



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Aggiornamento delle raccomandazioni dell' International Menopause Society sulla Terapia Ormonale in postmenopausa

27 Febbraio 2007

REDATTO PER CONTO DEL BOARD DELLA INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY DA PARTE DI :

Amos Pines (Presidente), David W. Sturdee (Segretario Generale), Martin H. Birkhäuser (Tesoriere), Hermann P. G. Schneider, Marco Gambacciani e Nick Panay

INTRODUZIONE

Il decennio appena trascorso è stato caratterizzato da marcate fluttuazioni delle opinioni sui rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva in menopausa. Nel luglio del 2002, si è avuta un importante ed improvviso cambiamento nel management della terapia ormonale in menopausa, quando sono stati resi noti i primi dati dello studio Women's Health Initiative (WHI). Lo studio era stato identificato come uno studio di prevenzione primaria della malattia coronarica, malgrado che a quel tempo non fosse stata data importanza sufficiente al fatto che l'età media al reclutamento fosse di 63 anni. Gli sperimentatori del WHI conclusero che la terapia ormonale non era cardioprotettiva. Infatti, il rapporto rischio beneficio non era favorevole all'impiego della terapia ormonale sostitutiva, per la prevenzione di malattie croniche, in menopausa. Come conseguenza ci fu un drammatico cambiamento nelle abitudini prescrittive, seguendo l'indicazione a riservare la terapia ormonale a donne molto sintomatiche e a limitarne l'utilizzo alla più breve durata possibile e alla più bassa dose efficace. Questa era l'atmosfera in cui l'International Menopause Society (IMS) iniziò l'IMS workshop tenutosi a Vienna (Dicembre 2003) e l'IMS Position Paper che era basato sulla discussione del Workshop. Le enunciazioni dell'IMS erano indispensabili per un'interpretazione più equilibrata dei dati scientifici disponibili nel 2003 sull'uso degli ormoni, guardando da una prospettiva globale e indipendente da contrasti locali e regionali imposti dalle diverse Autorità Sanitarie

ufficiali. Da allora si sono accumulate ulteriori informazioni derivate sia dal WHI, che da altri studi, anche osservazionali, che hanno reso possibile una valutazione più comprensiva di tutte le tematiche relative all'uso della terapia ormonale in postmenopausa. Di conseguenza il Board dell'IMS ha deciso che era il momento di aggiornare le dichiarazioni del 2004, includendo anche la gestione in generale della menopausa e della salute della donna. In un Workshop tenutosi a Budapest nel febbraio 2007, più di 30 esperti nei vari settori della medicina della menopausa hanno riesaminato le ultime informazioni

Le seguenti raccomandazioni esprimono il punto di vista dell'IMS sui principi di terapia ormonale in peri e postmenopausa. In queste raccomandazioni, il termine terapia ormonale, sarà usato per includere tutte le terapie a base di estrogeni, progestinici, terapie combinate e tibolone.

La precedente versione del 2004 è ancora valida e costituisce la base di quella attuale.

Siamo consapevoli che globalmente esistono differenze geografiche legate alle diverse priorità di assistenza medica, alla diversa prevalenza di patologie e al diverso atteggiamento che, in ogni paese, la popolazione, la comunità medica e le autorità sanitarie possono avere nei confronti della gestione della menopausa e della terapia ormonale. Le seguenti raccomandazioni, quindi, offrono una visione di insieme, che serve come base comune per le problematiche relative ai vari aspetti della terapia ormonale. Quanto esposto in questo documento è stato discusso dai rappresentanti di oltre 60 Società Nazionali e Regionali della Menopausa provenienti da tutti i continenti. Queste raccomandazioni possono essere facilmente adattate e modificate sulla base delle esigenze locali.

PRINCIPI GUIDA

La terapia ormonale dovrebbe far parte di una strategia complessiva che includa raccomandazioni relative allo stile di vita, concernenti la dieta, l'esercizio fisico, il fumo e l'alcol. La terapia ormonale deve essere individualizzata in base ai sintomi, alla necessità di prevenzione, all'anamnesi personale e familiare, ai risultati delle indagini diagnostiche, alle preferenze e alle attese della donna. I rischi e i benefici della terapia ormonale sono diversi nelle donne vicine alla menopausa rispetto alle donne più anziane.

La terapia ormonale include un'ampia serie di prodotti e vie di somministrazione, con potenziali rischi e benefici che possono essere molto differenti. Pertanto, non è appropriato e

genera confusione indicare gli effetti della terapia ormonale sostitutiva come “class effects” (effetti comuni a tutta la categoria terapeutica).

Le donne che vanno incontro ad una menopausa spontanea o iatrogena prima dei 45 anni e soprattutto prima dei 40, sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari e osteoporosi. Queste donne possono beneficiare della terapia ormonale sostitutiva, che andrebbe eseguita almeno fino all'età normale per la menopausa.

L'informazione rivolta alla paziente dovrebbe spiegare in termini semplici rischi e benefici della terapia ormonale, per esempio fornendo numeri assoluti, piuttosto che cambiamenti percentuali rispetto alla condizione di base, espressi come rischio relativo. Questo consente alla donna e al suo medico di prendere una decisione sulla terapia ormonale, avendo una adeguata informazione al riguardo.

La terapia ormonale non dovrebbe essere consigliata in assenza di una chiara indicazione al suo utilizzo.

Le donne che assumono terapia ormonale dovrebbero sottoporsi ad un controllo clinico, almeno una volta l'anno, che includa: visita, aggiornamento della storia clinica, esami di laboratorio e strumentali e una valutazione dello stile di vita.

Non ci sono motivi per porre limitazioni vincolanti sulla durata del trattamento.

La decisione di continuare o sospendere la terapia ormonale dovrebbe essere a discrezione della donna, ben informata, che la assume e del suo medico, in conformità ad obiettivi specifici e di una valutazione oggettiva dei rischi e dei benefici.

Il dosaggio da somministrare dovrebbe essere portato alla dose efficace più bassa. Dosi di terapia ormonale più basse rispetto a quelle utilizzate di routine sono in grado di mantenere una buona qualità della vita in un' ampia fascia di donne. I dati sugli effetti delle dosi più basse rispetto a quelle standard sul rischio di frattura e cardiovascolare a lungo termine sono ancora limitati.

In generale in tutte le donne con l'utero, alla terapia sistemica con estrogeni dovrebbe essere associato un progestinico, per prevenire l'iperplasia e il cancro endometriale. Comunque, il progesterone naturale e alcuni progestinici hanno anche specifici effetti positivi che potrebbero giustificare un loro utilizzo al di là dell'azione protettiva sull'endometrio. Basse dosi di estrogeni somministrate per via vaginale per migliorare l'atrofia urogenitale non richiedono l'associazione progestinica. L'applicazione locale del progesterone per via vaginale o mediante un dispositivo intrauterino, è razionale e ne può ridurre gli effetti sistemici.

La terapia con androgeni dovrebbe essere riservata a quelle donne con segni e sintomi clinici di insufficienza androgenica. 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.

BENEFICI DELLA TERAPIA ORMONALE

Generali

La terapia ormonale rimane la terapia più efficace per i sintomi vasomotori e urogenitali da carenza estrogenica. Altri disturbi correlati alla menopausa, come dolori articolari e muscolari, instabilità emotiva, disturbi del sonno e disfunzioni sessuali (inclusa la riduzione della libido) possono migliorare durante terapia ormonale. La qualità della vita e la sessualità devono essere considerati punti decisivi nella gestione della persona che sta invecchiando. La somministrazione della terapia ormonale personalizzata (inclusi preparati a base di androgeni, quando opportuno) migliora sia la sessualità che la qualità della vita.

Osteoporosi postmenopausale

La terapia ormonale è efficace nel prevenire la perdita di massa ossea associata alla menopausa e riduce l'incidenza di tutte le fratture correlate all'osteoporosi, incluse quelle vertebrali e femorali, anche in pazienti a basso rischio. Sebbene l'entità della riduzione del turn-over osseo sia correlata alla dose degli estrogeni, persino dosaggi più bassi di quelli standard mantengono un'influenza positiva sull'osso, nella maggior parte delle donne. In base alle attuali evidenze su efficacia, costi e sicurezza, la terapia ormonale è un'appropriata terapia di prima linea in donne in postmenopausa che hanno un maggior rischio di frattura, soprattutto sotto i 60 anni e per la prevenzione della perdita di massa ossea in donne con menopausa precoce. L'effetto protettivo della terapia ormonale sulla densità minerale ossea diminuisce dopo la sospensione della terapia, in percentuale non prevedibile, sebbene un certo grado di protezione dalle fratture può rimanere anche dopo la sospensione.

Non è indicato iniziare la terapia ormonale a dosi standard, con il solo scopo di prevenire le fratture, nella donna con più di 60 anni. La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni di età, per la sola prevenzione delle fratture, dovrebbe tener conto dei possibili effetti a lungo termine dei vari tipi e dei vari dosaggi della terapia ormonale in confronto ad altre comprovate terapie.

Patologia cardiovascolare

La malattia cardiovascolare è la causa principale di morbidità e mortalità nelle donne in postmenopausa. Le maggiori misure di prevenzione primaria (oltre a smettere di fumare e il controllo della dieta) sono la riduzione di peso e della pressione arteriosa, il controllo del diabete e della lipemia. Esistono prove che la terapia ormonale possa essere cardioprotettiva se iniziata intorno al momento della menopausa e continuata per lungo tempo (concetto riferito come finestra di opportunità, "window of opportunity"). La terapia ormonale riduce il rischio di diabete e ha effetti positivi su altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare come il profilo lipidico e la sindrome metabolica.

In donne con meno di 60 anni, che sono andate in menopausa recentemente e che non hanno malattie cardiovascolari, l'inizio della terapia ormonale non causa danni precoci e può ridurre la morbidità e la mortalità cardiovascolare. La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni dovrebbe essere il risultato di una analisi complessiva rischi-benefici.

Altri benefici

La terapia ormonale ha effetti positivi sul tessuto connettivo, cute, articolazioni e dischi intervertebrali. Può ridurre il rischio di cancro del colon e, se iniziata precocemente al momento della menopausa o nelle donne in postmenopausa più giovani, può ridurre il rischio di morbo di Alzheimer.

POTENZIALI EFFETTI COLLATERALI GRAVI DELLA TERAPIA ORMONALE

Gli studi sul rischio della terapia ormonale in postmenopausa hanno posto l'attenzione in particolare su cancro della mammella e dell'endometrio, sul tromboembolismo venoso (embolia polmonare o trombosi venosa profonda), ictus e malattia coronarica.

Cancro della mammella

L'incidenza di cancro della mammella è diversa nelle varie nazioni, pertanto i dati attualmente disponibili non sempre possono essere generalizzati. Il grado di associazione tra cancro della mammella e terapia ormonale in postmenopausa risulta controverso.

Le donne dovrebbero essere rassicurate del fatto che il possibile rischio di cancro della mammella associato alla terapia ormonale è basso (meno dello 0,1% per anno). Per la terapia ormonale combinata, i dati osservazionali del Million Women Study hanno suggerito che il rischio di cancro della mammella aumenta precocemente nel primo anno,

suscitando serie perplessità su possibili errori metodologici. Al contrario, i dati randomizzati del WHI indicano che non si osserva nessun aumento del rischio, fino a 7 anni di terapia. Deve essere fatto notare che la maggioranza delle donne reclutate per il WHI era in sovrappeso o obesa.

I dati del WHI e del Nurses' Health Study suggeriscono che la somministrazione a lungo termine di soli estrogeni per 7 o 15 anni, rispettivamente, non aumenta il rischio di cancro della mammella nelle donne americane. Recenti studi osservazionali europei, invece, indicano che il rischio può aumentare dopo 5 anni di terapia.

Non ci sono dati sufficienti per poter valutare le possibili differenze nell'incidenza di cancro della mammella utilizzando differenti tipi e vie di somministrazione di estrogeni, progesterone naturale, progestinici e androgeni.

La densità basale alla mammografia correla con il rischio di cancro della mammella, ma questa associazione non riguarda, necessariamente, anche l'aumento di densità indotto dalla terapia ormonale.

L'aumento della densità alla mammografia, correlato con la terapia combinata estrogeno-progestinica, può ostacolare l'interpretazione diagnostica delle immagini mammografiche.

Cancro dell'endometrio

La terapia con soli estrogeni induce una stimolazione dell'endometrio correlata alla dose. Le donne con l'utero dovrebbero fare una terapia che associa all'estrogeno il progestinico. Le donne che fanno terapia estrogeno-progestinica combinata continua hanno un'incidenza di iperplasia e cancro dell'endometrio inferiore rispetto alla popolazione normale.

I dispositivi per la somministrazione intrauterina del progestinico possono presentare dei vantaggi. Regimi terapeutici di estrogeni a dosi basse e ultra-basse associati al progestinico causano minore stimolazione endometriale e meno sanguinamenti.

Tromboembolismo ed eventi cardiovascolari

Il rischio di gravi episodi di tromboembolismo venoso aumenta con l'età, sebbene sia minimo sino ai 60 anni. L'obesità e la trombofilia sono due importanti fattori di rischio aggiuntivo. La terapia estrogenica transdermica, evitando gli effetti metabolici del primo passaggio epatico, può eliminare il rischio associato con la terapia ormonale orale. L'impatto del rischio tromboembolico può essere influenzato dal tipo di progestinico. Le donne che iniziano tardivamente la terapia ormonale a dosi standard possono avere un

modesto, transitorio aumento del rischio di eventi coronarici. Il rischio di ictus è correlato con l'età. La terapia ormonale può aumentare il rischio di ictus dopo i 60 anni.

I dati ottenuti da studi su terapia con estrogeni a dosi basse e ultra-basse associati al progestinico sono incoraggianti.

TERAPIE ALTERNATIVE

L'efficacia e la sicurezza delle terapie complementari alternative non sono state dimostrate e si rendono necessari ulteriori studi.

Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, gli inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina e la gabapentina sono risultati efficaci nel ridurre i sintomi vasomotori in studi a breve termine. Per stabilire la loro sicurezza a lungo termine sono necessarie ulteriori valutazioni.

Non ci sono ragioni mediche o scientifiche per consigliare "bioidentical hormones" non registrati. La misurazione di livelli ormonali nella saliva non è utile da un punto di vista clinico. Questi preparati ormonali non sono stati testati in studi clinici e la loro purezza e i rischi relativi non sono conosciuti.

RICERCA

C'è urgente bisogno di ulteriori studi soprattutto in merito a dosaggi più bassi, ai diversi regimi terapeutici e vie di somministrazione.

CONCLUSIONI

La sicurezza della terapia ormonale dipende in larga parte dall'età. Le donne che hanno meno di 60 anni non dovrebbero preoccuparsi della sicurezza della terapia ormonale. Dati recenti e rianalisi di studi precedenti, stratificati in base all'età, dimostrano che nella maggior parte dei casi, i potenziali rischi sono pochi ed i benefici sono molti, per terapie ormonali indicate e prescritte entro pochi anni dalla menopausa.

Alla luce dei nuovi dati le Agenzie Governative dovrebbero considerare prioritaria la revisione delle loro attuali raccomandazioni sulla terapia ormonale.

Il Position Statement originale è stato pubblicato in Climacteric 2004;7:8–11.

APPENDICE: Punti chiave da varie letture sulla salute della donna adulta, estratti da parte degli oratori che le hanno presentate all'IMS Budapest Workshop di Febbraio 2007.

STILE DI VITA SANO

Esercizio fisico in menopausa – aggiornamento

- Qualsiasi attività fisica è più salutare della vita sedentaria.
- Un regolare esercizio fisico riduce la mortalità complessiva e cardiovascolare.
- Nelle persone che svolgono attività fisica regolarmente si osservano un miglior profilo metabolico, maggior forza muscolare, migliori capacità cognitive e qualità della vita. Sono, invece, significativamente meno frequenti gli eventi cardiovascolari, l'ictus, le fratture e il cancro della mammella.
- I benefici superano di molto i possibili effetti negativi, ma l'eccesso può causare danni. Di più è meglio, ma troppo può causare danni. Andrebbero evitate le lesioni all'apparato muscolo scheletrico.
- L'attività fisica ottimale è un esercizio fisico di intensità moderata di almeno 30 minuti almeno per tre volte a settimana. L'aggiunta di due sessioni settimanali di esercizio di resistenza può apportare un ulteriore beneficio.

Stile di vita salutare

- L'obesità ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) colpisce circa il 20% della popolazione e sta diventando un problema in crescita tra gli strati sociali più bassi e anche tra i bambini.
- Una perdita di peso di appena il 5–10% è sufficiente a migliorare molte delle anomalie associate alla sindrome da resistenza insulinica.
- I componenti basilari di una dieta sana sono: 4–5 porzioni al giorno di frutta e verdura, fibre di cereali, pesce due volte a settimana e un basso apporto di grassi (ma l'uso dell'olio di oliva è raccomandato). Il consumo di sale dovrebbe essere limitato e la quantità di alcol assunta giornalmente non dovrebbe superare i 30 g negli uomini e i 20 g nelle donne. Il fumo andrebbe vietato.
- Le modificazioni dello stile di vita dovrebbero includere la socializzazione, l'attività fisica e mentale.
- La promozione di un corretto stile di vita richiede un approccio multidisciplinare, che parta dalla scuola, il posto di lavoro e coinvolga i produttori di generi alimentari e le agenzie pubblicitarie, così come le Assicurazioni e le Autorità Sanitarie. È necessario un nuovo tipo di rapporto medico-paziente, in cui il medico è più che un consigliere e il paziente si assume la responsabilità per la propria salute.

UROGINECOLOGIA

- Sintomi come secchezza vaginale, dolore, dispareunia, frequenza e urgenza minzionale sono estremamente comuni in postmenopausa. La prevalenza dell'incontinenza aumenta con l'età, dal 3–5% a 20 anni, 8–9% a 30 anni e 12–15% a 50 anni.
- Comunque, esiste una differente sensibilità inter- e intra-individuale nei confronti dei cambiamenti legati all'età e alla menopausa, pertanto i sintomi e i segni uroginecologici sono estremamente variabili nell'ambito di un individuo, così come tra diversi individui.
- La ridotta lubrificazione vaginale e l'atrofia ghiandolare compromettono gravemente il desiderio sessuale. Trattare questa condizione migliora la qualità della vita, non solo della donna, ma anche del suo partner.
- I sintomi urogenitali rispondono bene alla terapia estrogenica. È richiesta una terapia a lungo termine poiché i sintomi possono ricomparire alla sospensione. Non sono stati osservati rischi sistemici con basse dosi di estrogeni somministrati localmente.
- L'uso della terapia ormonale sistemica non sembra prevenire l'incontinenza urinaria.
- La terapia antimuscarinica associata all'applicazione locale di estrogeni costituisce il trattamento di prima linea per l'incontinenza da urgenza e la vescica iperattiva.
- La chirurgia rimane la prima scelta per la donna in perimenopausa con una incontinenza da stress pura in cui la terapia ormonale può persino peggiorare la situazione.

OSTEOPOROSI

Terapia ormonale

- La terapia ormonale è efficace nel prevenire la perdita di massa ossea correlata alla menopausa.
- La terapia ormonale riduce l'incidenza di tutte le fratture osteoporotiche, incluse le fratture vertebrali e femorali, anche in pazienti a basso rischio di frattura.
- La terapia ormonale è indicata per la prevenzione della perdita di massa ossea in donne con menopausa precoce e amenorrea secondaria.

- La terapia ormonale è indicata nelle donne in postmenopausa tra i 50 e i 60 anni con rischio di frattura.
- È possibile limitare gli effetti avversi della terapia ormonale sostitutiva, senza compromettere gli effetti positivi sull'osso, utilizzando dosi più basse di quelle standard o evitando la somministrazione orale.
- Gli effetti protettivi della terapia ormonale sulla densità minerale dell'osso vengono perduti in misura non prevedibile dopo la sospensione della terapia ormonale. Sebbene un certo grado di protezione dalle fratture osteoporotiche possa rimanere, le donne a rischio di frattura, dopo la cessazione della terapia ormonale, dovrebbero fare terapia con farmaci antiassorbimento, di comprovata efficacia.
- La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni di età, per la sola prevenzione delle fratture osteoporotiche, dovrebbe tener conto dei possibili effetti a lungo termine dei vari tipi e dei vari dosaggi della terapia ormonale in confronto ad altre terapie comprovate.
- Non è raccomandato iniziare la terapia a dosi standard, con il solo scopo di prevenire le fratture da osteoporosi, nella donna con più di 60 anni.

Terapie non ormonali

- **Calcio e vitamina D:** alcuni studi suggeriscono che la combinazione di calcio e vit. D sia in grado di ridurre il rischio di caduta e di frattura del femore, purchè la dose di vit. D sia superiore a 700 IU al giorno. Altri dati suggeriscono che l'efficacia della terapia combinata con calcio e vit D sia legata principalmente alla componente di calcio.
- **Bisfosfonati:** con i bisfosfonati, il turn-over osseo si normalizza nel giro di alcune settimane e non si osserva una riduzione ulteriore durante la terapia a lungo termine fino a 10 anni di somministrazioni continuative. L'efficacia contro fratture vertebrali e non vertebrali diventa evidente già dopo 6 mesi di terapia. L'efficacia nella prevenzione delle fratture sembra mantenersi per oltre 5 anni dopo la sospensione.
- **SERMs:** il modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni (SERM), raloxifene riduce il rischio di fratture vertebrali in donne in postmenopausa con o senza fratture preesistenti. Nuove molecole SERMs e l'associazione di SERMs e terapia ormonale sono attualmente in corso di sviluppo.

- **Paratormone:** la somministrazione di Paratormone (PTH) produce una significativa riduzione del rischio di frattura vertebrale e non vertebrale. Non ci sono indicazioni che la terapia combinata con PTH e inibitori del riassorbimento osseo possa dare benefici addizionali rispetto alla terapia con i due farmaci assunti singolarmente.
- **Ranelato di stronzio:** è un nuovo agente per la terapia dell'osteoporosi, che riduce il riassorbimento osseo e favorisce la formazione dell'osso. Riduce significativamente il rischio di nuove fratture vertebrali e riduce anche il rischio relativo di fratture non vertebrali.
- **Nuove possibilità terapeutiche,** come l'anticorpo monoclonale antiligando del recettore del fattore nucleare Kappa B (RANKL), denosumab, sono in via di sperimentazione. I risultati iniziali sono promettenti.

Linee guida per l'osteoporosi

- La salute ottima dello scheletro dipende dall'equilibrio durante tutta la vita di un adeguato apporto di calcio e vitamina D, nutrizione ed esercizio fisico.
- La valutazione della densità minerale dell'osso (BMD) mediante DXA è la base per la diagnosi di osteoporosi.
- Le varie tecniche di valutazione dell'osso incluse la DXA, gli ultrasuoni e la tomografia computerizzata, sono strumenti complementari per la valutazione del rischio di frattura, ma la singola misurazione più importante è la misurazione DXA del femore prossimale.
- La valutazione sito specifica, costituisce il miglior indicatore per il rischio futuro di frattura in quel sito.
- Un alto numero di fratture si verificano in persone che non hanno una BMD tale da porre diagnosi di osteoporosi.
- La misurazione del BMD non è un test di screening conveniente su tutta la popolazione, ma può essere utilizzato proficuamente selezionando le donne in base all'età ed altri fattori di rischio, alcuni dei quali hanno un'influenza sul rischio di frattura indipendente dalla BMD.
- L'obiettivo della gestione della terapia nella donna con osteoporosi è la prevenzione delle fratture.
- La stima della probabilità di frattura nei 10 anni successivi è la valutazione più utile per l'intervento terapeutico.

- La probabilità individuale di frattura dovrebbe essere stimata sulla base della BMD, età ed altri fattori di rischio clinici.
- Le fratture femorali sono responsabili di gran parte del peso economico dell'osteoporosi sul sistema di assistenza sanitaria, ma altre fratture correlate all'osteoporosi, in particolare le fratture vertebrali possono causare una morbidità di lunga durata.
- La scelta della terapia dovrebbe essere basata sul bilancio di efficacia, rischi e costi.

CUTE, CARTILAGINE E ALTRI TESSUTI CONNETTIVI

Cute, carotidi e dischi intervertebrali

- La menopausa ha un effetto negativo sul tessuto connettivo del derma. Tale effetto può essere prevenuto e in alcuni casi anche essere reversibile con la terapia estrogenica.
- Cambiamenti analoghi si osservano nel tessuto connettivo della tonaca media delle arterie.
- Oltre agli effetti positivi sull'osso, di recente è stato osservato un effetto favorevole degli estrogeni sui dischi intervertebrali. La menopausa, d'altro canto ha effetti negativi sul disco proprio come sull'osso.
- La carenza estrogenica da un lato e la terapia estrogenica dall'altro, probabilmente producono modificazioni della matrice connettivale in molti altri organi e apparati oltre a quelli menzionati.

Cartilagine articolare e menopausa

- La marcata predominanza di osteoartrosi poliarticolare nelle donne e il marcato aumento della prevalenza di artrosi dopo la menopausa indica un coinvolgimento degli steroidi sessuali anche nel mantenimento dell'omeostasi cartilaginea.
- Nelle donne in postmenopausa in terapia con levormeloxifene, l'escrezione urinaria del telopeptide-C di tipo II (CTX-II), un marcatore del turnover cartilagineo, è ridotta del 50%. I livelli di CTX-II vengono riportati nell'intervallo di valori della premenopausa. Analogamente la ricostruzione dell'osso è riportata a livelli premenopausali.

- L'inizio tempestivo della terapia con estrogeni o SERMs può effettivamente prevenire sia la perdita di massa ossea sia di cartilagine che accompagna la menopausa, attraverso meccanismi diretti e indiretti.

PROBLEMATICHE CARDIOVASCOLARI

Caratteristiche di genere dell'aterosclerosi nelle donne in menopausa

- L'andamento clinico della patologia cardiovascolare ha caratteristiche specifiche di genere.
- La menopausa può essere considerata un fattore di rischio per la malattia coronarica a causa dei potenziali effetti della carenza estrogenica sulla funzione cardiaca, pressione arteriosa e su vari parametri metabolici (tolleranza glucidica, profilo lipidico).
- L'ipertensione arteriosa e il diabete sono fattori di rischio cardiovascolare più importanti nelle donne che negli uomini.
- Nelle donne le strategie preventive devono essere focalizzate sulla riduzione della pressione arteriosa, sul controllo del peso corporeo e del metabolismo glucidico.
- Spesso le donne presentano angina con arterie coronarie normali, ma quando sviluppano un infarto la loro prognosi è significativamente peggiore rispetto a quella degli uomini.

Terapia ormonale in postmenopausa e malattia coronarica

- La maggior parte dei dati preclinici e gli studi osservazionali sostengono i potenziali benefici della terapia ormonale, nel ridurre il rischio di malattia coronarica.
- Gli studi randomizzati controllati hanno portato a risultati diversi. Gli studi randomizzati, che hanno valutato l'associazione tra cardioprotezione e terapia ormonale, hanno incluso donne con malattia cardiovascolare nota o potenzialmente con aterosclerosi subclinica. Questi studi sono inadeguati al fine di stabilire gli effetti della terapia ormonale sul rischio coronarico in donne più giovani, sintomatiche che iniziano la terapia ormonale al sopraggiungere della menopausa.
- Sia negli studi randomizzati che negli studi osservazionali del WHI, sebbene i dati non risultassero significativi né per benefici né per effetti dannosi, nel corso degli studi si è verificata una tendenza alla riduzione della malattia coronarica nel tempo.
- La selezione delle pazienti e il momento di inizio della terapia ormonale possono spiegare questi risultati apparentemente contrastanti. Dai maggiori studi

randomizzati e osservazionali emerge l'importanza dell'età di inizio della terapia ormonale. Effetti favorevoli sulla patologia coronarica sono stati osservati solamente in donne che erano in menopausa da meno di 10 anni.

- L'inizio della terapia ormonale è stato messo in relazione con un maggior numero di eventi coronarici nel primo anno di terapia (definito "danno precoce"). Tuttavia, questo incremento del rischio risulta rilevante solo per le donne più anziane con preesistente patologia coronarica.
- Dati più recenti indicano un possibile effetto positivo nei confronti della patologia coronarica nelle donne sane più giovani, che non sono sottoposte ad alcun danno precoce. Queste considerazioni dovranno essere confermate da studi prospettici.
- Non è stato ancora dimostrata una differenza tra gli effetti degli estrogeni da soli rispetto alla terapia estroprogestinica, ma è probabile che vi sia un effetto più favorevole con l'uso di soli estrogeni.
- Sulla base delle attuali evidenze, è chiaro che la terapia ormonale non trova applicazione nel trattamento di donne anziane con patologia coronarica e queste osservazioni includono recenti dati sul raloxifene.

Menopausa e ictus: caratteristiche specifiche e impatto della terapia ormonale

- Sebbene sia la malattia coronarica che l'ictus siano malattie delle arterie, gli effetti della terapia ormonale su queste due frequenti condizioni non sono necessariamente gli stessi.
- La terapia ormonale è stata annoverata tra i fattori di rischio per ictus, sebbene i dati in donne in postmenopausa non siano omogenei. È stato osservato che la presenza di ipertensione arteriosa aumenta in modo sostanziale il rischio.
- L'incremento del rischio per ictus ischemico nella popolazione del WHI era nell'ordine di 1 caso in più/ 1000 donne l'anno, il che per definizione è un evento raro. Comunque il rischio non risultava aumentato nel gruppo di donne tra i 50 e i 59 anni di età, il che conferma quanto riportato da recenti studi osservazionali condotti su donne più giovani e normotese.
- Subanalisi di studi osservazionali suggeriscono che il rischio sia minore con dosi più basse di estrogeni, soprattutto quando sono prescritte immediatamente dopo la menopausa. Inoltre è probabile che il rischio sia anche più basso con la terapia non orale.

- Esistono numerose prove ottenute da studi di base che ribadiscono l'effetto protettivo degli estrogeni sui neuroni e sulla prevenzione dell'ictus, perciò rimane ancora da chiarire la discrepanza tra questi dati e i dati clinici che dimostrano l'assenza di benefici o l'incremento del rischio di ictus con la terapia ormonale.
- I dati sull'uso del progestinico associato agli estrogeni in contrapposizione all'uso degli estrogeni da soli non sono omogenei.

COAGULAZIONE

La sicurezza nei confronti del tromboembolismo venoso

- Il tromboembolismo venoso è uno dei principali eventi avversi durante la terapia ormonale. Il rischio aumenta con l'età ed il BMI ed in particolare è più alto nei primi anni di terapia.
- Gli estrogeni somministrati per via orale inibiscono la fibrinolisi.
- Gli estrogeni somministrati per vie diverse da quella orale, evitando l'effetto di primo passaggio epatico, hanno effetti minimi sulla coagulazione e possono essere preferiti per le donne a maggior rischio di tromboembolismo.
- Alcuni progestinici sono in grado di ridurre l'effetto degli estrogeni somministrati per via orale sui fattori antitrombotici.
- Uno screening di popolazione per trombofilia non è indicato. Screening selettivi possono essere indicati sulla base della storia personale e familiare.

La sicurezza nei confronti delle malattie delle arterie

- La terapia ormonale induce sia effetti pro-infiammatori (marcatori epatici) sia anti-infiammatori (marcatori vascolari). Modificazioni dell'infiammazione, in entrambe le direzioni, possono avere effetti negativi o positivi sulla patologia delle arterie a seconda dello stato individuale di infiammazione della parete vascolare.
- Gli effetti pro-infiammatori epato-mediati degli estrogeni possono essere evitati con una via di somministrazione non orale. Utilizzando basse dosi di estrogeni per via orale questi effetti si riducono, ma la curva dose-risposta per questi effetti collaterali è vicina alla curva dose-risposta per l'efficacia.
- Non è stato ancora raggiunto un controllo degli effetti vascolari anti-infiammatori. Sia le terapie ormonali orali che non orali hanno azioni anti-infiammatorie anche se di diversa entità.

- La modulazione degli effetti infiammatori epatici e vascolari da parte dei progestinici è scarsamente documentata.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE / PSICHIATRIA

Facoltà cognitive ed età

- Per le donne più giovani i risultati di studi osservazionali suggeriscono che non ci sono sequele cognitive sostanziali al momento della transizione menopausale naturale; studi clinici limitati suggeriscono che la terapia ormonale non abbia effetti sostanziali dopo una menopausa spontanea, almeno a breve termine.
- Per le donne più giovani in menopausa chirurgica, limitati studi clinici mostrano che la terapia estrogenica possa avere benefici a breve termine sui disturbi cognitivi.
- Nelle donne in postmenopausa più anziane, la terapia ormonale iniziata tardivamente non ha un sostanziale impatto sulle abilità cognitive.
- Le conseguenze a lungo termine sulle facoltà cognitive della terapia ormonale iniziata durante la transizione menopausale o precocemente in postmenopausa non sono conosciuti. La necessità di ulteriori studi in questo ambito è pressante.

Morbo di Alzheimer ed altri disordini neurologici

- Durante lo sviluppo e la vita adulta, il cervello umano è un obiettivo per gli estrogeni ed altri ormoni steroidei. Gli estrogeni influenzano le funzioni neuronali e le patologie neurologiche direttamente, attraverso gli effetti sui neuroni e sulla glia, e indirettamente, attraverso gli effetti sulla vascolarizzazione cerebrale e il sistema immunitario.
- Con la menopausa, la cessazione della produzione ovarica di estrogeni e l'inizio dell'assunzione della terapia ormonale sostitutiva ha la potenzialità di influenzare processi del sistema nervoso centrale rilevanti rispetto ad una varietà di disordini neurologici.
- Per le donne con morbo di Alzheimer, l'evidenza clinica, peraltro limitata, indica che la terapia ormonale non migliora i sintomi, nè rallenta la progressione della malattia.
- Esiste una limitata evidenza dai trials clinici che dimostra che la terapia ormonale aumenta il rischio di demenza quando iniziata dopo i 64 anni.
- Dagli studi osservazionali emerge che la terapia ormonale utilizzata da donne più giovani al sopraggiungere della menopausa è associata ad un più basso rischio di morbo di Alzheimer. Tuttavia questa osservazione potrebbe essere non totalmente

corretta e ulteriori ricerche sono necessarie per determinare se esiste un periodo “finestra” precoce durante il quale la terapia ormonale possa avere effetti positivi sul morbo di Alzheimer invece che dannosi.

- I potenziali effetti della terapia ormonale sul morbo di Parkinson sono largamente sconosciuti.
- In base ai risultati di un solo studio clinico, la terapia ormonale sostitutiva combinata può aumentare la frequenza degli attacchi epilettici nella donna in menopausa con epilessia.

Estrogeni: effetti sulla funzione del cervello normale e disturbi neuropsichiatrici

- Molte donne lamentano difficoltà di memoria e altri disturbi cognitivo/emotivi nel periodo che è associato ai cambiamenti dei livelli di estrogeni.
- Tuttavia, i meccanismi biologici attraverso i quali gli estrogeni possono esercitare questi effetti rimangono ancora scarsamente conosciuti. Anche l'effetto della terapia con estrogeni sugli aspetti cognitivi e la funzione encefalica nelle donne sane e in quelle con Alzheimer è controverso.
- Ci sono evidenze che nella donna sana, gli estrogeni agiscono sui sistemi dopaminergico, serotoninergico e colinergico, come pure sulle regioni encefaliche cruciali per le più alte funzioni cognitive e per l'umore.
- Nuovi studi *in vivo* randomizzati, eseguiti con tecniche di neuroimaging dimostrano che in donne giovani e di mezza età:
 - ✓ la funzione cerebrale è modulata dalle normali variazioni della funzione ovarica;
 - ✓ la perdita acuta di ormoni ovarici aumenta la rottura della membrana neuronale;
 - ✓ la soppressione acuta della funzione ovarica è associata con una ridotta attivazione delle aree encefaliche critiche per la memoria.

ONCOLOGIA

Prevenzione del cancro della mammella

- Lo sviluppo lobulare della ghiandola mammaria raggiunge il suo massimo sviluppo durante la gravidanza e l'allattamento (Lob.4). Dopo la menopausa, i lobuli mammari sia nella nullipara che nella pluripara regrediscono a strutture indicate come Lob. 1.

- I lobuli della mammella della nullipara (Lob.1) sono costituiti da un alto numero di cellule epiteliali (Stem cells 1) che sono bersaglio dei carcinogeni e quindi suscettibili di trasformazione neoplastica.
- Una gravidanza a termine in giovane età imprime alle cellule epiteliali della mammella un marchio nel genoma (Stem cells 2), che le rende refrattarie alla trasformazione.
- La stem cell 2 possiede specifici geni che controllano la trascrizione, la maturazione del RNA, la risposta immunitaria, l'apoptosi, la riparazione del DNA e la ricombinazione del DNA. Le proteine codificate da questi geni possono servire come marcatori di protezione nei confronti del cancro della mammella.
- Sono in corso studi clinici per tentare di indurre l'espressione genica tipica delle Stem cells 2 della mammella e quindi conferire protezione nei confronti del carcinoma. Questo concetto può aprire la strada alla prevenzione oncologica a lungo termine.

Terapia ormonale e cancro della mammella

- Gli estrogeni associati al cancro della mammella non sono gli estrogeni circolanti, ma piuttosto gli estrogeni prodotti localmente all'interno della mammella.
- L'eccessiva formazione di catecolestrogeni inizia una serie di eventi che portano al cancro della mammella, mediante reazione con il DNA. Gli estrogeni endogeni possono avere effetti deleteri in quelle donne che presentano suscettibilità genetica.
- Il WHI ha dimostrato che 7.1 anni di trattamento con soli estrogeni in donne isterectomizzate non incrementa il rischio di cancro della mammella. Lo studio prospettico Nurses' Health Study ha riportato che gli estrogeni da soli non determinano un aumento del rischio di cancro della mammella fin oltre i 15 anni di terapia ormonale.
- I dati dello studio WHI utilizzando estrogeni più progestinici mostrano un incremento del rischio di cancro della mammella durante un follow-up in media di 5.6 anni. Tuttavia le donne che non avevano utilizzato la terapia ormonale prima dello studio non presentavano un incremento del rischio di cancro della mammella fino a 7 anni dall'inizio della terapia.
- Il progesterone micronizzato o il didrogesterone usati in associazione con estradiolo orale o transcutaneo sembrano essere associati ad un rischio minore o ad una

assenza di rischio rispetto ai progestinici di sintesi, per 4 o forse anche 8 anni di terapia.

- Il rischio di carcinoma della mammella diminuisce rapidamente dopo la cessazione della terapia ormonale. Dopo 5 anni, il rischio non sembra maggiore di quello delle donne che non hanno mai fatto terapia ormonale.

La terapia ormonale e l'endometrio: sicurezza d'uso ed effetti sul sanguinamento

- I progestinici prevengono la proliferazione endometriale indotta dagli estrogeni.
- Le donne che fanno una terapia combinata continua hanno un rischio minore di sviluppare un tumore dell'endometrio rispetto alle donne non trattate
- I nuovi schemi di terapia a basso dosaggio causano minore stimolazione endometriale e minore frequenza di sanguinamento.
- L'applicazione del progestinico nell'utero rappresenta una via di somministrazione opportuna e razionale.
- Agli effetti protettivi del progestinico sull'endometrio devono essere contrapposti i possibili effetti avversi sul cancro della mammella.
- I dati relativi all'effetto del tibolone sull'endometrio ottenuti da studi randomizzati suggeriscono un effetto simile a quello della terapia ormonale combinata continua.

UN NUOVO PUNTO DI VISTA NEI CONFRONTI DELLA SESSUALITÀ E DELLA QUALITÀ DELLA VITA IN MENOPAUSA

Valutazione clinica e diagnosi

- La salute sessuale della donna dipende da una complessa interazione tra fattori biologici, psicologici e socio-relazionali. In menopausa e nel periodo postmenopausale si possono avere ripercussioni negative sull'intero ciclo della risposta sessuale, inducendo significativi cambiamenti nel desiderio, nell'eccitamento, nell'orgasmo e nella soddisfazione.
- Sia l'avanzare dell'età che la riduzione degli ormoni sessuali hanno effetti deleteri sulla funzione sessuale, con un notevole incremento della secchezza vaginale e dispareunia e una significativa riduzione del desiderio e della reattività sessuale.
- Il disturbo più diffuso è la riduzione del desiderio sessuale e la percentuale di donne che ne sono affette aumenta con l'età. Tuttavia, alcuni disturbi della sfera sessuale, correlati con l'età, sono particolarmente evidenti in donne in menopausa chirurgica. Queste donne sono a maggior rischio di disturbo del desiderio sessuale ipoattivo.

- Le donne potrebbero avere difficoltà ad introdurre il discorso su interesse, comportamento e attività sessuale, ma generalmente gradiscono che sia il medico a rivolgere loro tali domande.
- Strumenti convalidati (questionari auto-somministrati, diario compilato giornalmente e interviste semistrutturate) possono essere utilizzati opportunamente per diagnosticare sintomi da disfunzione sessuale e ottenere informazioni sulla relazione sessuale, mentre i dosaggi ormonali attualmente non sono considerati uno standard della pratica di routine.
- Un'anamnesi sessuologia accurata e una valutazione clinica mirata possono aiutare il clinico nella gestione dei sintomi sessuali che possono causare un significativo disagio. La terapia da attuare, ormonale o non-ormonale, e/o le strategie psicosessuali dovrebbero essere individualizzate in base all'anamnesi e alle esigenze attuali della donna.

Menopausa ed invecchiamento, qualità della vita e sessualità

- Lo stato di salute è il fattore più importante nel determinare la qualità della vita, soprattutto nelle persone più anziane, ma anche la sessualità è un fattore importante a tutte le età.
- La sessualità per le donne è meno frequentemente un problema che per gli uomini.
- I cambiamenti ormonali che si verificano con l'età e con la menopausa possono compromettere gravemente la qualità della vita.
- Gli interventi terapeutici come terapie ormonali e non ormonali, che hanno l'obiettivo di intervenire su specifici disturbi o componenti del processo di invecchiamento, possono migliorare la qualità della vita e la sessualità in entrambi i sessi.

NUOVE TERAPIE ORMONALI E REGIMI TERAPEUTICI

Dichiarazioni delle Agenzie Governative

- Le Agenzie Governative sono state costituite nell'interesse della salute pubblica e non del singolo paziente.
- La composizione delle commissioni è di primaria importanza nel determinare il risultato.
- Gli studi pubblicati dal 2003 in poi non hanno avuto un grosso impatto né sulle raccomandazioni, né sulle informazioni pubblicate.

- Dovrebbero essere raccomandate ulteriori revisioni da parte di una organizzazione indipendente.
-

Nuovi prodotti e regimi terapeutici dal 2003 ad oggi

- Sono in via di sviluppo nuovi prodotti che mantengono i benefici e minimizzano i rischi. Comunque, alcuni utili prodotti sono stati ritirati dalle case farmaceutiche per decisioni di profitto.
- Le nuove preparazioni orali con dosi ultra-basse sembrano mantenere i benefici dovuti al miglioramento dei sintomi e dell'osteoporosi, mentre riducono al minimo gli effetti collaterali e i rischi.
- I nuovi progestinici, come il drospirenone, possono ridurre al minimo gli effetti collaterali, mediante effetti anti-androgenici e anti-mineralcorticoidi.
- La protezione endometriale potrebbe non essere necessaria con dosi di estrogeni ultra-basse somministrate per via transdermica (14 µg/giorno).
- Per il trattamento della carenza androgenica femminile che causa il disturbo da desiderio ipoattivo (HSDD) verrà commercializzato un nuovo cerotto a base di androgeni.
- Attualmente è in fase III di sperimentazione clinica un'opzione non ormonale, gli inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina, per la cura dei sintomi vasomotori.
- È in fase III di sperimentazione clinica una terapia combinata con estrogeni e un SERM e i dati sembrano incoraggianti per il rapporto efficacia/rischi.

Via di somministrazione e momento di inizio

- La terapia non orale con estradiolo e progestinico evita il metabolismo di primo passaggio epatico e quindi potenzialmente causa una minore stimolazione delle proteine epatiche e ha un effetto neutro sul profilo metabolico, il che potrebbe essere più favorevole in termini di rischio cardiovascolare e tromboembolismo venoso.
- Il rischio di tromboembolismo venoso è risultato significativamente diverso quando la somministrazione transdermica di estradiolo è stata confrontata con quella orale. Tuttavia, non è stato ancora confermato che questo dipenda dal differente impatto dell'estradiolo sui fattori della coagulazione sintetizzati nel fegato.
- Si presume che livelli più bassi di progestinici circolanti avrebbero meno effetti o nessun effetto negativo sul rischio di cancro della mammella,

- Con la somministrazione vaginale del progestinico, il primo passaggio attraverso l'utero garantisce una buona concentrazione locale e una buona protezione endometriale, ma con livelli sistemici molto bassi.
- La combinazione di una somministrazione non orale di estradiolo e la somministrazione topica del progestinico potrebbe migliorare la compliance e ridurre i rischi di una terapia ormonale sostitutiva. Tuttavia, sono ancora necessari studi di buona qualità, a lungo termine per confermare questa ipotesi.
- Ulteriori analisi di studi clinici randomizzati e prospettici indicano che la precoce somministrazione di terapia ormonale in donne più giovani in postmenopausa può conferire protezione cardiovascolare, mentre l'inizio di una terapia ad un'età più avanzata, dopo 10 anni senza estrogeni endogeni è dannoso.

Androgeni

- La produzione di androgeni è generalmente conservata in menopausa e quindi la donna in postmenopausa, in genere, non soffre della carenza androgenica e non richiede di routine la terapia sostitutiva con androgeni.
- La definizione di carenza androgenica femminile (FADS) non è sufficientemente precisa e può portare a un eccesso di diagnosi.
- La somministrazione di androgeni nella donna sana in postmenopausa non ha mostrato benefici negli studi pubblicati e attualmente non può essere consigliata.
- La somministrazione di androgeni dovrebbe essere riservata a donne con grave carenza androgenica dovuta a cause stabilite e associate a segni e sintomi clinici.
- Studi clinici randomizzati su terapia sostitutiva con androgeni in donne con ovariectomia bilaterale o insufficienza surrenalica ha mostrato significativi effetti positivi, in particolare sulla qualità della vita e sulla funzione sessuale, che nei gruppi di donne partecipanti allo studio erano gravemente compromesse.

Terapia non estrogenica per la gestione dei sintomi della menopausa

- Modificazioni dello stile di vita e della dieta possono migliorare sia le vampate di calore sia il tono dell'umore. L'esercizio fisico regolare, la perdita di peso, la riduzione dell'assunzione di caffeina e l'abolizione del fumo sembrano migliorare le vampate di calore. Tecniche di rilassamento, meditazione, e la respirazione ritmata possono anch'esse essere di aiuto, sebbene ci sia relativamente poco supporto per questo effetto da parte di buoni studi clinici.

- La commistione di diversi prodotti derivati dalle piante (per es. gli isoflavoni, la primula, la Cimicifuga racemosa il ginseng) sono molto popolari come rimedi per i sintomi vasomotori, per i disturbi del sonno e per il cattivo umore. Sebbene alcuni studi abbiano rilevato che questi prodotti possano essere di aiuto, l'entità dell'effetto quando presente è modesta e non molto maggiore di quella del placebo.
- Le alternative farmacologiche agli estrogeni maggiormente testate sono gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI). Gli SSRIs al massimo riducono le vampate del 50–60% e il loro effetto si mantiene solo a breve termine. L'effetto migliore è stato osservato nelle donne sopravvissute al cancro della mammella, mentre la possibilità di un effetto deludente è stata maggiore nelle donne sane. Gli SSRIs migliorano il tono dell'umore indipendentemente dal loro effetto sulle vampate di calore. Quando utilizzati per la terapia della sindrome climaterica, gli SSRIs non intaccano la libido. La terapia con SSRIs non dovrebbe essere interrotta improvvisamente, poiché dopo una terapia a lungo termine, possono presentarsi sintomi da sospensione.

L'impronta genetica –il suo ruolo nella terapia ormonale

- La variabilità genetica può essere importante nel determinare l'efficacia della terapia così come la suscettibilità ad eventi avversi. Le implicazioni cliniche della medicina genomica sono state indagate anche per quanto riguarda la menopausa.
- L'attività enzimatica può dipendere dal polimorfismo di un singolo nucleotide. Questo è stato dimostrato in relazione agli enzimi che sintetizzano gli steroidi e gli enzimi che metabolizzano gli estrogeni (per esempio la stimolazione del sistema del citocromo P).
- I polimorfismi dei fattori 5 e 2 sono riconosciuti come forti predittori del rischio di trombosi nelle donne che fanno terapia ormonale.

RINGRAZIAMENTI

I Dirigenti dell'IMS (Amos Pines, David Sturdee, Martin Birkhauser) ringraziano sentitamente i Membri del Board, i Moderatori e gli Oratori per il loro contributo al Workshop per lo svolgimento del Workshop e la stesura delle presenti Raccomandazioni:

Membri del Board

Mark Brincat, Malta; Tobie de Villiers, Sud Africa; Marco Gambacciani, Italia; Kobchitt Limpaphayom, Thailandia; Frederick Naftolin, USA; Santiago Palacios, Spagna; James

Pickar, USA; Regine Sitruk-Ware, USA; Sven Skouby, Danimarca; Hermann Schneider, Germania; Alice MacLennan, Australia.

Moderatori e Oratori

Paola Albertazzi, UK; David Barlow, UK; Elliot Berry, Israel; Martin Birkhäuser, Svizzera; Werner Böcker, Germania; Mark Brincat, Malta; Henry Burger, Australia; Claus Christiansen, Danimarca; Tobie de Villiers, Sud Africa; Jean-Michel Foidart, Belgio; Marco Gambacciani, Italia; Andrea R. Genazzani, Italia; Victor Henderson, USA; Ko-En Huang, Taiwan; Johannes Huber, Austria; Cornelius Kluff, Olanda; Kobchitt Limpaphayom, Tailandia; Rogerio Lobo, USA; Mary Ann Lumsden, UK; Alastair MacLennan, Australia; Alice MacLennan, Australia; Declan Murphy, UK; Frederick Naftolin, USA; Rossella Nappi, Italia; Santiago Palacios, Spagna; Nick Panay, UK; James Pickar, USA; Amos Pines, Israele; Rene Rizzoli, Svizzera; Giuseppe Rosano, Italia; Jose Russo, USA; Goran Samsioe, Svezia; Hermann Schneider, Germania; Samuel Shapiro, Sud Africa; Regine Sitruk-Ware, USA; John Stevenson, UK; David Sturdee, UK.

Hanno partecipato alle discussioni per la stesura delle presenti Raccomandazioni delegati delle Società della Menopausa dai seguenti Paesi:

Argentina, Australia, Austria, Belgio, Bolivia, Brasile, Bulgaria, Cile, Costa Rica, Croazia, Danimarca, Repubblica Dominicana, Ecuador, Egitto, El Salvador, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Guatemala, Ungheria, Hong Kong, India, Indonesia, Israele, Italia, Giappone, Lituania, Malaysia, Messico, Olanda, Nicaragua, Norvegia, Panama, Peru, Filippine, Romania, Russia, Serbia, Singapore, Slovenia, Sud Africa, Corea del Sud, Spagna, Svezia, Svizzera, Taiwan, Tailandia, Turchia, Regno Unito, USA, Uruguay.

LETTURE SUGGERITE

Una lista completa di referenze è disponibile nel Supplemento di *Climacteric* pubblicato nell'Agosto 2007 che include gli articoli scritti dagli Oratori del 7° IMS Workshop di Budapest.

Interesse Generale

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy post-menopausal women. *JAMA* 2002;288:321–33

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, *et al.* for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003;290:1739–48

Esercizio fisico

Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women. A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2004;34:753–78

Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity. *CMAJ* 2006;174:801-809

Ormoni e carcinoma della mammella

- Russo J, Lareef MH, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2003;87:1–25
- Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004;7:319–23
- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448–54
- Anderson GL, Chlebowski RT, Roussouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in The Women's Health Initiative randomized trial of estrogen and progestin. *Maturitas* 2006;5:103–15
- Garcia-Closas M, Sherman M, Brinton L. Clarifying breast cancer risks associated with menopausal hormone therapy. *Lancet Oncol* 2006;7:885–6
- Russo J, Fernandez SV, Russo PA, et al. 17 beta estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells. *FASEB J* 2006;20:1622–34
- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy *JAMA* 2006;295:1647–57

Sicurezza endometriale e sanguinamento

- Wiederpass E. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7
- Lethaby A, Suckling J, Barlow DH, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000402

Vie di somministrazione e momento di inizio

- Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000;95:403–6
- Maruo T, Mishell DR, Ben-Chetrit A, Hochner-Celnikier D, Hamada AL, Nash HA. Vaginal rings delivering progesterone and estradiol may be a new method of hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;78:1010–16
- Riphagen FE. Intrauterine application of progestins in hormone replacement therapy: a review. *Climacteric* 2000;3:199–211

Nuovi prodotti e regime dal 2003

- White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new HT, drospirenone and 17β-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006;48:246–53
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–31

Androgeni

- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847
- Burger HG, Papalia, M. A clinical update on female androgen insufficiency – testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual Health* 2006;3:73–78

Uroginecologia

Teleman PM, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Mattiasson A; WHILA study group. Overactive bladder: prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:600–4

Monz B, Pons ME, Hampel C, Hunskar S, Quail D, Samsioe G, Sykes D, Wagg A, Papanicolaou S. Patient-reported impact of urinary incontinence – results from treatment seeking women in 14 European countries. *Maturitas* 2005;52(Suppl 2):S24–34

Funzioni cognitive ed invecchiamento

Henderson VW, Dudley EC, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369–71

Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10

Morbo di Alzheimer

Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58

Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031–9

Osteoporosi

Kanis JA, Black D, Cooper C, *et al.* A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. A position paper of the IOF and NOF. *Osteoporos Int* 2002;13:527–36

BaggerYZ, Tanko LB, Alexandersen P, *et al.* Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–31

Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2005;16:1–5

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M *et al.* Bone response to treatment with lower dosages of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;4:372–9

Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jan 30; ahead of publication

Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, *et al.* HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998;31:45–54

Coagulazione

Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, *et al.*; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500

Kluft C, Jespersen J, de Maat MPM, Bladbjerg E-M, Skouby SO. Effect of genomics on venous thrombosis: relation to sex steroids. *Menopausal Med* 2006;13:1–5

Canonica 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;115:840–5

Caratteristiche specifiche di genere dell'aterosclerosi nella donna in menopausa

Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, *et al.*; EUROASPIRE I and II Groups. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004;47:1257–65

Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, *et al.* Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005

Menopausa ed ictus

Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, *et al.* Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006;13:1–7

Bushnell CD, Hurn P, Colton C, *et al.* Advancing the study of stroke in women: summary and recommendations for future research from an NINDS-Sponsored Multidisciplinary Working Group. *Stroke* 2006;37:2387–99

Terapia ormonale in postmenopausa e malattia coronarica

Hsia J, Langer RD, Manson JE, *et al.* Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65

Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, *et al.* Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589–99

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35–44

Terapia non-ormonale

Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166:1453–65

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71

Sessualità in menopausa

Basson R. Introduction to Special Issue on Women's sexuality and outline of assessment of sexual problems. *Menopause* 2004;11:709–13

Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med* 2005;2:317–30

Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. IMS Statement following 6th IMS Workshop, Pisa, December 2006. *Climacteric* 2007;10:88–96