebbe essere effettuata fino all'età media di insorgenza della menopausa naturale (51 anni). Da quel momento, la TOS può essere attuata con le stesse modalità utilizzate per le donne che hanno una menopausa naturale.
- Non vi è un metodo preferenziale di interruzione della TOS. Infatti, la riduzione progressiva fino all'interruzione completa o l'interruzione improvvisa della somministrazione degli estrogeni non mostrano differenze riguardo alla possibile ripresa della sintomatologia vasomotoria.
- Anche se iniziata principalmente a causa dei sintomi, la TOS è in grado di esercitare effetti posi-

tivi sul tessuto osseo, mantenendo la densità e la qualità dell'osso e proteggendo in modo significativo (dati dimostrati utilizzando i dosaggi standard) dalle fratture osteoporotiche (comprese quelle di vertebra e di femore), anche se utilizzata per periodi non prolungati (< 5 anni). Anche i bassi dosaggi sono in grado di proteggere dalla perdita ossea che si verifica in menopausa. Si ricorda l'importanza di effettuare una integrazione con Calcio e Vitamina D, al fine di potenziare gli effetti scheletrici della TOS. Il Tibolone, utilizzato anche al dosaggio di 1,25mg/die, è in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali.

- La somministrazione della TOS è correlata ad un certo aumento di rischio tromboembolico, soprattutto nel primo anno di trattamento. Ciò si configura soprattutto nei soggetti a rischio. I bassi dosaggi e la via transdermica possono comportare un minor rischio.
- La somministrazione della TOS al di sotto dei 5 anni di durata del trattamento non aumenta in maniera significativa il rischio relativo di cancro mammario.
- Nella scelta della TOS debbono essere privilegiati i dosaggi più bassi efficaci, trattando per il periodo di tempo minimo adeguato per valutare la risposta clinica (almeno 4 settimane), ed eventualmente aumentando le dosi fino ad ottenere una risposta adeguata.
- Nelle donne con sintomatologia climaterica, il Tibolone costituisce una valida opzione alternativa alla TOS convenzionale, per i suoi benefici effetti sui sintomi neurovegetativi, sulla atrofia vaginale, sulla sessualità e sul tessuto osseo.
- Interventi sullo stile di vita, come abolizione del fumo, riduzione del sovrappeso e/o obesità e regolare attività fisica, dovrebbero sempre essere presenti nella gestione della paziente in menopausa, trattata o meno con TOS, allo scopo di migliorare ulteriormente la risposta al trattamento o, comunque, al fine di migliorare lo stato di salute generale. Inoltre, in tutte le donne in postmenopausa, è importante assicurare una adeguata supplementazione di Vitamina D e di Calcio.

Bibliografia essenziale

TOS e sindrome menopausale

- Utian WH, Shoupe D, Bachman G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.

- Schurman R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004;7:189-196.

TOS, malattie cardiovascolari ed aspetti metabolici

- Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy for coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613, 1998.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Utian WH, Shoupe D, Bachman G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.
- Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F, for The Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994;83:686-692.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- Hsia J, Langer DR, Manson JE, et al. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.
- Roussow JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
- Grodstein F, Manson JE, and Stampfer MJ. Hormone Therapy and Coronary Heart Disease: The Role of Time since Menopause and Age at Hormone Initiation. *J Women's Health* 2006;15(1):35-44.
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Landbo Tofteng C, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jens-Erik Beck Jensen J-E. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.

TOS e tromboembolismo venoso

- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone Therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840-845.
- Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-983.

TOS e carcinoma mammario

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 without breast cancer. *Lancet* 1997;350: 1047-1059.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with

hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712.

- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from E3N Cohort Study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008;107:103-111.
- Lundström E, Bygdesson M, Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2007;10:249-256.
- Van de Weijer PHM, Mattson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007;56:231-248.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708. (Studio LIFT).

TOS e osteoporosi

- Lindsay R. Estrogen therapy in the prevention and management of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1347.
- Notelovitz M. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993;59: 707-725.
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
- Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, et al. The short-term effects of conjugated equine estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:366-371.
- Villareal DT, Binder EF, Williams DB, et al. Bone mineral density response to estrogen replacement therapy in frail elderly women. *JAMA* 2001;286:815-820.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287(20):2668-76.
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorf M. Ultra-low-dose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women. A randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290:1042-1048.
- Bagger YZ, Lazlo B Tankò, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728-735.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-451.
- Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, Persson I, Ljunghall S. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. *BMJ* 1998;316(7148):1858-1863.
- Reginster JY. Antifracture Efficacy of Currently Available Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs* 2011;71(1):65-78.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 2006;295:2727-41. (Studio STAR).

TOS e carcinoma dell'endometrio

- Grady D, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-313.
- The Writing Group on PEPI Trial. Effect of HRT on endometrial histology in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1996;275:370-375.
- Archer DF. The effect of duration of progestin use on the oc-

currence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause* 2001;4:245-251.

- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC. Endometrial Effects of Tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-918.

TOS e sistema nervoso centrale

- Panay N, Studd WW. The psychotherapeutic effects of estrogens. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:353-365.
- Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, et al. Short-term use of Estradiol for Depression in Perimenopausal and Postmenopausal Women: A preliminary Report. *Am J Psychiatry* 2003;160:1519-1522.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
- Fillit HM. The Role of Hormone Replacement Therapy in the Prevention of Alzheimer Disease. *Arch Intern Med* 2002;162:1934-1942.
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone Repla-

ment Therapy and Incidence of Alzheimer Disease in Older Women. The Cache County Study. *JAMA* 2002;288:2123-2129.

- Henderson VW. Hormone therapy and Alzheimer's Disease: benefit or harm ? *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):389-406.
- Henderson VW, Benke KS, Green RC, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-105.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083.

Bassi dosaggi

- Van de Weijer PHM, Mattson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007;56:231-248.
- Ettinger B. Rationale for use of lower doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57:81-84.