



Roma, 9-12 novembre 2017

Minicorso

Linee Guida menopausa



Moderatori: V. Toscano (RM), M. Gallo (TO)

1. Real clinical practice (C. Motta, RM)

2. La menopausa: totem e tabù (V. Toscano, RM)

3. Terapia dei sintomi a breve termine (P. Bianchi, RM)

4. Rischio/beneficio della terapia estrogenica sostitutiva a lungo termine (S. Lello, RM)

5. Insufficienza ovarica precoce (S. Ambroggio, TO)

6. Take home messages (A. Paoletta, PD)



Real clinical practice



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Cecilia Motta
Roma

16^o

CONGRESSO NAZIONALE AME



Roma, 9-12 novembre 2017

Real clinical practice



ITALIAN CHAPTER

Giulia, 47 anni

- Amenorrea da circa 3 mesi.
- Ciclo mestruale regolare fino a 9 mesi fa.
- Da allora irregolarità per oligomenorrea (cicli ogni 45-55 giorni).





Roma, 9-12 novembre 2017

Real clinical practice



ITALIAN CHAPTER

Giulia, 47 anni

Lamenta negli ultimi mesi:

- Frequenti vampate, che le rendono difficoltosa l'attività lavorativa
- Sudorazioni notturne, tali da interrompere frequentemente il sonno
- Astenia, irritabilità, talora tachicardia
- Incremento ponderale di circa 2-3 kg in pochi mesi





Giulia, 47 anni

- Familiarità per ipertensione arteriosa, nega familiarità per neoplasie.
- 2 gravidanze a termine, Non fuma.
- Nessuna terapia in atto.
- Esegue attività fisica regolare.
- EO: peso 63 kg, BMI 23.1 kg/m², PA 120/75 mmHg.





Real clinical practice



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Giulia, 47 anni

Terapia ormonale sostitutiva?





Giorgia, 53 anni

- In amenorrea da 18 mesi.
- Lamenta incremento ponderale di circa 10 kg negli ultimi 2 anni.
- Diagnosi di diabete mellito nel 2016.
- Ateromasia carotidea, sindrome ansioso-depressiva, ipertensione arteriosa, dislipidemia, colelitiasi.
- Fuma 5-6 sigarette al dì.





Giorgia, 53 anni



Lamenta, da circa 9 mesi:

- Insonnia
- Frequenti e severe vampate.
- Peggioramento del tono dell'umore.
- Dispareunia e secchezza vaginale.
- Frequenti infezioni urinarie.



Giorgia, 53 anni

- Nega familiarità per neoplasie e malattie CV
Familiarità per DM.
- Terapia in atto: Lansoprazolo, Ramipril 10 mg/die, Lorazepam, Metformina 500 mg x 3/die, Atorvastatina 10 mg, ASA.
- EO: peso 73 kg, BMI 29.1 kg/m², PA 120/75 mmHg.





Real clinical practice



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Giorgia, 53 anni

Sono necessari ulteriori accertamenti?

Quanti proporrebbero una TOS?

Proporreste altre terapie?





Roma, 9-12 novembre 2017

Real clinical practice



ITALIAN CHAPTER



Federica, 50 anni

- Amenorrea da 1 anno.
- Cicli mestruali regolari fino a 18 mesi prima
- Lamenta:
 - Vampate
 - Irritabilità con alterazioni del tono dell'umore
 - Astenia
 - Dolori articolari





Federica, 50 anni

- Familiarità per ictus cerebri.
- Emicrania.
- Pregressa TEV.
- Progresso carcinoma del colon.
- EO: peso 72 kg, BMI 28.3 kg/m², PA 140/85 mmHg.





Real clinical practice



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Federica, 50 anni

Proporreste una TOS?





Laura, 34 anni

- Amenorrea da 5 mesi.
- Ciclo mestruale regolare fino a 18 mesi fa; da allora irregolarità per oligo-amenorrea (cicli anche ogni 60 giorni).





Laura, 34 anni

Lamenta negli ultimi mesi:

- Secchezza vaginale con dispareunia;
- Astenia, irritabilità, talora tachicardia;
- Vampate incostanti;
- Emicrania.

Nega familiarità per patologie di rilievo.

Menarca a 12 anni, cicli mestruali regolari fino a 18 mesi prima, 1 gravidanza.

Affetta da ipotiroidismo da tiroidite di Hashimoto in terapia sostitutiva con L-tiroxina.





Laura, 34 anni

EO: peso 55 kg, BMI 20.1 kg/m², PA 100/70 mmHg.

Glicemia 76 mg/dl

Colesterolo Totale 202 mg/dl

Colesterolo HDL 47 mg/dl

Trigliceridi 95 mg/dl

TSH 2.1 mcUI/ml

FSH 48 mIU/ml

Estradiolo 35 pg/ml





Laura, 34 anni

Insufficienza ovarica prematura

Sono necessari ulteriori accertamenti?

Proporreste una terapia?

Quale terapia?





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



La menopausa: totem e tabù

Vincenzo Toscano

Roma





Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

NESSUNO



Menopausa



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Diagnosi clinica retrospettiva basata sulla cessazione del ciclo mestruale da almeno 12 mesi
- Riflette la completa e permanente cessazione della funzione ovarica e della fertilità
- Fase di passaggio e cambiamento non solo dal punto di vista biologico, ma anche psicologico, relazionale e sociale





• SPONTANEA

- età media 51,4 anni (90% tra i 45-55 anni)
- non conseguente a chirurgia e farmaci

• INDOTTA

- chemioterapia
- radioterapia
- ovariectomia bilaterale

Table 1 | Geographical variation in age at menopause*

Region or country	n	Number of studies	Mean age at menopause (95% CI)	Heterogeneity (I-squared; %)
Africa	1,175	3	48.4 (46.3-49.6)	0.0
Asia	19,158	8	46.8 (46.3-47.4)	98.1
Australia	9,268	2	51.3 (49.8-52.8)	99.1
Europe	16,692	6	50.5 (50.0-51.1)	96.0
Latin America	18,073	3	47.2 (45.9-48.5)	93.1
Middle East	7,733	8	47.4 (46.9-47.8)	97.2
United States	15,090	6	49.1 (48.3-49.4)	94.0
Total	109,789	35	48.5 (48.3-48.7)	99.0

PRECOCE: comparsa dell'ultima mestruazione prima dei 40 anni

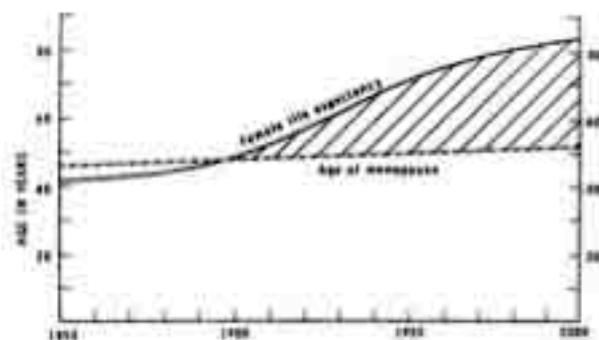
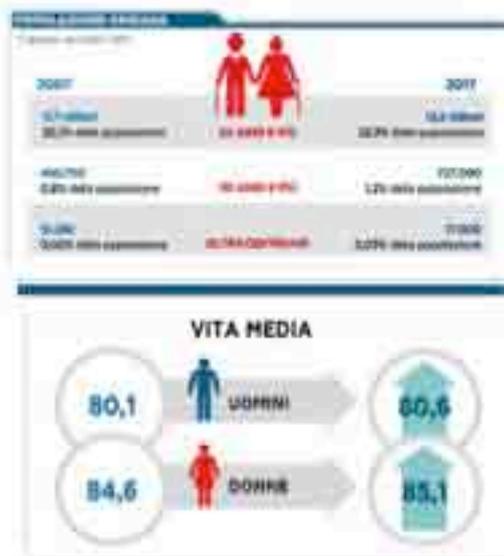


Menopausa: aspetti demografici

Roma, 9-12 novembre 2017

Condizione fisiologica e inevitabile componente dell'invecchiamento

L'aumento dell'aspettativa di vita e del benessere globale ha portato ad una maggiore durata della menopausa (la donna trascorre circa un terzo della propria vita in menopausa)



Soules et al., J Am Geriatr Soc 1982



Roma, 9-12 novembre 2017

Menopausa: cause e conseguenze

ACE
ITALIAN CHAPTER



Vampate
Palpitazioni
Sudorazioni notturne



Vasomotor symptoms

Secchezza vaginale
Dispareunia
Cistiti e vaginiti ricorrenti
Frequenza/urgenza
Incontinenza



Vaginal atrophy



Loss of menstrual cycle

Decreased secretion of gonadotropin-releasing hormone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone



Causes and consequences of menopause

Loss of ovarian follicles and their function, and decline of anti-Müllerian hormone, inhibin B and estradiol



Mood and sleep changes

Depressione
Ansia
Irritabilità
Scarsa memoria
Difficoltà di concentrazione



Cardiovascular disease

Riduzione HDL
Aumento trigliceridi, LDL e apolipoproteine B e A-I
Aumento pressione arteriosa diastolica



Osteoporosis

Aumento del riassorbimento osseo
Ridotta neoformazione ossea
Ridotto assorbimento calcico



SINTOMI PRECOCI:

- Disturbi vasomotori
- Sintomi psicologici
- Aumento del peso corporeo

SINTOMI TARDIVI

- Sintomi urogenitali
- Osteopenia e osteoporosi
- Malattie cardiovascolari
- Disturbi cognitivi

Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups

Nancy E. Avis^{a,*}, Rebecca Stellato^a, Sybil Crawford^a, Joyce Bromberger^b, Patricia Ganz^c, Virginia Cain^d, Marjorie Kagawa-Singer^e

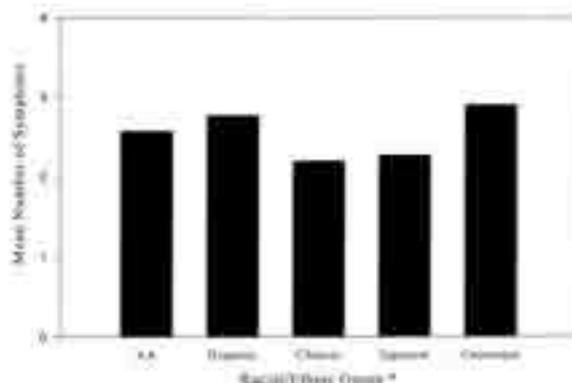


Fig. 1. Mean number of psychosomatic symptoms by racial/ethnic group, adjusted.* All racial/ethnic groups differ significantly from Caucasian women — referent group.



Transizione menopausale e perimenopausa



The Stages of Reproductive Aging Workshop +10 staging system for reproductive aging in women

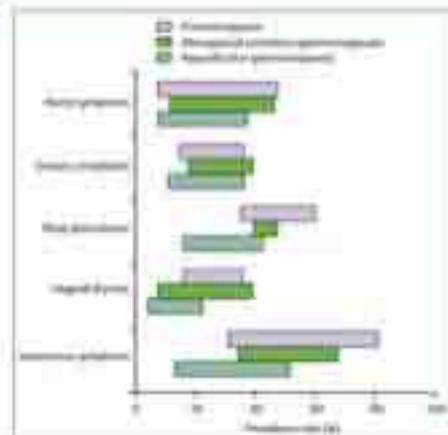


Figure 2. Prevalence rates of symptoms

(1) Reproductive history showed that stages of perimenopause were those of asymptomatic symptoms, vaginal dryness, and sleep disturbance are highest for women in advanced postmenopausal symptoms and perimenopausal phase for women in reproductive stage.

Nelson, Lancet 2008

Stage	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION			POSTMENOPAUSAL			
	Early	Peak	Late	Perimenopause	Early	Late	Early				
Duration	Variable				Variable	1-2 years	2 years (1+1)	2-6 years	Permanently lifelong		
PRINCIPAL CRITERIA											
Menstrual cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Stable changes in flow/ strength	Variable length/ Persistent 5-7 day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days					
SUPPORTIVE CRITERIA											
Endocrine											
FSH			Low	Variable*	↑ Variable*	↑ > 25 IU/L*	↑ Variable	Stable/low			
AMH			Low	Low	Low	Low	Low	Very low			
Inhibin B			Low	Low	Low	Low	Very low	Very low			
Antral follicle count			Low	Low	Low	Low	Very low	Very low			
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS											
Symptoms						Menopausal symptoms Likely	Menopausal symptoms Most likely			Decreasing symptoms of senescent atrophy	

Trattare?
Quale
terapia?

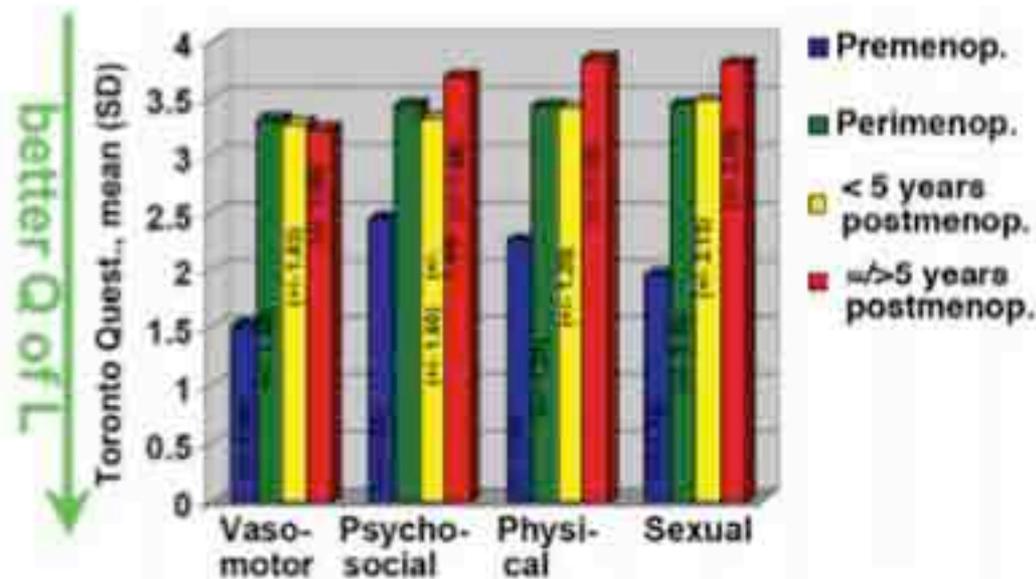
Harlow et al. JCEM 2012



Qualità di vita



- Problemi sessuali
- Disturbi del sonno
- Ansia, depressione
- Disturbi somatici
- Problemi estetici
- Problemi psicologici





Diagnosi della menopausa: costi



ITALIAN CHAPTER

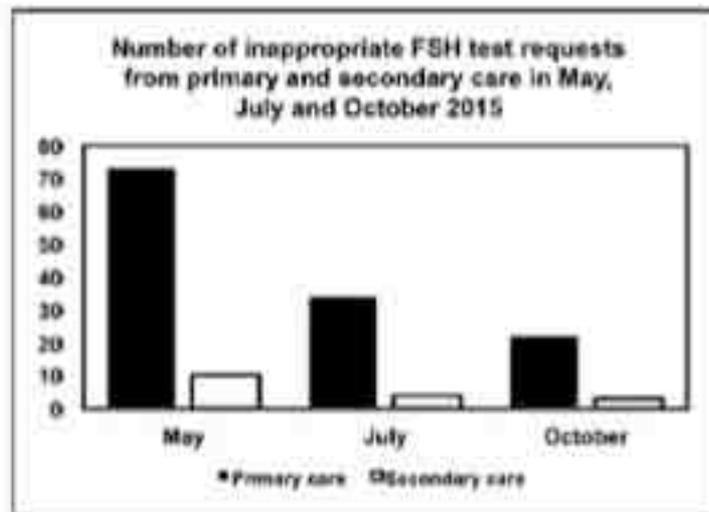
Roma, 9-12 novembre 2017

Table 2 FSH tests for the population of England

	Current number of tests	Future number of tests
Total number of tests	1,000,000	350,000
Percentage of tests in women aged 45 or older	70%	15%
Number of tests in women aged 45 or older	700,000	53,000

Table 3 Estimated net cost saving in FSH testing in women aged 45 or older for the population of England

	Current cost (£000)	Predicted cost (£000)	Change in cost (£000)
Current cost of FSH tests in women aged 45 or older	10,400	800	-9,600
Net cost/saving (-)			-9,600



Williams et al, Post Reprod Health 2016



Menopausa: perché trattare?



Evento inevitabile e naturale da accettare e vivere in maniera equilibrata



Malattia da nascondere, vissuta con senso di inadeguatezza



FISIOLOGIA O PATOLOGIA SOCIALE?



Menopausa: i costi della medicalizzazione



- Farmaci
- Esami
- Controlli medici

ABSTRACT

Medicalization is the process by which non-medical problems become defined and treated as medical problems, usually as illnesses or disorders. There has been growing concern with the possibility that medicalization is driving increased health care costs. In this paper we estimate the medical spending in the U.S. of identified medicalized conditions at approximately \$77 billion in 2005, 3.0% of total domestic expenditures on health care. This estimate is based on the direct costs associated with twelve medicalized conditions. Although due to data limitations this estimate does not include all medicalized conditions, it can inform future debates about health care spending and medicalization.

Conrad et al., Social Science & Medicine 2010

Table 3

Estimated direct cost for select medicalized conditions in 2005.

Medical condition (citation)	Estimated direct medical cost 2005 (in millions)	Year of original data source
Anxiety Disorders (AHRQ, 2008)	10,878.3	2005
Behavioral Disorders (AHRQ, 2008)	4657.5	2005
Body Image (Cosmetic procedures and surgery) (American Society for Aesthetic Plastic Surgery, 2008)	12,370.0	2005
Erectile Dysfunction (Berenson, 2007; Eli Lilly and Company, 2006; Glaxo-Smith Kline, 2005; Pfizer, 2005)	1112.1	2005; 2006
Infertility (AHRQ, 2008; Machin & Krebs, 2007)	1104.2	2005; 2006
Male Pattern Baldness (Anonymous, 1998)	1055.1	1999
Menopause (Wyeth, 2007)	514.3	2005
Normal Pregnancy and Delivery (AHRQ, 2008)	12,250.0	2005
Normal sadness (Greenberg et al., 2003)	8204.0	2000; 1999
Obesity (Bariatric surgery and weight loss medication) (American Society for Aesthetic Plastic Surgery, 2008; Fichtelma et al., 2005)	1341.1	2005; 2002
Sleep Disorders (Walsh & Reynolds, 1999)	1,7684.5	1999
Substance Related Disorders (AHRQ, 2008)	1488.7	2005
Total	77,285.30	

Table 3 provides the final estimation cost for all medicalized conditions in 2005 dollars, disaggregated by condition. All data originally collected in a year other than 2005 have been adjusted for inflation (the 2005 Consumer Price Index, issued by the Bureau of Labor Statistics (Bureau of Labor Statistics, 2008)).



- Misure comportamentali

- Terapia ormonale sostitutiva

- Terapie non ormonali

Copyright 2002 by Emily Glabergin
www.glabergin.com



"Many women fear the word 'menopause'
so I prefer to call it Puberty Part II."

Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

2.0 Health considerations for all menopausal women

2.1 When women present during the menopausal transition, we suggest using this opportunity to address bone health, smoking cessation, alcohol use, cardiovascular risk assessment and management, and cancer screening and prevention. (Ungraded best practice statement)





Menopausa: misure comportamentali



Modifica dello **stile di vita**:

- evitare il fumo
- praticare regolare attività fisica
- evitare il consumo di alcool
- evitare i cibi piccanti
- ridurre lo stress
- ridurre il sovrappeso



Roma, 9-12 novembre 2017

INAIL

**LAVORATRICI IN MENOPAUSA E CORRETTE
ABITUDINI DI VITA**

2017



ITALIAN CHAPTER



DONNE, MENOPAUSA E LAVORO

Diversi studi sulle lavoratrici in menopausa hanno mostrato che la sintomatologia associata a questo 'delicato' periodo si ripercuote negativamente sul lavoro sia per il numero di assenze dovute alle cure (fino all'abbandono del posto di lavoro) [3] che per la riduzione della capacità lavorativa dovuta a stanchezza, insonnia, perdita di concentrazione e diminuzione della memoria. L'osteopenia e l'osteoporosi determinano l'aumento del rischio di patologie muscolo scheletriche con maggiore possibilità di fratture e lussazioni per infortuni.

Per migliorare la qualità della vita negli anni di lavoro in menopausa, accanto ai consigli forniti dal medico di fiducia, è necessario seguire alcuni accorgimenti riguardo l'alimentazione, l'attività fisica e il fumo di tabacco.

Tabella 3

Consigli di attività fisica

Combattere la sedentarietà in ogni occasione: usare le scale, spostarsi da un ufficio all'altro invece di telefonare, approfittare della pausa pranzo per camminare, ecc.

Ogni giorno camminare o usare la bicicletta nel trasferimento da casa al lavoro o parcheggiare lontano dal lavoro o scendere e salire ad una fermata più lontana, ecc.

Ogni giorno fare 10.000 passi o mezz'ora di camminata a passo sostenuto (non durante la spesa o lo shopping) o mezz'ora di cyclette.

Ogni settimana 2-3 sessioni di attività sportiva, in palestra o in piscina, ballo, ecc.

Approfittare del fine settimana per fare attività all'aperto: passeggiare a piedi o in bicicletta, fare sport, fare giardinaggio, ecc.

Tabella 2

Alcuni consigli alimentari in menopausa

Acqua	Bere almeno 6 - 8 bicchieri al giorno
Frutta e verdura fresche	Almeno 5 porzioni al giorno
Grassi animali (burro, strutto, maionese, lardo, pancetta, ecc.)	Ridurre i grassi animali usando quelli vegetali in particolare olio extravergine di oliva
Calcio	Assumere latte non intero e derivati, mandorle, fichi secchi, fagioli secchi, cavolo, porro, spinaci, broccoli, pane integrale, ecc.
Formaggi	Consumare i freschi a basso contenuto di grassi
Cereali	Preferire alimenti integrali, pane, pasta, riso, ecc.
Sale	Limitare/abolire il consumo di sale aggiunto
Vitamina D	Mangiare pesce, uova, formaggi; favorire l'esposizione solare
Pesce ricco di omega 3	Consumare tonno, dentice, acciughe, sgombro, pesce spada, trota, salmone, ecc.
Acido folico	Assumere succo d'arancia fresco, verdure a foglia verde, arachidi, asparagi, legumi, ecc.
Vino	Bere al massimo 1 bicchiere al giorno



- Dieta ed attività fisica
- Stop alcol e fumo
- Trattamento dell'ipertensione, intolleranza glicidica e dislipidemia

Obiettivo

Ridurre morbilità e mortalità legata al rischio cardiovascolare e oncologico
Miglioramento della QoL

Menopausa: come trattare?



ITALIAN CHAPTER



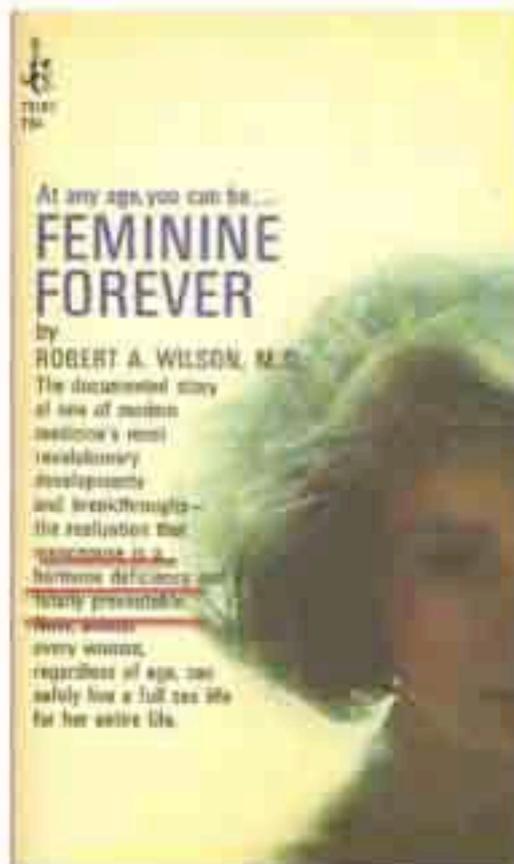
- Misure comportamentali
- Terapia ormonale sostitutiva
- Terapie non ormonali



Terapia ormonale sostitutiva: il dilemma



1966



Instead of being condemned to witness the death of their own womanhood, [women] will remain fully feminine—physically and emotionally—for as long as they live—...Menopause is curable.

Dr. Robert Wilson



Studio HERS (prevenzione secondaria):

- 2763 donne (età media 66.7 anni) in post-menopausa con malattia coronarica stabile
- randomizzate a HRT o placebo
- follow-up 4.1 anni
- nessun beneficio per la prevenzione di un secondo evento coronarico

(JAMA 1998)

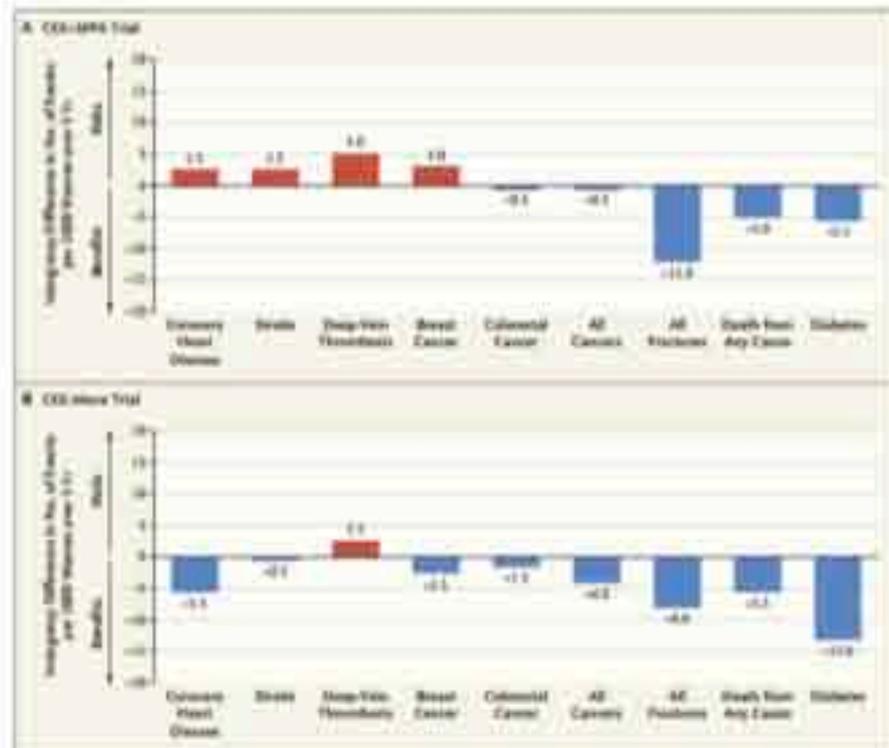
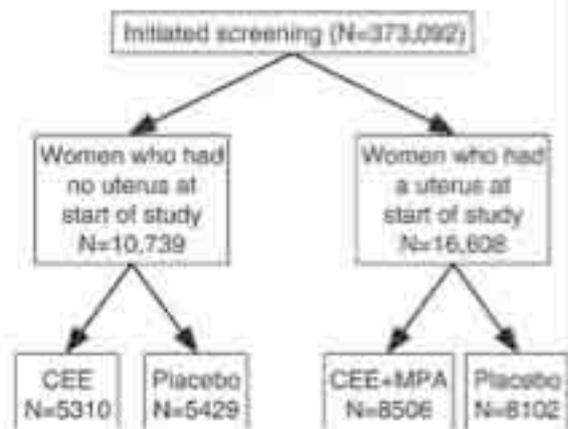
Million Women Study:

- studio di coorte di popolazione su donne tra 50-64 anni in UK
- aumento di incidenza di tumori mammari

(Lancet 2003)

Women's Health Initiative

Studio WHI (prevenzione primaria):
oltre 27000 donne trattate per oltre 5 anni
Gruppo CCE+MPA → aumento di tumori
mammari e di eventi cardiovascolari
(*JAMA 2002*)





Nel nostro paese...



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

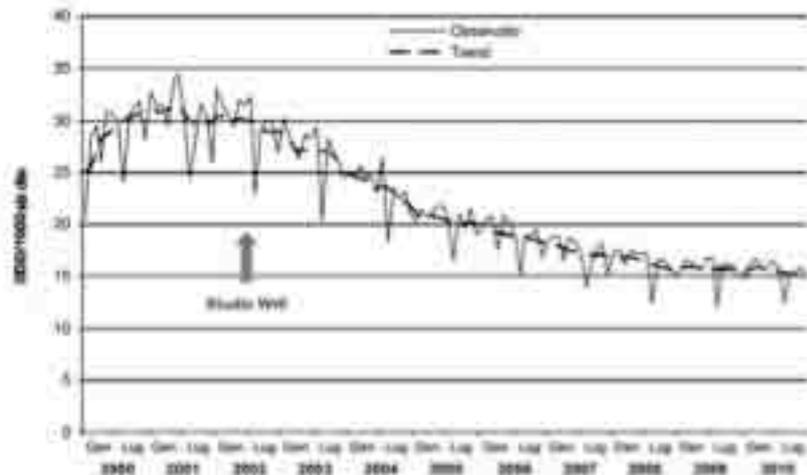


Figura 1. Farmaci per le TO: andamento temporale del consumo territoriale dei farmaci di classe A a carico dell'SSN (2000-2010)



Figura 2. Farmaci per le TO: distribuzione in quartili del consumo territoriale 2010 dei farmaci di classe A a carico dell'SSN (DCEV/1000 abitanti) in su popolazione pesata)



Nel nostro paese...

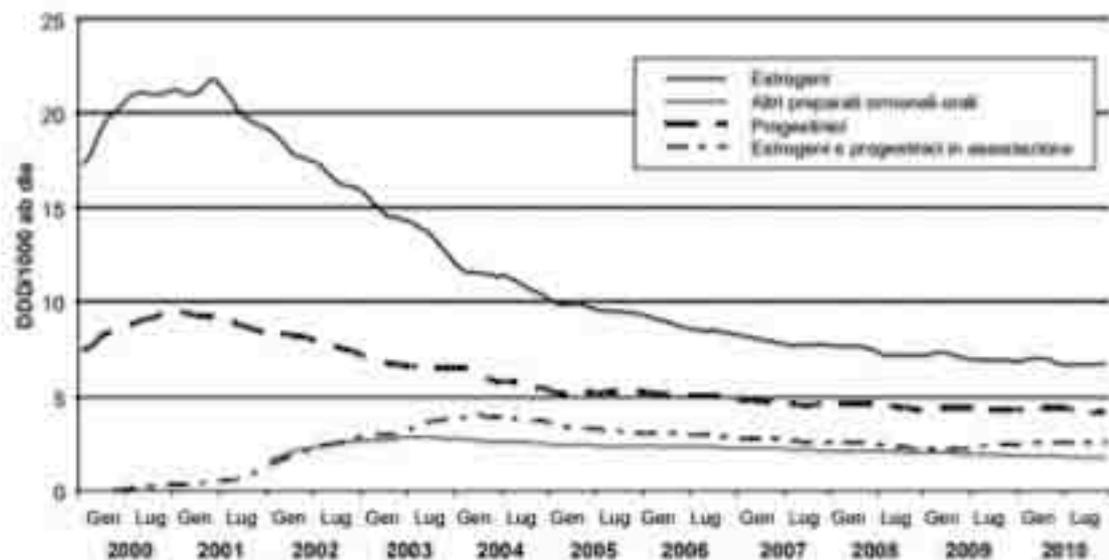


Figura 3. Farmaci per la TO: andamento temporale del consumo territoriale dei farmaci di classe A a carico dell'SSN per categoria terapeutica (2000-2010)



Terapia ormonale sostitutiva: il dilemma



- Trattamento più efficace nel ridurre i disturbi della menopausa.
- I benefici superano i rischi se il trattamento è individualizzato.

Ma...

- Confusione e ansia della donna nell'assumere terapia ormonale



- Remore da parte del medico nel prescrivere terapia ormonale anche se indicata



Terapia ormonale sostitutiva: chi trattare?



ITALIAN CHAPTER



- Valutare rischi/benefici
- Personalizzare il trattamento
- Condividere il trattamento con la paziente



Roma, 9-12 novembre 2017



Terapia ormonale sostitutiva: quando trattare?

- Intensità e frequenza dei sintomi
- Coesistenza di vari disturbi menopausali
- Età
- Tempo dalla menopausa
- Anamnesi personale e familiare (controindicazioni)
- Scelta personale (paziente)



Tailoring MHT

3.1h We suggest a shared decision-making approach to decide about the choice of formulation, starting dose, the route of administration of MHT, and how to tailor MHT to each woman's individual situation, risks, and treatment goals. (Ungraded best practice statement)





Terapia ormonale



ASSESS PATIENT CRITERIA
Symptomatic woman with
interest in menopausal
hormone therapy (MHT) who
is:
- **Age <60 y or**
- **<10 y since menopause**

If age > 60 or
>10 y since
menopause →

CONSIDER
OTHER OPTIONS

↓ YES

CONSIDER CIRCUMSTANCES WHERE
MHT SHOULD NOT BE USED



Avoid if:

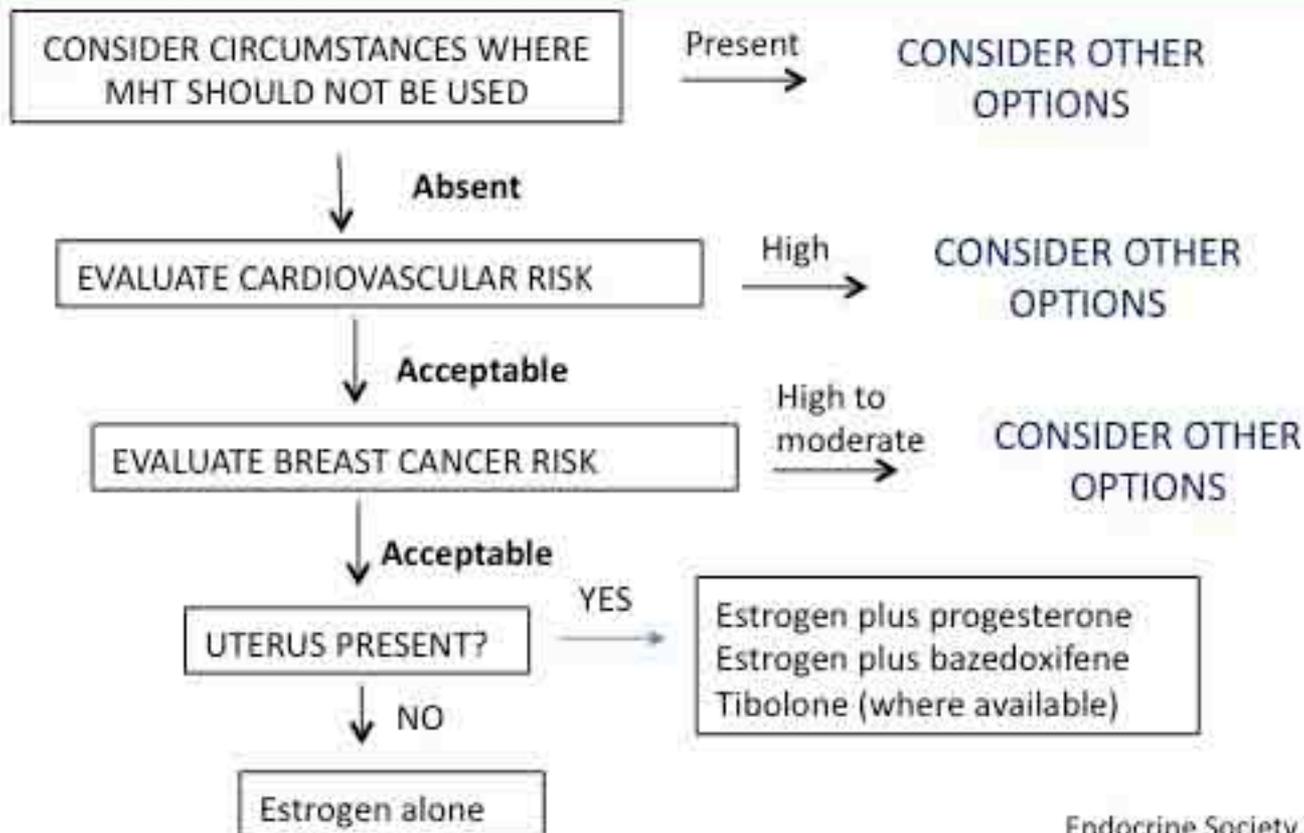
- Unexplained vaginal bleeding
- Stroke, TIA, MI, PE, VTE
- Breast or endometrial cancer
- Active liver disease

Exercise caution in women with:

- Diabetes
- Hypertriglyceridemia
- Active gallbladder disease
- Increased risk of breast cancer or CVD
- Migraine with aura



Terapia ormonale



**Tabella 14. Uso di prodotti o metodi naturali per eventuali disturbi legati alla menopausa**

Metodi/prodotti	Totale		Istruzione alta		Istruzione bassa		OR	IC95%
	N.	%	N.	%	N.	%		
Attività fisica	173	23	96	28	77	19	1,70	1,19-2,43
Fitoestrogeni (ormoni naturali)	153	20	82	24	71	17	1,51	1,04-2,20
Alimentazione e dieta specifica	123	16	60	18	63	15	1,18	0,78-1,77
Vitamine e minerali	114	15	62	18	52	13	1,53	1,01-2,33
Omeopatia	49	7	30	9	19	5	1,99	1,06-3,81
Tecniche di rilassamento, yoga	29	4	23	7	6	1	4,87	1,90-14,78
Agopuntura	8	1	5	1	3	1	2,02	0,39-13,09
Altro	6	1	4	1	2	0	2,42	0,34-26,90



Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms (Review)

Lethaby A, Marjoribanks J, Krossenber F, Roberts H, Eden J, Brown J



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Authors' conclusions

No conclusive evidence shows that phytoestrogen supplements effectively reduce the frequency or severity of hot flushes and night sweats in perimenopausal or postmenopausal women, although benefits derived from concentrates of genistein should be further investigated.

43 trial controllati randomizzati
4364 partecipanti



2012



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (Review)

Leach MJ, Moore V

16 trial controllati randomizzati
2027 donne in peri e post-menopausa

Authors' conclusions

There is currently insufficient evidence to support the use of black cohosh for menopausal symptoms. However, there is adequate justification for conducting further studies in this area. The uncertain quality of identified trials highlights the need for improved reporting of study methods, particularly with regards to allocation concealment and the handling of incomplete outcome data. The effect of black cohosh on other important outcomes, such as health-related quality of life, sexuality, bone health, night sweats and cost-effectiveness also warrants further investigation.

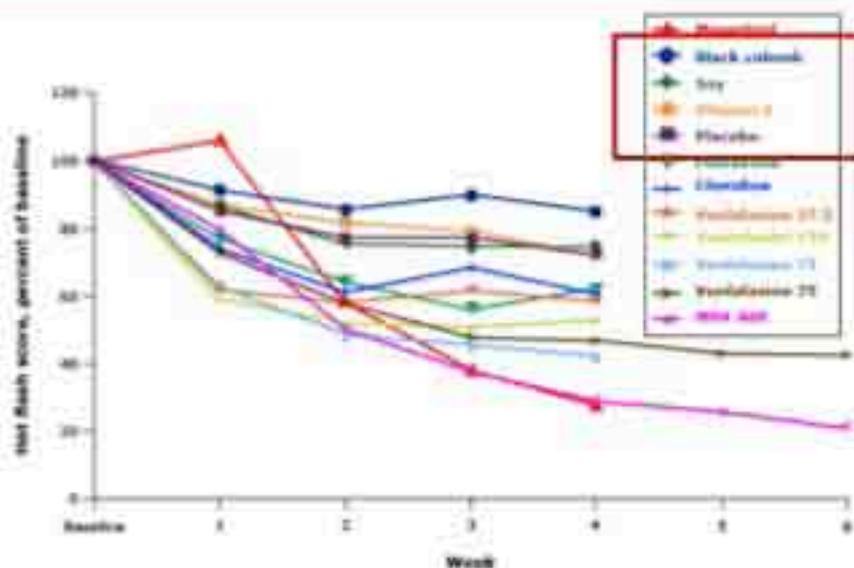


Terapie alternative: efficaci?



©2017 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Therapies hot flashes



Hot flash score changes from baseline for a series of eight randomized, placebo-controlled trials, plus a trial in which women were randomized to venlafaxine (75 mg/day) versus a single dose (400 mg) of intramuscular medroxyprogesterone acetate. Six week data shown for the latter trial.



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

DIPARTIMENTI DI
SCIENZE MEDICO-CHIRURGICHE
E DI MEDICINA TRASLAZIONALE



Terapia dei sintomi a breve termine

Paola Bianchi



Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Perchè



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

4. MENOPAUSA
S. L. DE PAOLA
Psychiatry and Behavioral Science

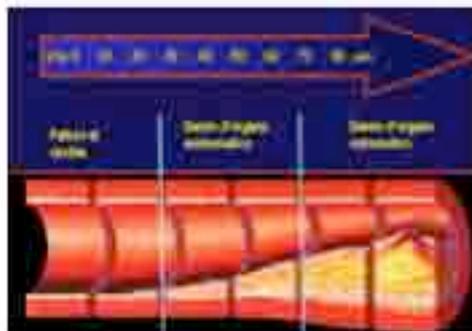


ATTUALITÀ



Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases?

N. Bigli¹ ● A. Cognigni² ● M. Sambacconi³ ● S. Lillo⁴ ● S. Mattei⁵ ● R. E. Koop⁶ ●



Cogliere la 'finestra di opportunità' per la prevenzione dei fattori di rischio





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Hormones: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 24, No. 7, pp. 728-751
DOI: 10.1093/hmn/dax006
© 2017 by The North American Menopause Society

POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society hanno firmato congiuntamente il documento.



MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Recomendazioni della Società Italiana della Menopausa

www.sim.it



- **Selezione delle donne**

Trattare solo le donne sintomatiche, la TOS non deve essere consigliata in assenza di chiara indicazione.

- **Timing di inizio**

Mantenere l'effetto della produzione di estrogeni endogeni, quindi inizio precoce.

- **Personalizzare la terapia**

Non esiste un dosaggio ideale per tutte.

Diverse combinazioni e vie di somministrazione hanno caratteristiche peculiari.

Ridurre il dosaggio con l'età.



Principi Generali



Roma, 9-12 novembre 2017

- Counselling: usare termini comprensibili e riportare i rischi/benefici in numeri assoluti (le percentuali, RR, OR possono creare allarmismo).
- Non è appropriato attribuire alla TOS un effetto 'di classe' inesistente, indicando il termine terapie con dosaggi, profili rischio/beneficio potenzialmente diversi.



Principi Generali



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- La TOS è la terapia più efficace per il trattamento dei sintomi a breve termine:
 - Sintomatologia vasomotoria
 - Sindrome genito-urinaria
- Possono migliorare:
 - Dolori muscolo-articolari migranti
 - Alterazioni del tono dell'umore
 - Modificazioni del ritmo sonno-veglia
 - Funzione sessuale
 - Qualità di vita



Sintomatologia Vasomotoria

Roma, 9-12 novembre 2017



HHS Public Access

Author manuscript
SWAN Study Team. Author manuscript; available in PMC 2018 October 1.

Published online first in PMC
PMCID: PMC6257144 April 1, 2018 DOI: 10.1093/aje/kwz011

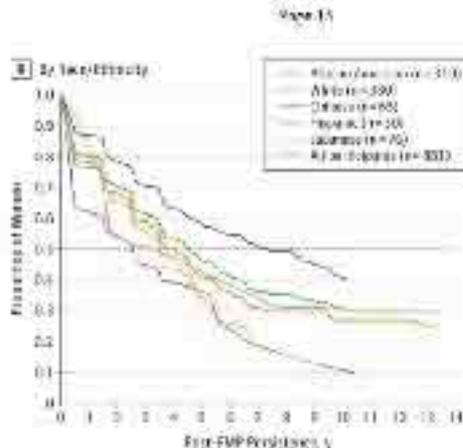
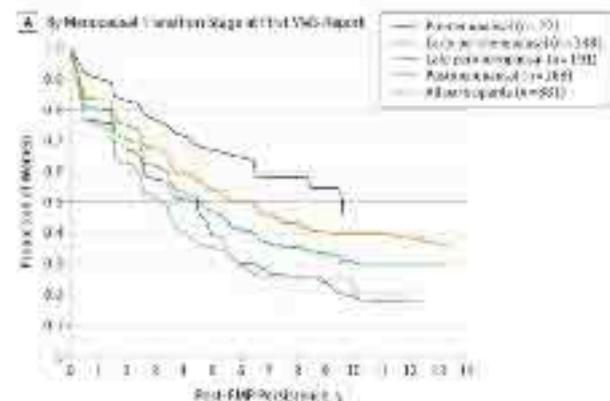
Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition

Nancy E. Avis, PhD

Department of Food Sciences and Health Policy, Division of Food Health Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina

Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

Page 1/21



Durata media della sintomatologia 7.4 anni.

- ✓ 3302 donne
- ✓ Febbraio 1996 → Aprile 2013
- ✓ Circa 13 controlli per paziente negli anni
- ✓ 1449 con SVM severa.



Pazienti sintomatiche



- La presenza dei sintomi vasomotori è correlata a maggior rischio endocrino-metabolico e di malattia cardio-vascolare.
- I sintomi sono un marcatore di suscettibilità alla carenza estrogenica e di maggior rischio per disgregazione della struttura del sonno, alterazioni del tono dell'umore, depressione e ridotta qualità di vita nel breve periodo.



Controindicazioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Carcinoma della mammella
- Sanguinamento uterino anomalo non diagnosticato
- Carcinoma endometriale ormono-sensibile tipo I
- Iperplasia endometriale non trattata
- Patologia cardio- o cerebro-vascolare
- Trombo-embolia venosa
- Patologie epatiche croniche o in atto, fino al ritorno alla normalità dei test di funzionalità epatica
- Porfiria cutanea tarda
- Otosclerosi
- Ipersensibilità nota a principi attivi o eccipienti
- Rifiuto della terapia da parte della donna informata



Controindicazioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Inoltre, alcune condizioni molto frequenti quali fibromatosi uterina, endometriosi, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, fumo, ipertensione e obesità, non devono essere considerate controindicazioni, ma solo indicazioni ad una più stretta personalizzazione di dosaggi e schemi di trattamento, utilizzando bassi dosaggi e/o terapie trans-dermiche.



Dosaggi utilizzati per la TOS



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



Dosaggi e combinazioni

- Dose minima efficace, eventualmente da modificare a seconda della risposta e della comparsa di effetti collaterali. Dosi più basse di quelle standard possono essere sufficienti per la maggior parte delle donne. Per questi dosaggi non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture da osteoporosi.



- In donne con menopausa fisiologica la terapia estrogenica deve essere associata ad un progestinico per la protezione endometriale. Razionale è l'uso del Lng-IUS, anche se al momento mancano studi adeguati per un alto livello di evidenza.

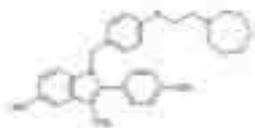
Dosaggi e combinazioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Le donne sottoposte ad isterectomia devono essere trattate solo con terapia estrogenica.
- La scelta della molecola progestinica è critica per l'aderenza alla terapia. Anamnesi positiva per PMS/PMDD, densità mammaria elevata potrebbe rendere inappropriata la somministrazione di progestinico per via sistemica.
- La somministrazione di EC 0.45mg/BZA 20 mg (TSEC) riduce la densità mammaria, ma sono necessari ulteriori studi per confermare il suo potenziale effetto positivo sul carcinoma della mammella.





Dosaggi e combinazioni



- La terapia con preparati androgenici, non presenti in commercio come approvati per l'uso nella donna, dovrebbe essere riservata a pazienti con sintomi da carenza androgenica (ad esempio donne ovariectomizzate), altamente selezionate, in cui potrebbe essere presente una insufficiente risposta alla TOS.
- Si potrebbero avere effetti positivi significativi, in particolare sulla qualità della vita e sulla funzione sessuale.





Sintomi a breve termine

- La TOS è la terapia di scelta e la più efficace per i sintomi vasomotori e urogenitali.
- La decisione di protrarre la TOS oltre i 60 anni deve essere il risultato di una analisi complessiva rischi-benefici, modulando il dosaggio e la via di somministrazione. La dose dovrebbe essere proporzionalmente ridotta con l'avanzare dell'età, passando progressivamente dai dosaggi standard adatti all'età peri-menopausale a dosaggi minori.

Età



Dosaggi


- Per compensare l'effetto dell'età sul rischio trombotico, dopo i 65 anni sarebbe opportuno privilegiare la somministrazione trans-dermica di estrogeni.



Sindrome genito-urinaria della menopausa



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

- La terapia estrogenica vaginale a basso dosaggio è la terapia di scelta per le donne che lamentano unicamente la sindrome genito-urinaria.
- Tutti i preparati estrogenici locali mostrano un'efficacia paragonabile. I preparati estrogenici vaginali non richiedono l'associazione progestinica, i dosaggi utilizzati e/o il tipo di estrogeno somministrato (come il promestriene e l'estriolo) non sono in grado di determinare proliferazione dell'endometrio.
- Per il trattamento dei sintomi dell'atrofia vulvo-vaginale è disponibile ospemifene, un SERM con indicazione specifica, con efficacia simile a quella delle terapie estrogeniche vaginali.



Effetti muscolo-scheletrici

- La TOS ha effetti positivi su altri sintomi, come dolori articolari e muscolari, cute, tessuto connettivo, cartilagini articolari e dischi inter-vertebrali.
- Questi effetti hanno potenziali e rilevanti azioni sulla patologia dolorosa osteo-articolare, le artralgie migranti frequentemente lamentate in maniera ingravescente dalle donne in post-menopausa.



- Controllo ginecologico annuale:
 - Rivalutazione dei sintomi e degli eventuali effetti indesiderati
 - Rivalutazione dell'anamnesi prossima personale e familiare
 - Prescrizione di eventuali esami strumentali ed ematici

Non esiste indicazione per porre limitazioni assolute temporali per l'uso della terapia, la strategia è individuale



Effetti collaterali

- Sanguinamenti anomali

Frequenti nei primi mesi di trattamento, possono comportare un aumento di procedure diagnostiche a volte inutili.

- Tensione mammaria/dolore

L'aumentata densità mammaria clinica e mammografica, associata ad aumento di rischio di carcinoma della mammella, può ridurre il potere diagnostico della mammografia, comportando un aumento di procedure diagnostiche (biopsie).



Effetti collaterali

- Nausea, gonfiore addominale, dolori pelvici, ritenzione idrica, incremento ponderale.
 - Sintomi correlati con il dosaggio di estrogeni.
- Cefalea, irritabilità, depressione, difficoltà di concentrazione.
 - Sintomi più frequenti con regimi sequenziali, possono peggiorare durante la fase di somministrazione del progestinico, a volte può essere utile cambiare molecola. L'uso di CEE in associazione al BZA è sicuramente un'opzione per le donne che non tollerano i progestinici.



Roma, 9-12 novembre 2017

Rischio/beneficio di terapia estrogenica sostitutiva a lungo termine



ITALIAN CHAPTER



 SIGITE

S. Lello, A. Capozzi

Dipartimento Salute Donna e Bambino

Fondazione Policlinico Gemelli

Roma



Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:



- **Genitourinary syndrome of menopause is a comprehensive term that includes symptomatic VVA as well as lower urinary tract symptoms related to low estrogen levels**
- Women may present with some or all of the symptoms, and symptoms should not be better accounted for by another diagnosis.



Roma, 9-12 novembre 2017

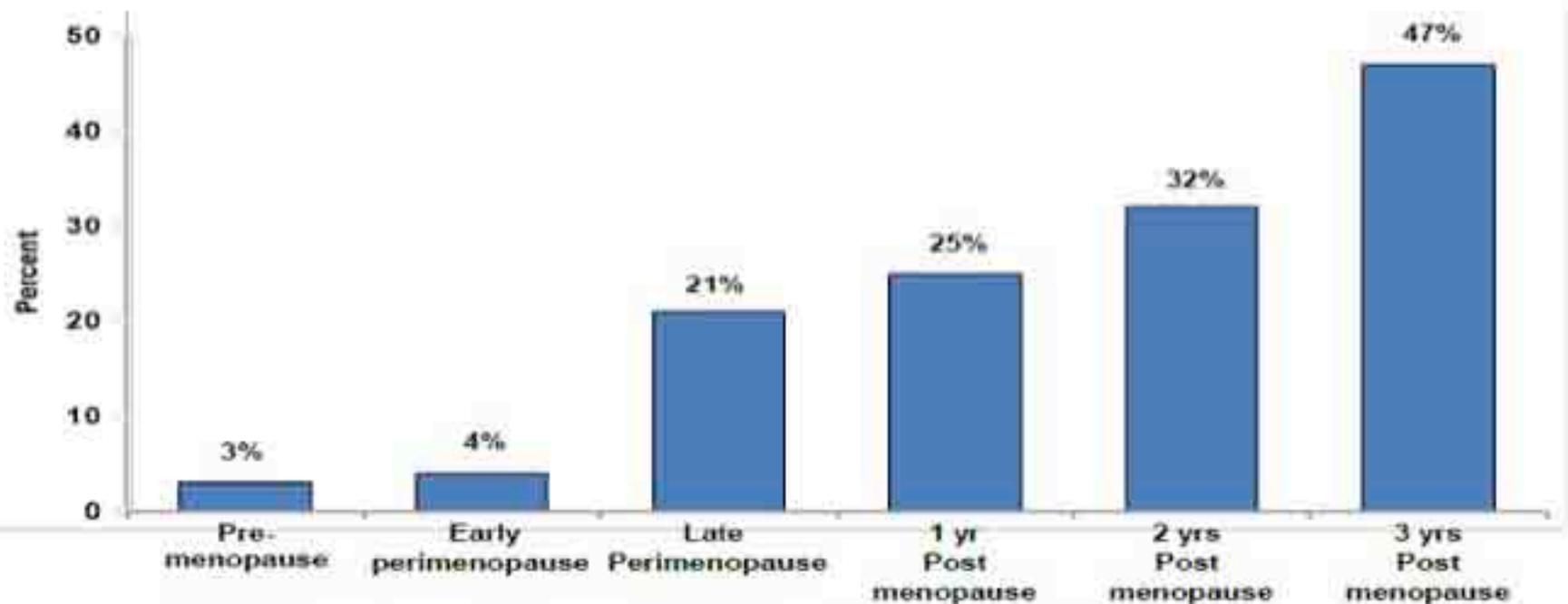
Atrofia vulvo-vaginale



ITALIAN CHAPTER



Prevalence of Vaginal Dryness after Menopause



Adapted from: Demnerstein L, *et al. Obstet Gynecol* 2000;96:351 - 8



Genito-urinary Syndrome (GSM)



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

Symptoms

Genital dryness
 Decreased lubrication with sexual activity
 Discomfort or pain with sexual activity
 Post-coital bleeding
 Decreased arousal, orgasm, desire
 Irritation/Burning/Itching of vulva or vagina
 Dysuria
 Urinary frequency/urgency

Signs

Decreased moisture
 Decreased elasticity
 Labia minora resorption
 Pallor/Erythema
 Loss of vaginal rugae
 Tissue fragility/fissures/
 petechiae
 Urethral eversion or prolapse
 Loss of hymenal remnants
 Prominence of
 urethral meatus
 Introital retraction
 Recurrent urinary tract
 infections

Supportive findings: pH >5, increased parabasal cells on maturation index, and decreased superficial cells on wet mount or maturation index.



GSM - terapia

- **Secondo le linee guida internazionali ed italiane, la terapia topica con estrogeni è raccomandata nei casi di diagnosi di atrofia uro-genitale (quando sintomo unico o prevalente)**
- Tale terapia deve essere ritenuta di prima scelta in tutte le condizioni caratterizzate da segni e sintomi di ipoestrogenismo a livello vaginale.
- Gli obiettivi della terapia estrogenica locale sono:
 - il ripristino del normale trofismo e funzione dell'epitelio vaginale
 - il sollievo dai sintomi
- La terapia estrogenica locale può essere somministrata sotto forma di compresse, ovuli, creme o anello.
- Solitamente, l'assorbimento sistemico è trascurabile



Concentrazione sierica di estradiolo in rapporto all'utilizzo dell'anello vaginale a basse dosi di estradiolo per la atrofia vaginale

Timing	pg/ml
Valori pre-menopausa	≤ 20
Entro 3 h dal posizionamento	55
Entro 4 h	≤ 20
Entro 2-3 giorni dal posizionamento	≤ 10



GSM - terapia

- Generalmente, il progestinico non è indicato quando viene somministrato un estrogeno per via vaginale alle basse dosi raccomandate, anche se dati clinici che supportino la sicurezza endometriale oltre 1 anno di osservazione mancano
- La somministrazione di estrogeni per via vaginale si associa a riduzione delle infezioni del tratto urinario



- Le donne nel WHI trattate con TOS hanno riportato minore dolore o rigidità articolare in confronto a quelle trattate con placebo

(Barnabei VM, et al. Obstet Gynecol 2005; Chlebowski RT, et al. Menopause 2013)



Nello studio WHI:

- le donne trattate con CEE-MPA: riduzione significativa del 19% (HR, 0.81; 95% CI, 0.70-0.94; P=0.005) dell'incidenza di diabete mellito tipo 2 (Manson JE, et al. JAMA 2013)
- Nel gruppo trattato con soli CEE (donne isterectomizzate): riduzione del 14% di DM tipo 2 (HR, 0.86; 95% CI, 0.76-0.98) (Manson JE, et al. JAMA 2013)
- **Meta-analisi:** TOS combinata (EPT) ha ridotto l'incidenza di DM2 quasi del 40%, con riduzione dei livelli glicemici e di HbA1c (Salpeter SR, et al. Diabetes Obes Metab 2006)



Malattia di Alzheimer

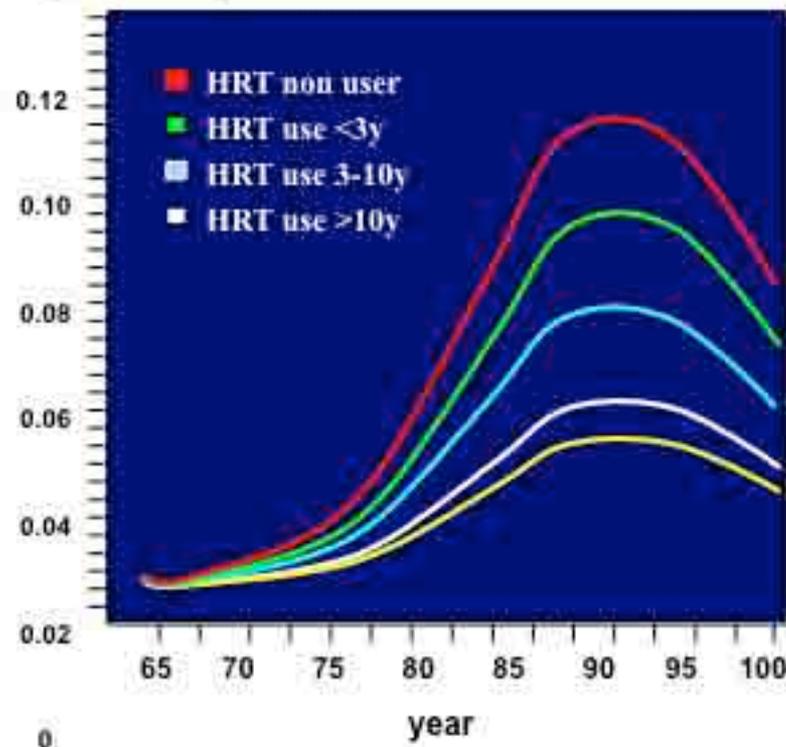
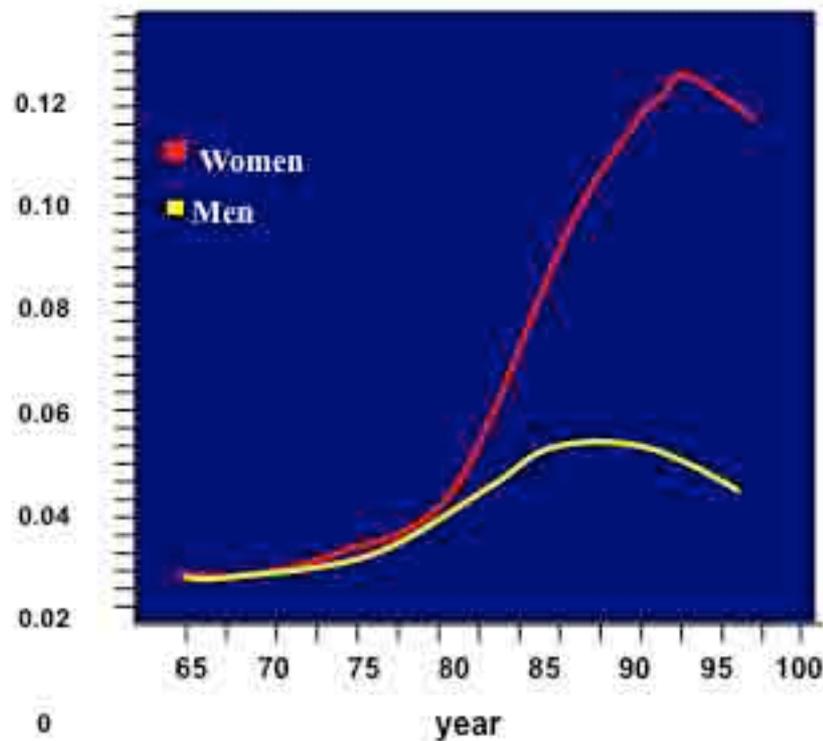


- Studi osservazionali indicano che il timing di inizio della TOS è un determinante significativo per il rischio di AD
- Un inizio precoce si associa ad una riduzione del rischio, mentre un inizio tardivo comporta un aumento del rischio (critical window hypothesis)
(Whitmer RA et al. Ann Neurol 2011; Shao H, et al. Neurology 2012; Henderson VW, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; Imtiaz B, et al. Neurology 2017)



TOS & Alzheimer

The Cache County Study





Osteoporosi



Roma, 9-12 novembre 2017

- La TOS previene la perdita ossea in donne in post-menopausa, con effetto dose-correlato.
- La TOS previene efficacemente la OP post-menopausale e le fratture correlate
- Le donne nei bracci ET ed EPT nel WHI hanno mostrato una significativa riduzione delle fratture vertebrali e femorali
- La protezione dell'osso si riduce rapidamente dopo l'interruzione della TOS, ma non viene osservato un effetto rebound nel rischio di frattura

TOS & osteoporosi



ITALIAN CHAPTER

- Per le donne di età sotto i 60 anni o entro 10 anni dall'ultima mestruazione, la TOS è probabilmente la terapia attiva a livello osseo più appropriata





- I dati osservazionali e le rianalisi di vecchi studi, in base all'età ed al tempo dall'inizio della menopausa (compreso il WHI), suggeriscono che per le donne sane, in menopausa recente, i benefici della TOS (con E+P o E da soli) superano i rischi, con un minore numero di eventi CV nelle donne più giovani vs quelle più anziane (Manson JE, et al. JAMA 2003; Mikkola TS, et al. Menopause 2015; Rossouw JE, et al. JAMA 2007; Salpeter SR et al J Gen Intern Med 2006, Grodstein F, et al. J Women's Health 2006)



Cochrane review di RCTs:

- TOS iniziata prima dei 10 anni dall'inizio della menopausa:
 1. riduzione della malattia coronarica in donne in post-menopausa (RR, 0.52; 95% CI, 0.29-0.96).
 2. riduzione della mortalità da tutte le cause (RR, 0.70; 95% CI, 0.52-0.95)
 3. no aumento di rischio di stroke
 4. aumento del rischio di VTE (RR, 1.74; 95% CI, 1.11-2.73)
- (Boardman HM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015)



- Studi osservazionali:

Bassi dosaggi e terapia trans-dermica appaiono avere minor rischio di stroke

(Canonico M, et al. Stroke 2016; Renoux C, et al. BMJ 2010)



TOS e VTE



Roma, 9-12 novembre 2017

- I bassi dosaggi (0.3 mg di ECE o equivalenti) o la terapia trans-dermica possono ridurre il rischio rispetto alla via orale

(Canonico M, et al. Circulation 2007)

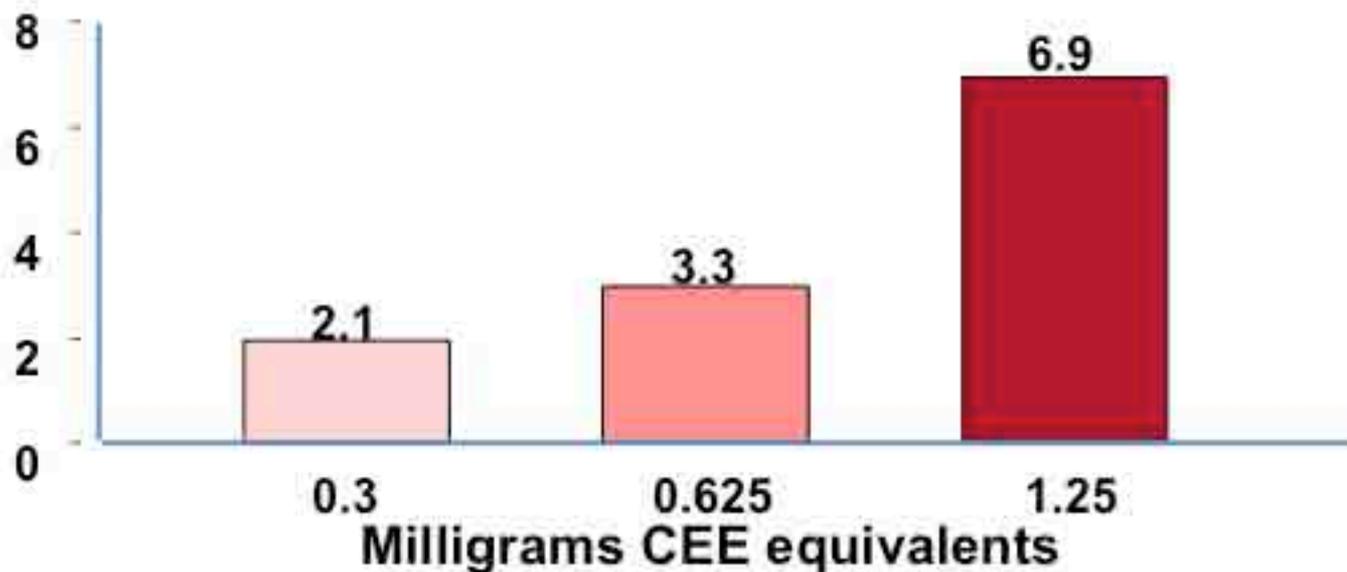
- No aumento di rischio con estrogeni per via vaginale



Rischio di VTE e dosaggio estrogeni



Relative risk
vs.
no estrogen

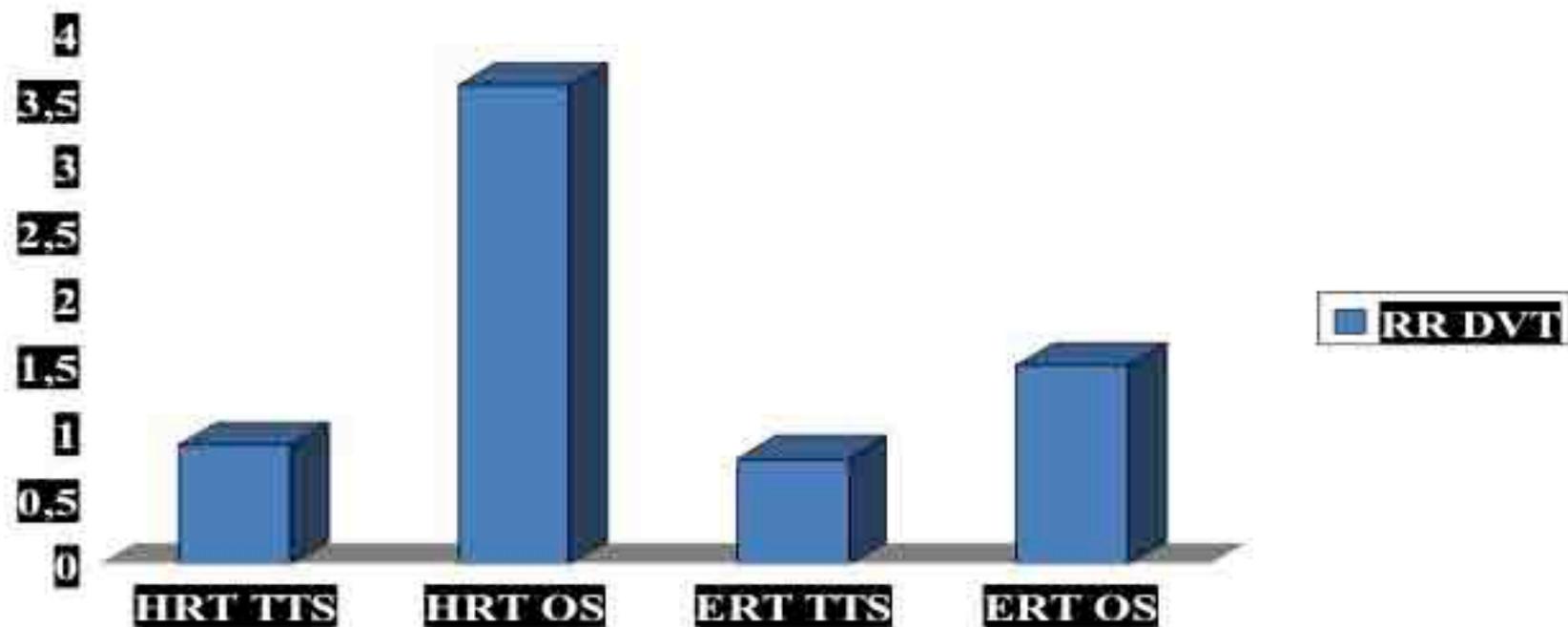


H Jick et al, *Lancet*, 348: 981, 1996



Roma, 9-12 novembre 2017

Terapia estrogenica, via di somministrazione e rischio di VTE



Scarabin, Lancet, 362: 428-432, 2003

TOS e Ca mammella



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Esistono differenze per quel che riguarda l'effetto di diverse terapie ormonali sul tessuto mammario ed sul rischio di ca mammario con ET, EPT, and CEE + bazedoxifene.
- Differenti tipi di estrogeni o progestinici, o differenti formulazioni/dosi, timing di inizio, durata della terapia e caratteristiche individuali della paziente possono influenzare l'effetto della TOS sulla mammella.
- WHI CEE da soli: riduzione non significativa del rischio di ca mammella dopo 7.2 anni di randomizzazione (- 7 casi di ca mammario invasivo/ 10.000 persone-anni)
- Riduzione statisticamente significativa del rischio di ca mammario con CEE in WHI se donne aderenti almeno 80% alla terapia (HR, 0.67; 95% CI, 0.47-0.97) e in donne senza uso precedente di TOS (HR, 0.65; 95% CI, 0.46-0.92) rispetto a uso precedente di TOS.

TOS e Ca mammella



Roma, 9-12 novembre 2017

- WHI, CEE-MPA in schema combinato continuo ha dato un aumento del rischio di ca mammario (un rischio assoluto “raro”), con 8 casi addizionali per 10,000 persone-anni di terapia (Manson J, et al. JAMA 2003).
- L'aumento del ca mammario nel WHI per CEE-MPA è stato trovato dopo 5.6 anni, significativo in statistica nominale (HR, 1.24; 95% CI, 1.01-1.53), ma non significativo in statistica dopo aggiustamento multiplo (Manson J, et al. JAMA 2003; Chlebowski RT, et al, JAMA 2010) per vari fattori di rischio

TOS e Ca mammella



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- WHI: in una analisi post hoc su sottogruppi, l'aumento di incidenza di ca mammario era limitato alle donne con uso precedente di TOS (HR, 1.85; 95% CI, 1.25-2.80), mentre in quelle senza uso precedente di TOS l'incidenza di ca mammario non era significativamente influenzata da CEE-MPA (HR, 1.16; 95% CI, 0.98-1.37) dopo 11 anni di follow-up (compreso il tempo medio di intervento di 5.6 anni)
- Il rischio attribuibile di ca mammario in donne (età media: 63 aa) trattate con CEE-MPA nel WHI è meno di 1 caso aggiuntivo diagnosticato per 1.000 utenti su base annuale

TOS e ca mammella



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Studi osservazionali europei con estradiolo + progesterone micronizzato o diidrogesterone non mostrano un aumento di ca mammario
- Tibolone non appare aumentare il rischio di ca mammario (end-point secondario, Studio LIFT) (Cummings S, et al NEJM 2008)
- In studi della durata fino a 2 anni la associazione CEE-Bazedoxifene (TSEC) non ha aumentato tensione/dolore, densità e ca a livello mammario vs placebo (Harvey JA, et al. Menopause 2013; Pinkerton JV, et al Obstet Gynecol 2013).



TOS e ca endometrio



- L'uso di un progestinico con l'estrogeno per almeno 12-14 giorni appare contrastare il rischio di ca endometriale connesso con l'uso di estrogeni da soli.
- 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 ca endometriale (Studio THEBES).



TOS e ca colon



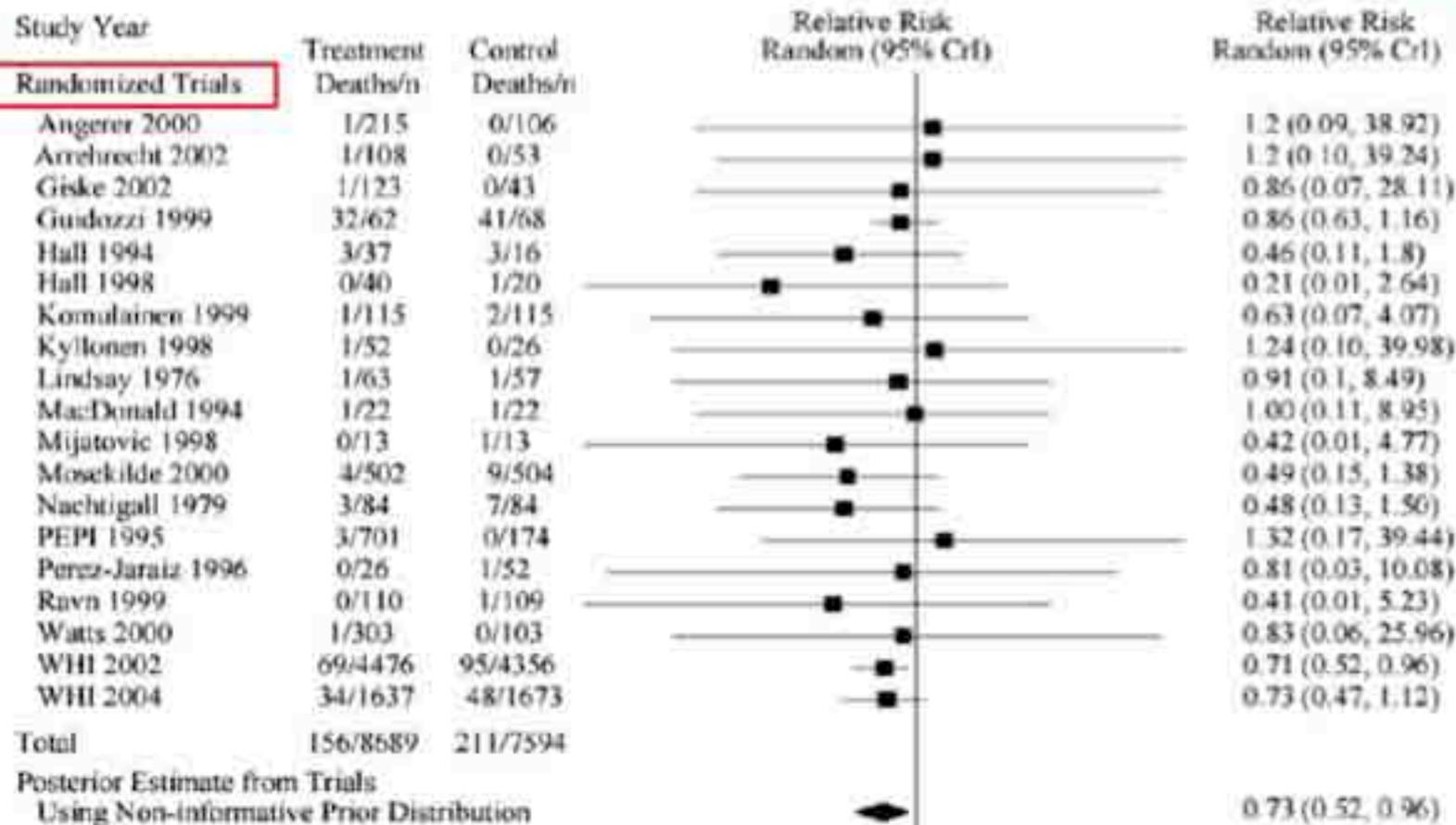
- L'effetto della TOS su ca colon è protettivo

(Linee guida SIGiTE-SIM 2013)

Metanalisi Bayesana su HRT e mortalità in PMW giovani (< 60 aa; media 55 aa; Salpeter S, et al. Am J Med 2009)



Roma, 9-12 nov





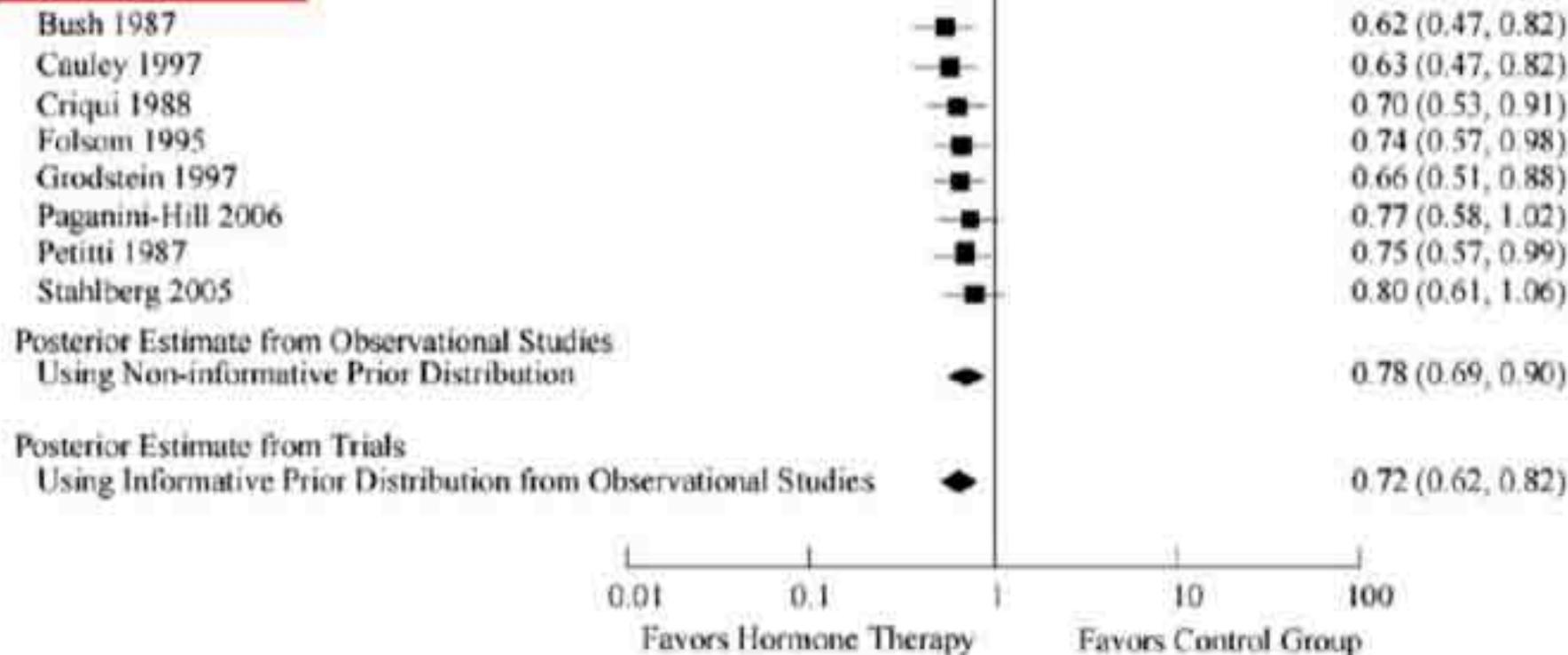
Metanalisi Bayesana su HRT e mortalità in PMW giovani (< 60 aa; media 55 aa; Salpeter S, et al. Am J Med 2009)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Observational Studies





Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Insufficienza ovarica precoce

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with AACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica

Roma, 9 - 12 novembre 2017

S. Ambrogio

Ginecologia Endocrinologica

Torino





Conflitti di interesse



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:



Insufficienza ovarica precoce



- Definizione di insufficienza ovarica precoce
- Quando sospettarla
- Quali esami richiedere e quando
- Conseguenze a lungo termine
- Gestione dell'insufficienza ovarica precoce
- Terapia: quando iniziarla e quale tipo



DEFINIZIONE



FALLIMENTO OVARICO
PRECOCE (POF)



DISFUNZIONE OVARICA PREMATURA (POD)
INSUFFICIENZA OVARICA PRECOCE (POI)

DA

danno **irreversibile** periferico (FSH > 40 IU/l)
a diversa età di insorgenza
ed eziopatogenesi

A

Funzione ovarica **intermittente**
Saltuariamente gravidanze spontanee
(in donne giovani)

TRIADE DIAGNOSTICA in donne con età ≤ 40 anni (ESHRE Guideline 2016):

- OLIGO/AMENORREA ≥ 4 MESI
- DEFICIT ORMONI SESSUALI
- FSH ≥ 25 UI/L su 2 campioni (ad almeno 1 mese di distanza)



Roma, 9-12 novembre 2017

Insufficienza ovarica precoce



ITALIAN CHAPTER



DEFINIZIONE

Danno periferico, intermittenza e imprevedibilità della funzionalità

Amenorrea primaria





Roma, 9-12 novembre 2017

Insufficienza ovarica precoce



ITALIAN CHAPTER



POI: FENOMENO IN CRESCITA?

1:1000 donne < 30 anni; 1:100 donne < 40 anni **MA la prevalenza è attualmente incerta**



verosimile stabilità
per alcune (S. Turner),
difficoltà diagnostica
per altre



CHT verosimile aumento
(incremento tumori)
RT verosimile riduzione
(miglioramento tecnica,
terapie alternative)



difficilmente stimabile
(incidenza aumentata o miglior
accuratezza diagnostica?)



da iniziare a considerare
(alimentazione materna,
prematurità e IUGR
come rischio POI)



solo aneddotiche?
Diagnosi di esclusione?



fumo, metalli, pesticidi,
solventi, materie plastiche
(stress ossidativo, meccanismi epigenetici)



Maggior richiesta al ginecologo, anche per preservazione fertilità

Sadrzadeh A et al, Maturitas 2017;
Yabre P et al, Environmental Health 2017;
Qin Y et al, Hum Reprod Update 2015



DIPENDE!!!

ANAMNESI ACCURATA



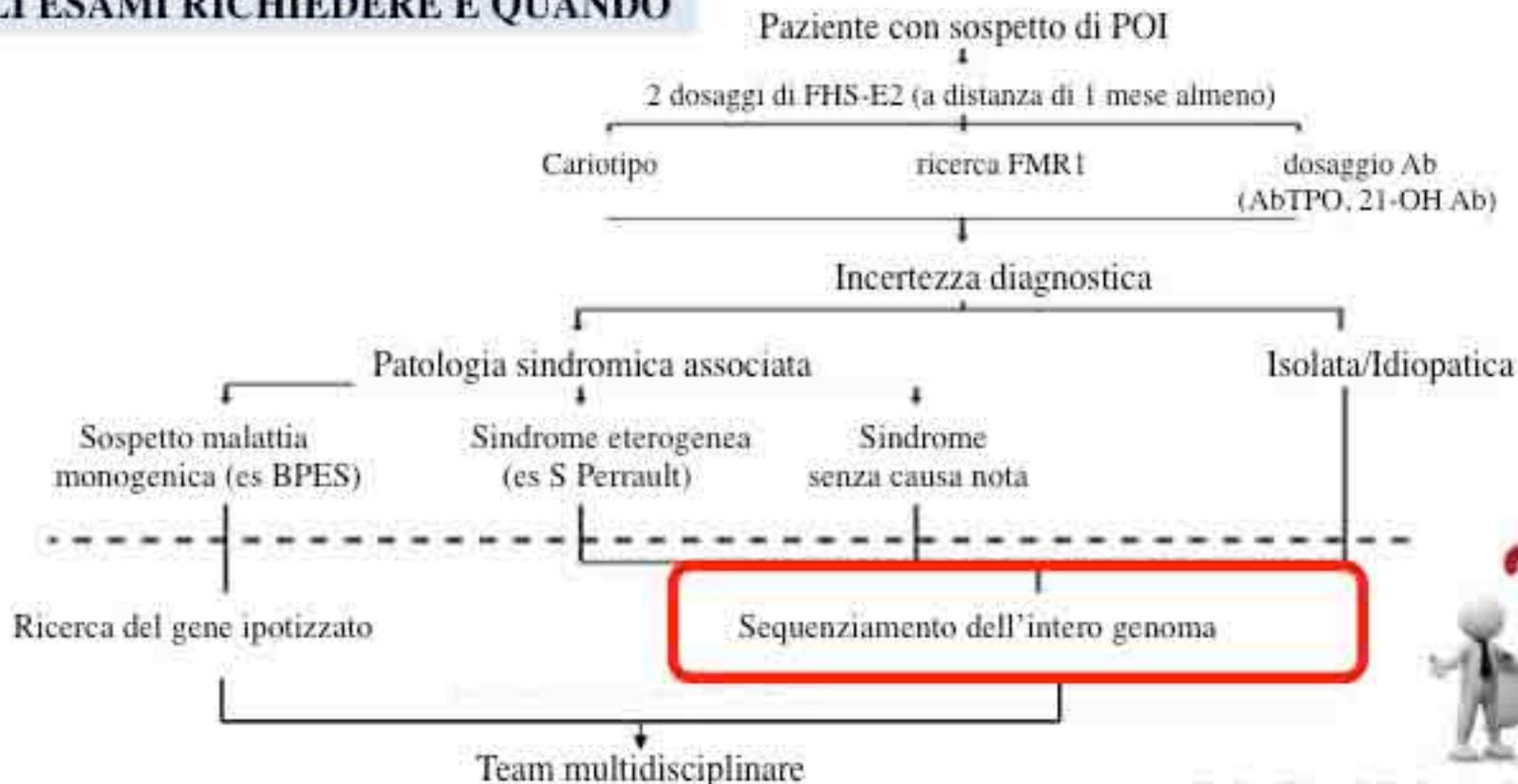
- APF: familiarità per malattie AI, familiarità per MP precoce
- APR: patologie pregresse (infezioni neonatali/infantili, tumori infantili, esposizione ambientale)
- APP: patologie in atto (patologie AI; diabete; malattie renali); variazioni ponderali, alterazione alvo
- AG: età al menarca, regolarità/irregolarità flussi, utilizzo EP, ricerca gravidanza senza esito
- EO: fenotipo, alterazioni mucocutanee, volume tiroide, defluvium capitis

Danno periferico e intermittenza della funzionalità



Insufficienza ovarica precoce

QUALI ESAMI RICHIEDERE E QUANDO





Roma, 9-12 novembre 2017

Insufficienza ovarica precoce



ITALIAN CHAPTER

QUALI ESAMI RICHIEDERE E QUANDO

DIFETTI
NUMERICI
E STRUTTURALI
DEL CR X

Gonadogenesi

FOXL2
POF1B
NOBOX
SOHLH1
LMNA

Divisione cellulare
Ricombinazione
Riparazione del DNA
Morte cellulare
Risposta allo stress
Supporto ormonale

STAG3
SYCE1
POF1B

FMRI
NANOS3

STAR
CYP17A1
CYP19A1
FSH-R

MCM8-MCM9
ATM
NBN
FANCA

Protezione da AIRE

DEPLEZIONE FOLLICOLARE:

- Deficit primario del pool oocitario
- Atresia follicolare accelerata

DISFUNZIONE FOLLICOLARE:

- Mutazione R dell'FSH
- Ooforite autoimmune
- Deficit enzimatico
- Altro

Supporto metabolico
Controllo stress ossidativo

CAAT
POLG
LARS2
mtDNA

STAR
CYP17A1
CYP19A1
FSH-R

IPOTALAMO
IPOFISI
OVAIO
(steroidogenesi)



NOBOX
SOHLH1
BMP15
FSH-R
NOG

Divinazione follicolare
Ciclo di sviluppo e maturazione
Follicolare



Tucker EJ et al, *Endocrine Rev* 2016, mod; Ebrahimi M e Ashbagh FA, *Iran J Reprod Med* Vol 2015; Qin Y et al, *Hum Reprod Update* 2015



Insufficienza ovarica precoce



QUALI ESAMI RICHIEDERE E QUANDO

Nguyen HH, Aust Fam Physician 2017 mod:

1. PRESENTAZIONE

donna < 40 anni
oligo/amenorrea ≥ 4 mesi

2. VALUTAZIONE CLINICA:

- Anamnesi (AF, APR, APP compreso stile di vita, farmaci in uso, A Gin)
- EO (Ht, kg, BMI, PAOS)
- valutazione GE e mammelle,
- valutazione rischio CV)

3. ESAMI INIZIALI:

- FSH-E2-TSH-βHCG
- Ecografia pelvica



- FSH-LH-E2-TSH-PRL-βHCG
- Ecografia pelvica

FSH ≥ 25-40 UI/l con 2° prelievo > 4-6 settimane

SI

POI confermata

NO

AMH ??

Valutare altre cause (PCOS, iperPRL, DCA, eccesso attività fisica)

COSTO: 0 €

35 € + 25 € (2 prelievi) + 33 € + ?

50 € + 25 € + 33 €



Roma, 9-12 novembre 2017

Insufficienza ovarica precoce



ITALIAN CHAPTER



QUALI ESAMI RICHIEDERE E QUANDO

4. INDAGARE LE CAUSE:
esposizione a CHT/RT
chirurgia pelvica

SI
NO

POI iatrogena

POI spontanea

S Turner:
altre anomalie cromosomiche

5. CARIOTIPO

5. FMRI

normale

Portatrice premutazione

5. CONSULENZA GENETICA
(ulteriori es specifici)

POI AI

6. SCREENING AI

- Ab anti-tiroide
- Ab anti-surrene
- Ab anti-cell parietali gastriche
- Screening celiachia

POI idiopatica

TEAM MULTI SPECIALISTICO



COSTO: 27 €/vi

25 € + 25 € + 8 € + 25 €

66 € + 66 € + 27 €



Insufficienza ovarica precoce



QUALI ESAMI RICHIEDERE E QUANDO

ULTERIORI ESAMI PER BENESSERE PSICO-FISICO:

7. DENSITOMETRIA OSSEA (ogni 2 anni)

- Valutazione apporto calcio e livelli 25OHVitD (età insorgenza POI)
- Valutazione dieta ed attività fisica adeguata

8. SUPPORTO PSICOLOGICO

9. Valutazione fattori rischio cardiovascolare:

PAOS
quadro lipidico

COSTO:

44 €

27 €/vis

5 €



Roma, 9-12 novembre 2017

Insufficienza ovarica precoce



ITALIAN CHAPTER



POI: CONSEGUENZE

DISTURBI A BREVE-MEDIO TERMINE

Disturbi neuro-vegetativi
(sintomatologia vasomotoria, insonnia)

Disturbi del tono dell'umore

Disturbi relazionali
(timidezza, ansietà sociale, scarsa energia)

Disturbi della della sfera sessuale
(sindrome genito-urinaria, dispareunia, calo libido)

Depressivi-Ansietà
(simile a patologie croniche, quale IMA, tumori, HIV)



12-14% POI ASINTOMATICHE



DISTURBI A LUNGO TERMINE

Obesità

Alterato q. lipidico (\uparrow TG \downarrow HDL)

Alterata funzione endotelio vasale

Malattie cardio-vascolari (RR 1.66-1.70 IMA)

Disfunzioni cognitive - Alzheimer

Osteopenia (26%) - Osteoporosi (8-14%)

Sviluppo patologie AI

Rischio tumorale secondario

Rischio aumentato di morte precoce



Roma, 9-12 novembre 2017

Insufficienza ovarica precoce



TERAPIA ORMONALE: QUANDO INIZIARLA E QUALE TIPO

NECESSITÀ PER CIASCUN SOGGETTO:

- CONTRACCEZIONE (4-10% di gravidanze spontanee)
- FUTURO DESIDERIO PROLE
- BENESSERE A LUNGO TERMINE

Intermittenza e imprevedibilità della funzionalità !

EZIOPATOGENESI POI:

EV. RISCHIO DI PATOLOGIA TUMORALE SECONDARIA (Mammella se HL-NHL)

- ↑ RISCHIO MALATTIE CARDIO-VASCOLARI IN PZ SOPRAVVISSUTI A NEOPLASIA
- ↑ RISCHIO TROMBO-EMBOLICO IN ALCUNE PAZIENTI

Personalizzazione della terapia!



Insufficienza ovarica precoce



TERAPIA ORMONALE: QUANDO INIZIARLA E QUALE TIPO

Valutare rischio/beneficio per ciascun soggetto:

- Età di insorgenza POI
- Funzione ovarica stabilmente compromessa PRIMA di iniziare trattamento
- Rischio di neoplasia secondaria
- Rischio di complicanze a lungo termine della POI
- Follow-up stretto della paziente
- Utilizzo di trattamento sostitutivo al minor dosaggio efficace e idealmente "neutro" dal punto di vista metabolico oncologico e cardio-vascolare



Estrogeni trans-dermici: assenza di effetto soppressivo di IGF-I (tipico degli estrogeni orali)
 effetto positivo sul quadro lipidico
 effetto positivo su markers dell'infiammazione e su PAOS
 netto miglioramento della funzione endoteliale vascolare

Progesterone naturale/ assenza di effetto negativo metabolico
 Didrogestosterone assenza di residuo androgenico

**COMMITTEE OPINION**

Number 689 • July 2017

Insufficienza ovarica precoce



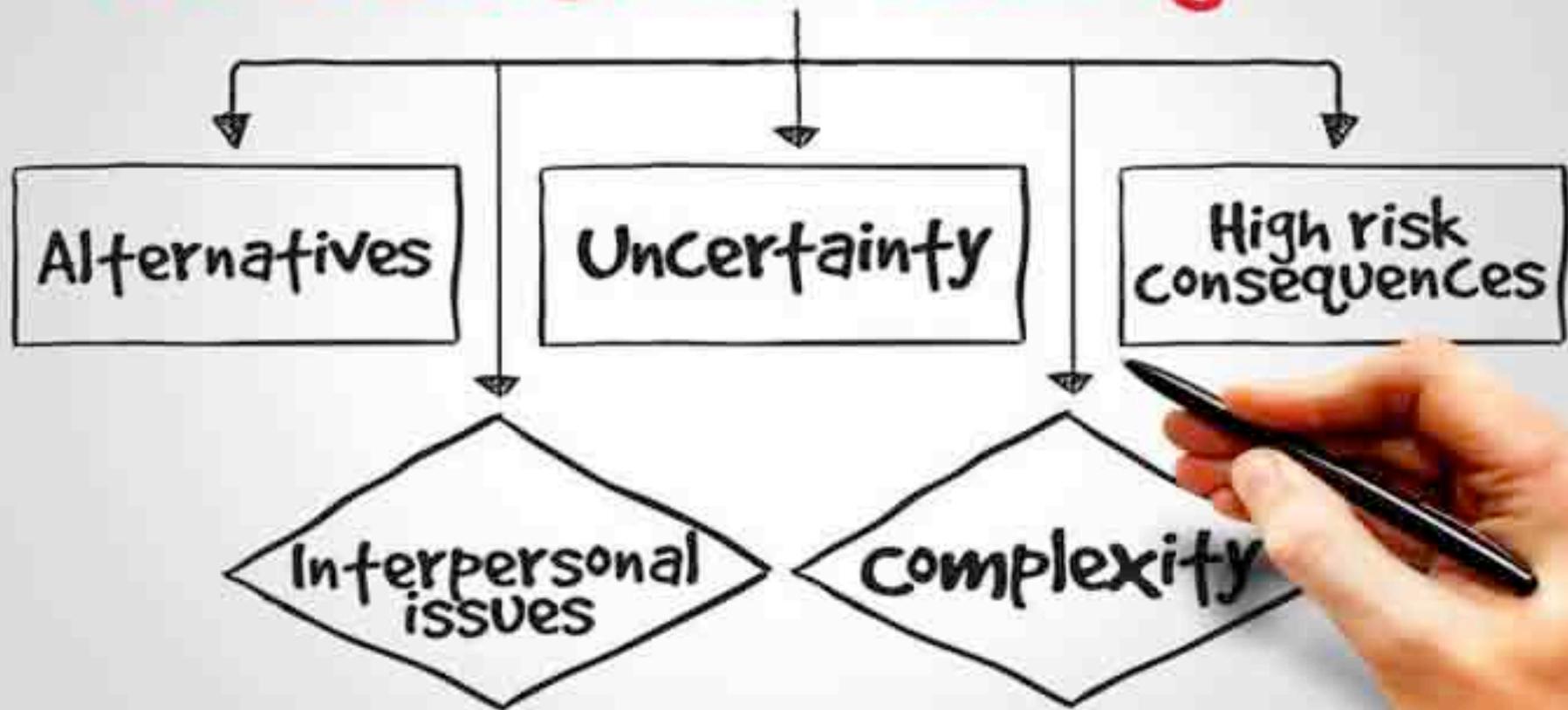
1. La POI è una condizione **patologica**
2. L'approccio alle conseguenze della POI sulla salute della donna deve valutato in maniera **diversa** rispetto a quelle di una MP naturale
3. La TOS nelle pazienti con POI è **un'efficace terapia** per le conseguenze a breve e lungo termine della POI
4. La TOS è **indicata** per prevenire OP, CVD e sindrome genito-urinaria e migliorare la qualità di vita
5. Il **primo intervento** per una paziente con POI e OP **dev'essere la TOS** e non i bisfosfonati
6. La TOS dev'essere somministrata a **dosaggi ormonali fisiologici**, ma non è raccomandato il monitoraggio dei livelli di E2
7. **TOS preferibile a EP** (da considerare in caso di necessità contraccettiva)
8. Nelle donne che desiderano contraccezione senza EP, meglio E2 TTS + IUD-LNG vs POP
9. La TOS dev'essere proseguita fino all'età fisiologica per la menopausa

Table 1. Bioequivalent Hormonal Dosages for Hormone Therapy for Primary Ovarian Insufficiency*

Estrogen	Progestogen	
	Continuous	Sequential
1–2 mg micronized 17 β -estradiol (oral)	2.5–8 mg medroxyprogesterone acetate daily (oral)	10 mg medroxyprogesterone acetate daily (oral) for 12 days each month
100 micrograms 17 β -estradiol (transdermal)	100 mg micronized progesterone daily (oral)	200 mg micronized progesterone one daily (oral) for 12 days each month
0.625–1.25 mg conjugated equine estrogen (oral)		

*Select one of the estrogen options to be combined with one of the progestogen options.

TOS Decision Making



Decision-Making per la TOS in menopausa

Dubbi ed Incertezze



- **Che fare nella donna obesa?**
 - **Che fare nella donna ipertesa?**
- **Che fare nella donna con dislipidemia?**
- **Che fare nella donna diabetica?**

Risponde Vincenzo Toscano

Che fare nella donna obesa?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Recommendations and key messages

- 
- Oral estrogen therapy is contraindicated in women with personal history of VTE. [A]
 - Transdermal estrogen therapy should be the first choice in obese women suffering from climacteric symptoms. [B]
 - The risk of venous thrombosis increases with age and in the presence of other risk factors, including congenital or acquired thrombophilic disorders. [C]
 - A careful assessment of personal and family history of VTE is essential before prescribing hormone therapy. [C]
 - The risk of venous thromboembolic events increases with oral MHT but the absolute risk is rare below age 60 years. [C]
 - Observational studies point to a lower risk with low-dose transdermal therapy associated with progesterone, underlined by a strong biological plausibility. [C]
 - Some progestogens, e.g. MPA, norepregnane derivatives and continuous combined regimens,

2016 IMS Recommendation



Che fare nella donna diabetica?



Table 3. Diabetes and menopause: recommendations for use of menopausal hormone therapy (MHT)

Organization, year ^a	Treatment of symptoms of menopausal women with diabetes	Prevention of diabetes in healthy postmenopausal women
UK National Institute for Health Care Excellence, 2016 ²³	<ul style="list-style-type: none"> Issue that women with T2DM and all health-care professionals involved in their care are aware that MHT is generally not associated with an adverse effect on blood glucose control Consider MHT for menopausal symptoms in women with T2DM after taking co-morbidities into account and seeking specialist advice if needed 	<ul style="list-style-type: none"> Explain to women that taking MHT (either orally or transdermally) is not associated with an increased risk of developing T2DM MHT is not currently recommended as a treatment to prevent or treat DM and should not replace other strategies to improve glucose tolerance: diet, exercise, and medication
American Diabetes Association, 2014 ²⁴ , 2016 ²⁵ International Menopause Society, 2016 ²⁶ The Endocrine Society, 2015 ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> Not addressed Not addressed Evidence inadequate to make firm recommendation – individualized approach Low threshold for non-hormonal therapies, particularly if concurrent cardiovascular disease present Some women with diabetes, after CVD risk evaluation, may be candidates for MHT, preferably with transdermal estrogen and micronized progesterone or another less metabolically active progestogen 	<ul style="list-style-type: none"> Not addressed Not addressed Defer to 2013 USPSTF recommendation against MHT use for prevention of diabetes
The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2014 ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> Health-care providers may prescribe MHT to women with diabetes for the relief of menopausal symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> Inadequate evidence to recommend MHT solely to prevent or ameliorate diabetes
American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014 ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> Not addressed 	<ul style="list-style-type: none"> Not addressed
US Preventive Forces Task Force, 2013 ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> Not addressed 	<ul style="list-style-type: none"> Insufficient evidence to determine the effect of MHT on development of T2DM Recommends against MHT use for prevention of chronic conditions in postmenopausal women Inadequate evidence to recommend MHT for the sole or primary indication of the prevention of T2DM
North American Menopause Society, 2012 ³¹	<ul style="list-style-type: none"> Not addressed 	

UK, United Kingdom; T2DM, type 2 diabetes mellitus; DM, diabetes mellitus; USPSTF, United States Preventive Services Task Force; CVD, cardiovascular disease



Cutaneous and transdermal estradiol. Cutaneous and transdermal estradiol, administered via percutaneous gels, sprays, emulsions, or transdermal patches, have a similar efficacy as oral ET in reducing climacteric symptoms and are easily tailored to the individual (164, 165). The primary advantage of transdermal ET is to alleviate the first-pass hepatic metabolic effect (166) of oral estrogens resulting in a procoagulant effect and increases in SHBG, thyroid-binding globulin, cortisol-binding globulin (167, 168), triglycerides, and markers of inflammation such as C-reactive protein (167, 169).

Transdermal therapies, at low doses, are preferable for women with a VTE risk, as evidenced by a recent meta-analysis commissioned for these guidelines (4), and they may also be preferable in patients with hypertension, hypertriglyceridemia, obesity, MetS, diabetes, or a history of gallbladder disease. Clinicians should keep in mind that there are no existing head-to-head RCTs with clinical outcomes that compare transdermal with oral therapies.



3.1d For women with moderate risk of CVD, we suggest transdermal estradiol as first-line treatment, alone for women without a uterus or combined with micronized progesterone (or another progestogen that does not adversely modify metabolic parameters) for women with a uterus because these preparations have less untoward effect on blood pressure, triglycerides, and carbohydrate metabolism. (2)⊕⊕○○)

Metabolic syndrome. The metabolic syndrome (MetS) is associated with higher risk of cardiovascular events and breast and colon cancers (146). In a nested case-control study in the WHI, women with MetS at baseline were twice as likely to have CHD events while taking oral MHT as with placebo (147). In contrast, women without MetS had no increase in CHD risk on MHT. Transdermal estradiol with micronized progesterone might have less deleterious metabolic effects than oral therapies, but there are no RCTs that have evaluated the safety of these preparations in women with MetS.

Che fare nella donna dislipidemica?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Safety considerations

Contraindications for HT include unexplained vaginal bleeding, severe active liver disease, prior estrogen-sensitive breast or endometrial cancer, coronary heart disease (CHD), stroke, dementia, personal history or inherited high risk of thromboembolic disease, porphyria cutanea tarda, or **hypertriglyceridemia**, with concern that endometriosis might reactivate, migraine headaches may worsen, or leiomyomas may grow.

Che fare nella donna ipertesa?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

lead to weight gain and make the blood pressure more reactive to salt in the diet, contributing to the pressure changes seen after menopause.²¹ The blood pressure should be assessed in women at all appropriate visits in order to screen for hypertension, assess cardiovascular risk, and monitor antihypertensive treatment if applicable. Reversible risks for hypertension include obesity, poor dietary habits, high sodium intake, sedentary lifestyle, and high alcohol consumption. Close attention to these factors should occur when menopausal and postmenopausal women are being assessed. If the systolic pressure is ≥ 140 mmHg or the diastolic pressure is ≥ 90 mmHg,

Oral versus transdermal therapy

Oral and transdermal HT are each first-line options for systemic therapy, but transdermal therapy is more expensive. On the basis of current evidence, the following groups of women requiring HT should preferentially be offered transdermal therapy²²

1. women at high risk for VTE,
2. women with malabsorption,
3. women with spontaneous or estrogen-induced hypertinglucosidemia, and
4. and obese women with metabolic syndrome.

In each of these groups, there is evidence for adverse effects of oral ET.²³ In addition, there is evidence suggesting an advantage in using transdermal rather than oral ET in women who smoke,²⁴ women who have hypertension,²⁵ and women with sexual dysfunction.²⁶

Che fare nella donna obesa?



ITALIAN CHAPTER



- Le donne obese hanno una maggiore incidenza di sintomi vasomotori → la perdita di peso riduce la frequenza delle vampate.
- In presenza di donne obese con importanti disturbi della menopausa, le controindicazioni (es. storia di malattia cardio-vascolare, ictus, trombo-embolismo venoso o carcinoma della mammella) devono essere attentamente escluse prima di considerare la terapia ormonale (HT).
- Preferire la via di somministrazione non orale, perché associata a minor rischio trombotico nelle donne obese.
- In considerazione dell'aumentato rischio di cancro endometriale, è necessario associare un progestinico (almeno 12 giorni al mese) nelle donne con utero; utile monitoraggio endometriale.



Roma, 9-12 novembre 2017

Decision-Making per la TOS in menopausa

Dubbi ed Incertezze



- **Che fare nella donna con
pregresso tumore mammario
o familiarità per tumore
mammario?**
- **Le eventuali terapie
alternative?**

Risponde Paola Bianchi



- Limitati studi osservazionali suggeriscono che la TOS non aumenti ulteriormente il rischio di carcinoma mammario in donne con storia familiare positiva o con pregressa ovariectomia profilattica per mutazioni BRCA 1 o 2.
- L'uso della TOS è controindicata nelle donne con pregresso carcinoma mammario. Tuttavia, l'uso di una terapia estrogenica locale, secondo le linee guida, potrebbe essere presa in considerazione dopo il fallimento delle terapie locali non ormonali e dopo consulto con l'oncologo curante.



Progresso cancro della mammella



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors

Richard L. Santen,¹ Cynthia A. Stricker,² Susan W. Davis,² Karen M. Finkert,⁴ Anne Gamble,³ and Mary Ann Lunardon¹

J Clin Endocrinol Metab 102: 3647–3661, 2017

To address the “wellness bias,” three RCTs compared MHT to placebo in breast cancer survivors (63–66). Two of the trials [Hormonal Replacement After Breast Cancer—Is it Safe? (HABITS) and Stockholm] compared estrogen with or without a progestogen and were conducted in Stockholm. The trials differed with respect to the progestogen used, primarily norethisterone in HABITS Trial and medroxyprogesterone acetate in the Stockholm Trial. The HABITS Trial with 898 women, reported an

Lifestyle optimization may improve estrogen-deficiency symptoms, improve quality of life, and possibly improve prognosis. Smoking cessation, losing weight (if indicated), limiting or avoiding alcohol, maintaining adequate levels of vitamin D and calcium, eating a healthy diet, and participating in regular physical activity are suggested for all women with prior breast cancer. Nonpharmacologic therapies for VMS such as cognitive behavioral therapy, hypnosis, and acupuncture may be helpful as may vaginal lubricants and moisturizers. For





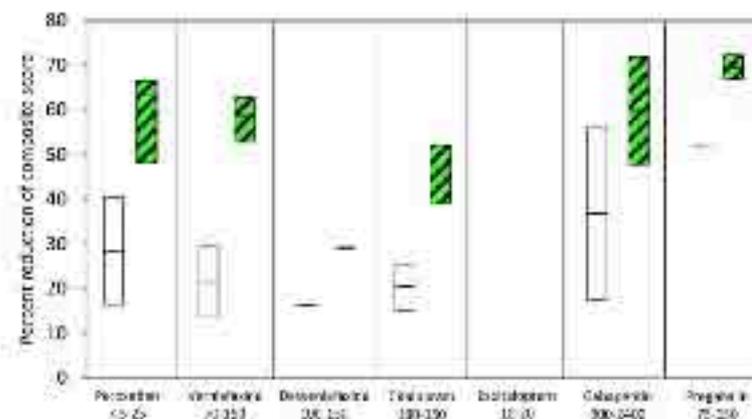
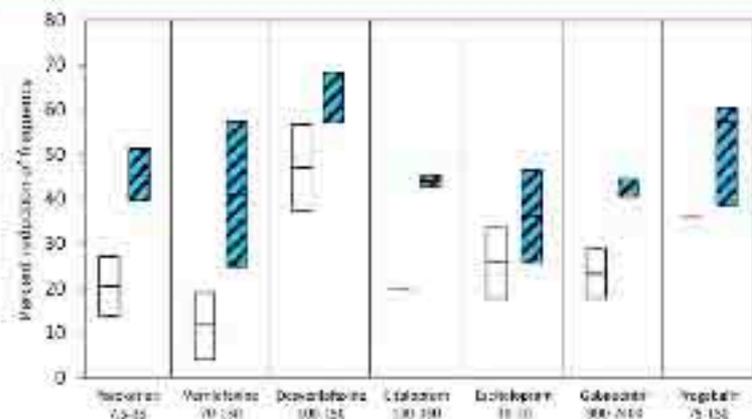
SSRI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- L'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) ha effetto positivo sulla sintomatologia vasomotoria, ma tali farmaci sono controindicati nelle pazienti che assumono tamoxifene per la prevenzione della recidiva del carcinoma mammario.
- Si dovrebbe evitare l'uso di paroxetina e fluoxetina. Questi SSRI potrebbero ridurre l'efficacia del tamoxifene (potenti inibitori del CYP2D6).
- In alternativa, si potrebbe ricorrere a venlafaxina, citalopram, gabapentin e pregabalin.



Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors

Ronald J. Santen,¹ Cynthia A. Stuenkel,² Susan R. Davis,³ JoAnn V. Pinkerton,⁴ Anne Gompel,⁵ and Mary Ann Lumsden⁶

J Clin Endocrinol Metab, October 2017, 102(10):3647-3661

Barre bianche, placebo
Barre colorate, terapia

Faubion SS, Loprinzi CL, Roddy KJ. Management of hormone deprivation symptoms after cancer. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(8):1133-1146.

Leon-Jette RA, Maruthia N, Loprinzi CL. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev.* 2017;52:83-90.

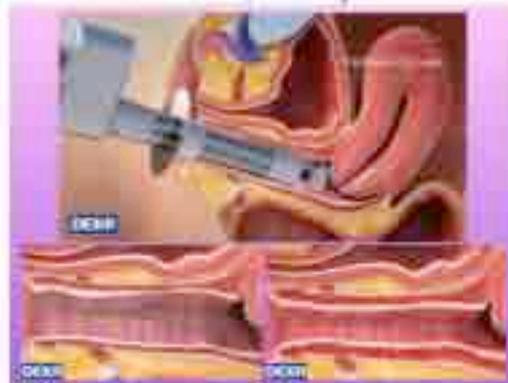


Laser



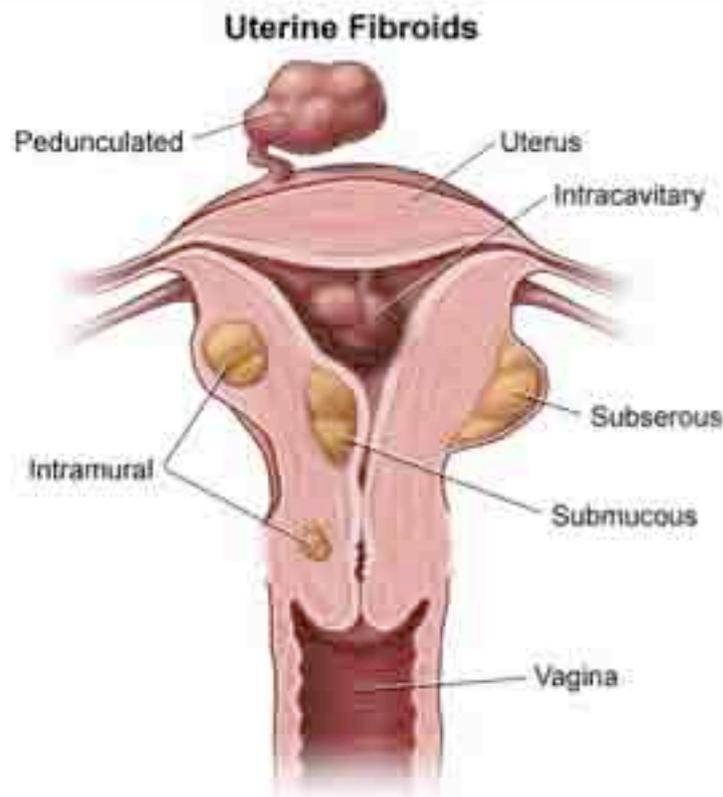
- ✓ Indicato nel pregresso carcinoma mammario.
- ✓ Controindicato nel pregresso k portio e vagina.

MonnaLisa Touch™



Decision-Making per la TOS in menopausa

Dubbi ed Incertezze

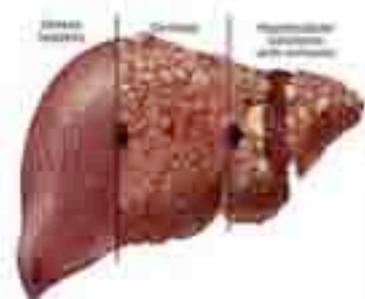
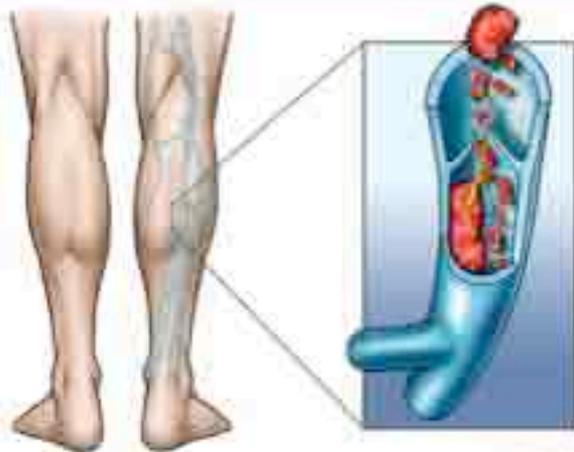


- **Che fare nella donna con anamnesi oncologica (diversa da quella mammaria)?**
- **Che fare nella donna con fibromi uterini?**
- **I progestinici sono necessari quando le donne usano gli estrogeni per via topica?**

Risponde Stefano Lello

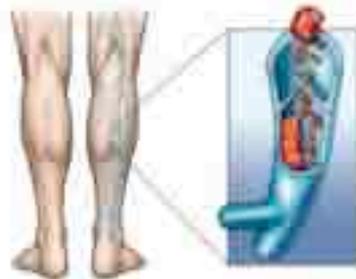
Decision-Making per la TOS in menopausa

Dubbi ed Incertezze



- Che fare nella donna con trombofilia nota o pregressa patologia trombo-embolica?
- Che fare nella donna con epatopatia?
- Che fare nella donna che fuma?

Risponde Simona Ambroggio



Il rischio trombotico è
differente a seconda dei
preparati e della **via di
somministrazione**

Le donne con fattori di rischio trombotico
ereditari o acquisiti o storia di complicanze
vascolari dovrebbero utilizzare
HRT trans-dermica E NON ORALE

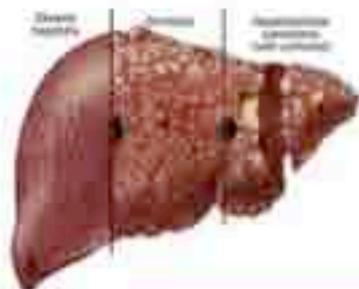
Modificazione dei parametri della coagulazione a seconda
della via di somministrazione della terapia sostitutiva

Parametro	HRT per os	HRT transdermica
D-dimero	↑	↔
Prot S coagul	↓	↔
Prot C coagul	↓	↔
AT III	↓	↔
APC ratio	↓	↔
Fattore VII	↑	↔
Produzione trombina	↑	↔

Le donne con mutazione fattore V Leiden o mutazione fattore II hanno un rischio elevato di TEV
(OR 3.4 e 4.8 rispettivamente). Questo rischio è quadruplicato da HRT per os, mentre resta
invariato con E2 TTS + progesterone naturale



Insufficienza ovarica precoce



DIPENDE !

Età

Patologia

Rischio/beneficio

Tipo di preparato e via di somministrazione

**Epatopatia sindrome-correlata
(S. Turner)**

Epatopatia da sovraccarico marziale (Thalassemia major)

Steatosi epatica

Fibrosi HCV-correlata

Iperplasia focale semplice

Fegato policistico

In casi dubbi, o con pluri-patologia è necessario un approccio multidisciplinare



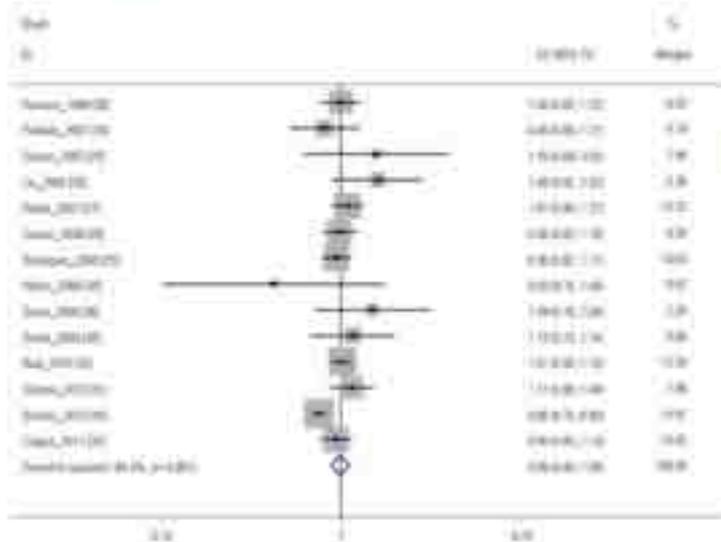
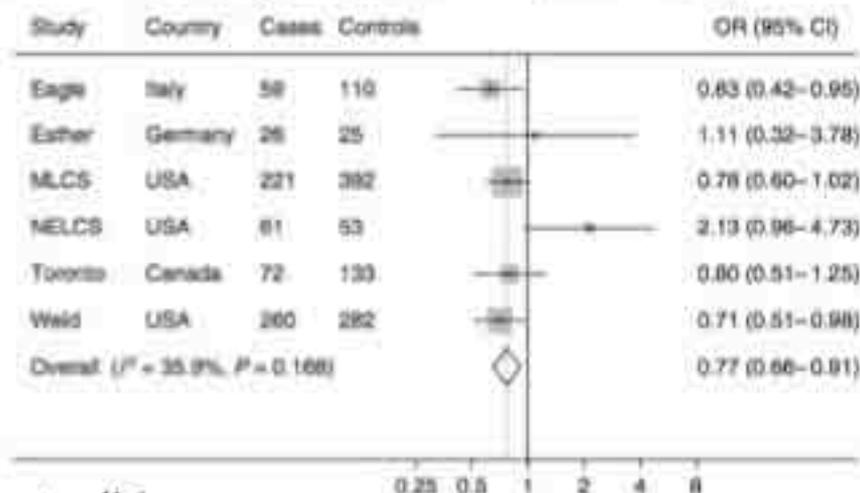
Insufficienza ovarica precoce



Sebbene alcuni studi caso-controllo sembrano dimostrare un ruolo protettivo di HRT vs tumore del polmone soprattutto vs adenoca (OR 0.79, CI 0.66-0.95) e ca a piccole cellule (OR 0.37, CI 0.19-0.71)



Rischio ca polmone ed HRT (Odds Ratios)



Una recente metanalisi non evidenzia alcun effetto di HRT vs tumore del polmone

Pertanto, considerati anche gli effetti dannosi CV del fumo, è prudente raccomandare alle donne che iniziano HRT di **SMETTERE DI FUMARE**



Roma, 9-12 novembre 2017

Discussione in plenaria



ITALIAN CHAPTER





Roma, 9-12 novembre 2017

Take home messages



ITALIAN CHAPTER



A. Paoletta

**Endocrinologia
Cittadella - Padova**

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
Cittadella



Take home messages



- La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) rappresenta **il trattamento più efficace** per ridurre i sintomi della menopausa, dai sintomi vasomotori alla sindrome genito-urinaria a quelli umorali.
- **I benefici** superano i rischi se la terapia viene intrapresa prima dei 60 anni e a meno di 10 dall'inizio della menopausa, dopo avere escluso la presenza di controindicazioni.
- **La TOS deve essere personalizzata** in funzione delle caratteristiche individuali della donna, della storia personale e familiare, dei risultati di esami clinici strumentali eventuali, delle preferenze e delle aspettative, oltre che della sintomatologia prevalente.



Take home messages



- Prima di intraprendere un percorso terapeutico farmacologico, è consigliabile farlo precedere da interventi di **“counseling”** spiegando i vantaggi e gli eventuali svantaggi della terapia e condividendo il tipo di farmaco da utilizzare, il dosaggio e la via di somministrazione.
- **La modifica dello stile di vita** è essenziale: evitare il fumo, praticare regolare attività fisica, evitare il consumo di alcool, evitare i cibi piccanti, ridurre lo stress, ridurre il sovrappeso è consigliabile in tutte le donne in menopausa.



Take home messages



- **Non esiste un dosaggio o una terapia ideale** adatta per tutte le donne a qualsiasi età. Ogni combinazione può avere caratteristiche peculiari che possono essere opportunamente utilizzate. I farmaci oggi a nostra disposizione consentono di personalizzare la terapia, modificando il dosaggio, la scelta del progestinico e la via di somministrazione in base alle caratteristiche, agli obiettivi che si vogliono raggiungere ed alle preferenze di ogni singola donna, per garantire efficacia e sicurezza.
- **La dose da impiegare è la minima efficace**, iniziando con dosi basse per poi eventualmente modificarle in funzione della risposta clinica della paziente e della possibile comparsa di effetti collaterali da sovradosaggio



Take home messages



- Per quanto riguarda **il tempo di utilizzo della TOS**, non vi è alcuna indicazione a porre tassative limitazioni alla durata di utilizzo. La decisione di continuare la terapia o di sospenderla dipende dalle condizioni individuali della donna e dagli obiettivi clinici che si vogliono raggiungere. Possiamo quindi affermare che in assenza di controindicazioni, la TOS si potrà utilizzare fintanto che la donna ne trarrà benefici e soprattutto se questi supereranno i rischi.
- Per le donne che non possono o non vogliono usare la TOS, dovrebbero essere attuati prima i cambiamenti dello stile di vita. **Le terapie alternative** rappresentano una possibile opzione ma i dati di efficacia sulla maggior parte di esse sono piuttosto limitati dalla mancanza di studi clinici controllati con placebo.



Take home messages



La TOS nelle pazienti con POI è un'efficace terapia per le conseguenze a breve e lungo termine.

È indicata per prevenire OP, CVD e sindrome genito-urinaria e migliorare la qualità di vita.

Deve essere proseguita fino all'età fisiologica per la menopausa ed eventualmente prolungata.



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



*Sono una pianta da ombra
non più da frutto!*





“Una giovane donna è un regalo della natura, una donna non più giovane è un’opera d’arte”



THE

END