

# **Il Management Diagnostico e Terapeutico Della Donna In Menopausa Nella Pratica Clinica**



## *La Terapia Farmacologica: A Chi e Fino a Quando?*

**Agostino Paoletta**

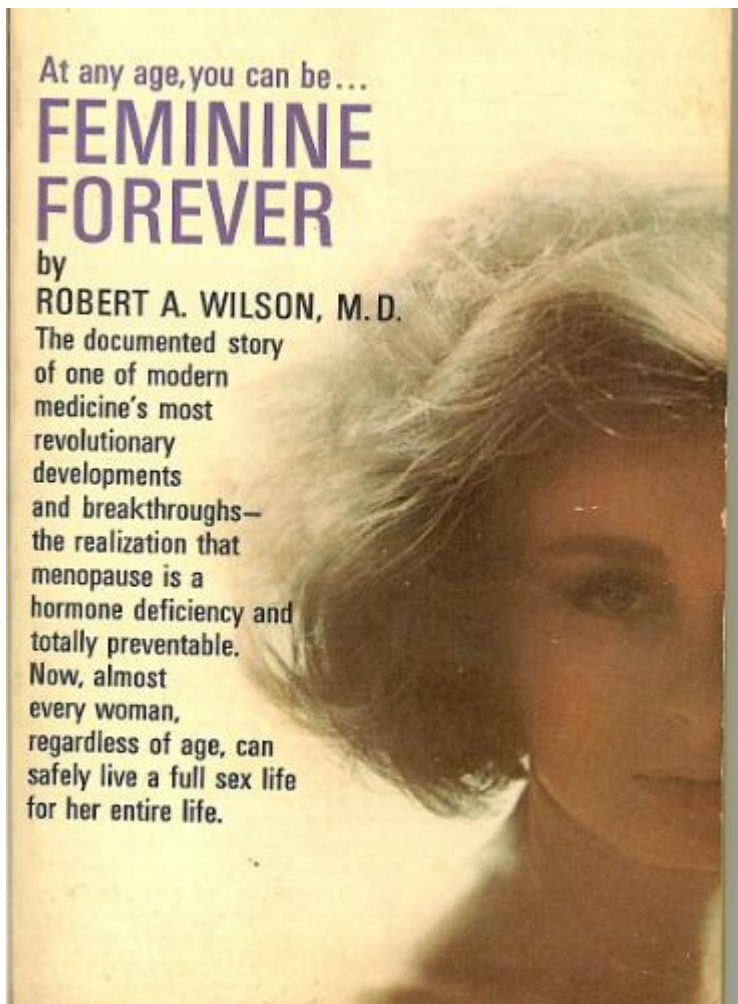
**Endocrinologia  
ULSS 15 - Alta Padovana  
Cittadella (PD)**

# **Conflitti di interesse**

---

**Dichiaro di non avere nessun conflitto di interesse**

## Anni sessanta: un best seller da New York



20.000 copie in soli 7 mesi

## Terapia Ormonale Sostitutiva

*"Le donne che useranno gli estrogeni, invece di essere condannate ad assistere alla morte della propria femminilità, rimarranno fisicamente ed emotivamente femmine per tutto il tempo in cui vivranno"*

Wilson RA. Feminine forever. New York (NY): M. Evans;1966.

REVIEW

# Hormone Therapy To Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women

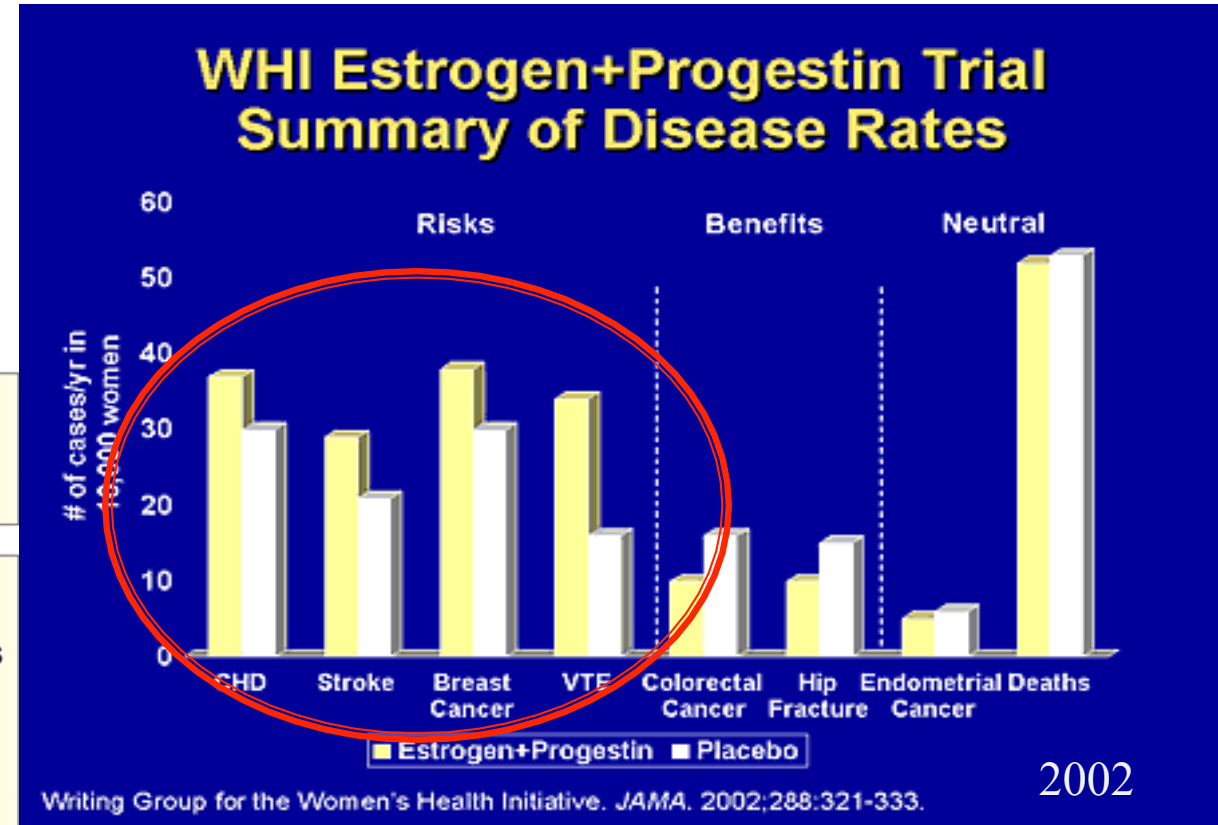
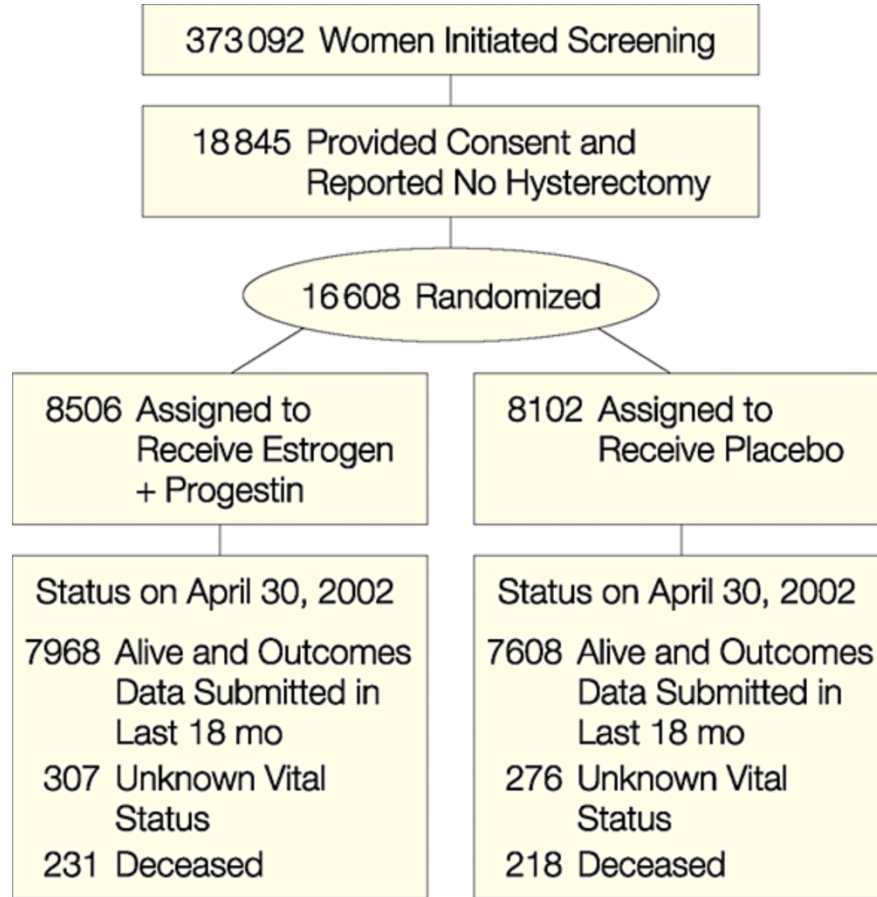
Deborah Grady, MD, MPH; Susan M. Rubin, MPH; Diana B. Petitti, MD, MPH; Cary S. Fox, MS; Dennis Black, PhD; Bruce Ettinger, MD; Virginia L. Ernster, PhD; and Steven R. Cummings, MD



*Annals of Internal Medicine.* 1992;117:1016-1037.

# Women's Health Initiative (WHI)

## Women 50-79 yr

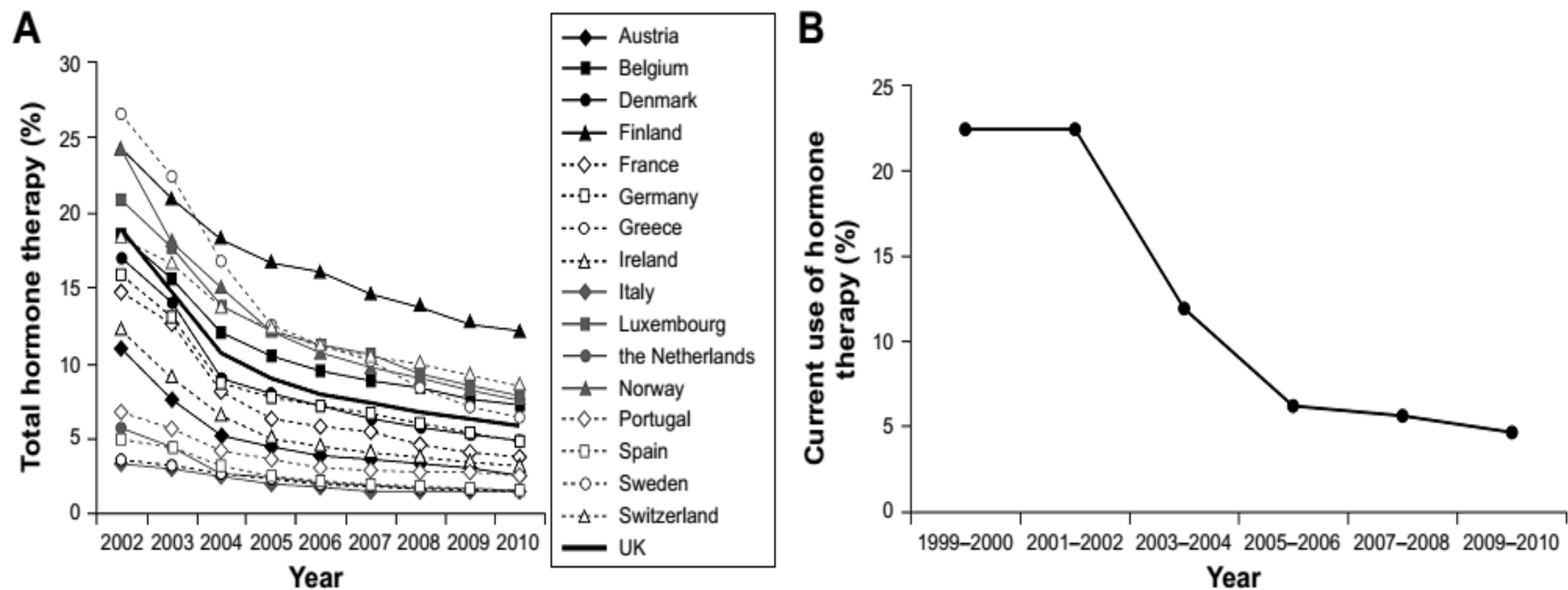


Preferisco resistere!

Ho paura degli ormoni!

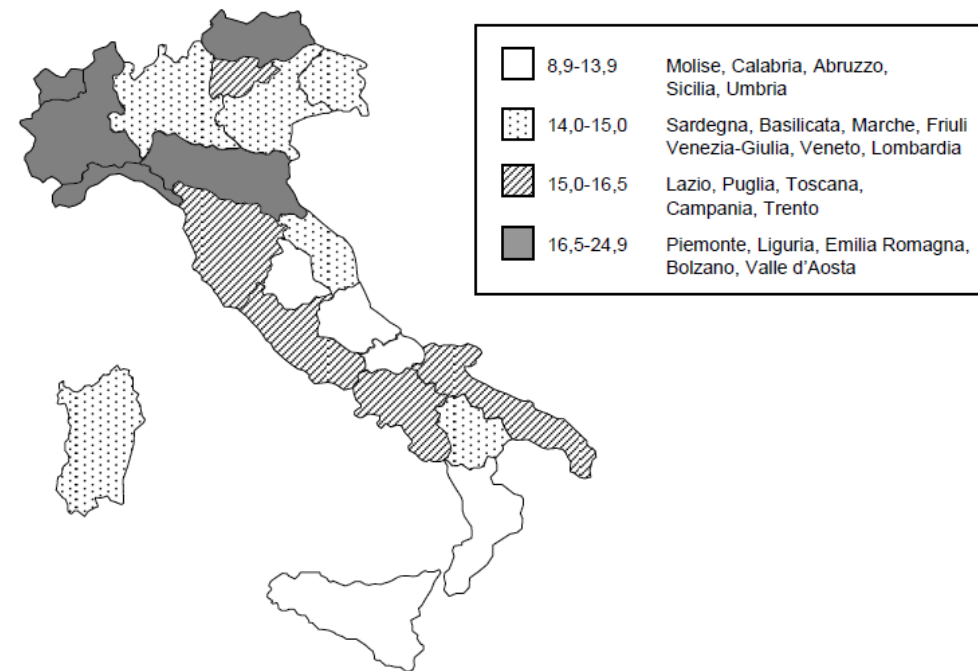
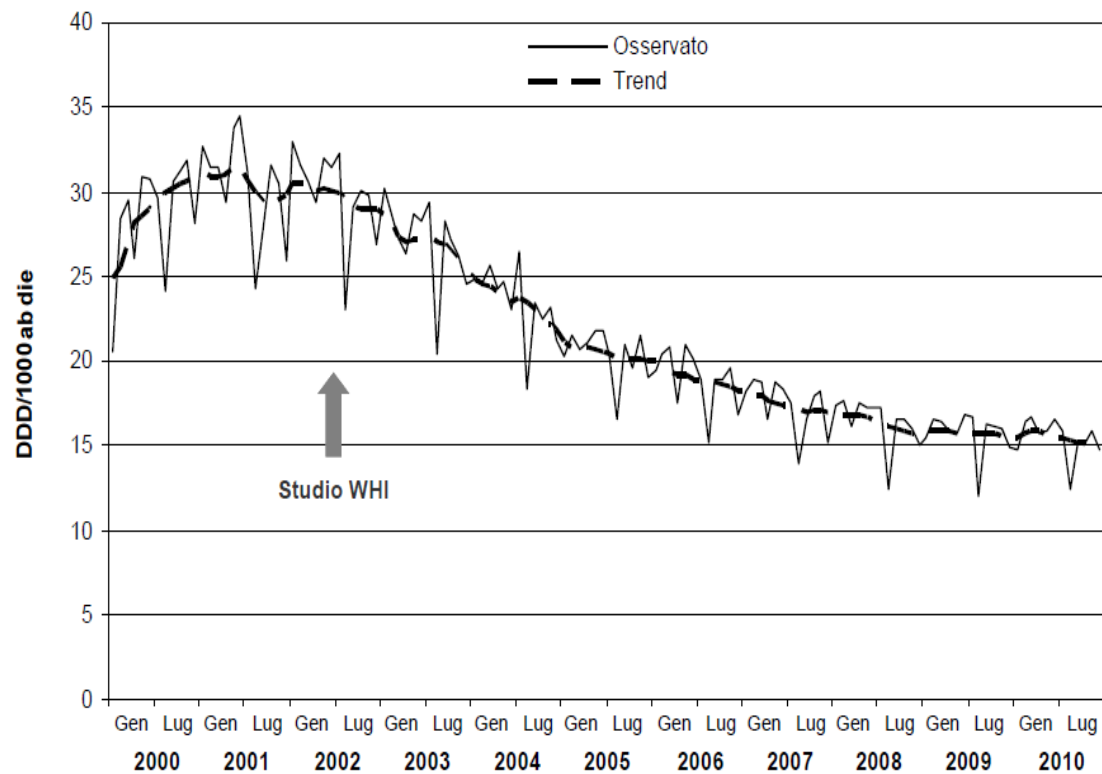
Paura di prescrivere





**Figure I** Changes in estimated proportion of women aged 45–69 years using menopausal hormone therapy in 17 European countries from 2002 to 2010 (**A**). Changes in estimated proportion of women aged  $\geq 40$  years reporting current use of oral postmenopausal hormones from 1999 to 2010 in the USA (**B**).

**Notes:** (**A**) Reprinted from *Maturitas*, 2014;79(3), Ameye L, Antoine C, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S, Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade, Pages 287–291,<sup>26</sup> Copyright ©2014, with permission from Elsevier. (**B**) Data from Sprague et al.<sup>27</sup>



Rapporti ISTISAN 12/27

**Tabella 4. Principali indicatori di prescrizione dei farmaci TO nelle ASL partecipanti allo studio**

Indicatore di prescrizione	2006	2010
Numero di utilizzatrici	25.442	19.378
DDD 1000 ab die	30,6	21,0
Prevalenza (%)	5,9	4,2
Età media (anni)	54	53



**La TOS rappresenta  
il trattamento più efficace per ridurre  
i sintomi della menopausa**

**I benefici superano i rischi se  
la terapia viene intrapresa prima dei 60 anni e  
meno di 10 dall'inizio della menopausa**

**Quali donne trattare?**

# Disturbi della Menopausa



Ovaio che funziona  
ancora un po'  
**Disturbi assenti**



40% dei casi  
**Disturbi moderati**

**30%** di casi il blocco totale  
dell'attività ovarica provoca  
**Disturbi pesantissimi**





**20 o più vampate al dì**

**Sonno molto disturbato**

**Tachicardia e sudorazione notturna**

**Dolori articolari**

**Scarso Desiderio sessuale**

**Percezione di non efficienza**



**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.**



- **Dieta equilibrata:** scegliere un'alimentazione povera di grassi saturi e zuccheri semplici, preferendo frutta e verdura, cereali e legumi, pesce, carne bianca, latte e formaggi freschi; se esistono intolleranze ai latticini, integrare la dieta con 1000-1500 mg di calcio al dì, più vitamina D

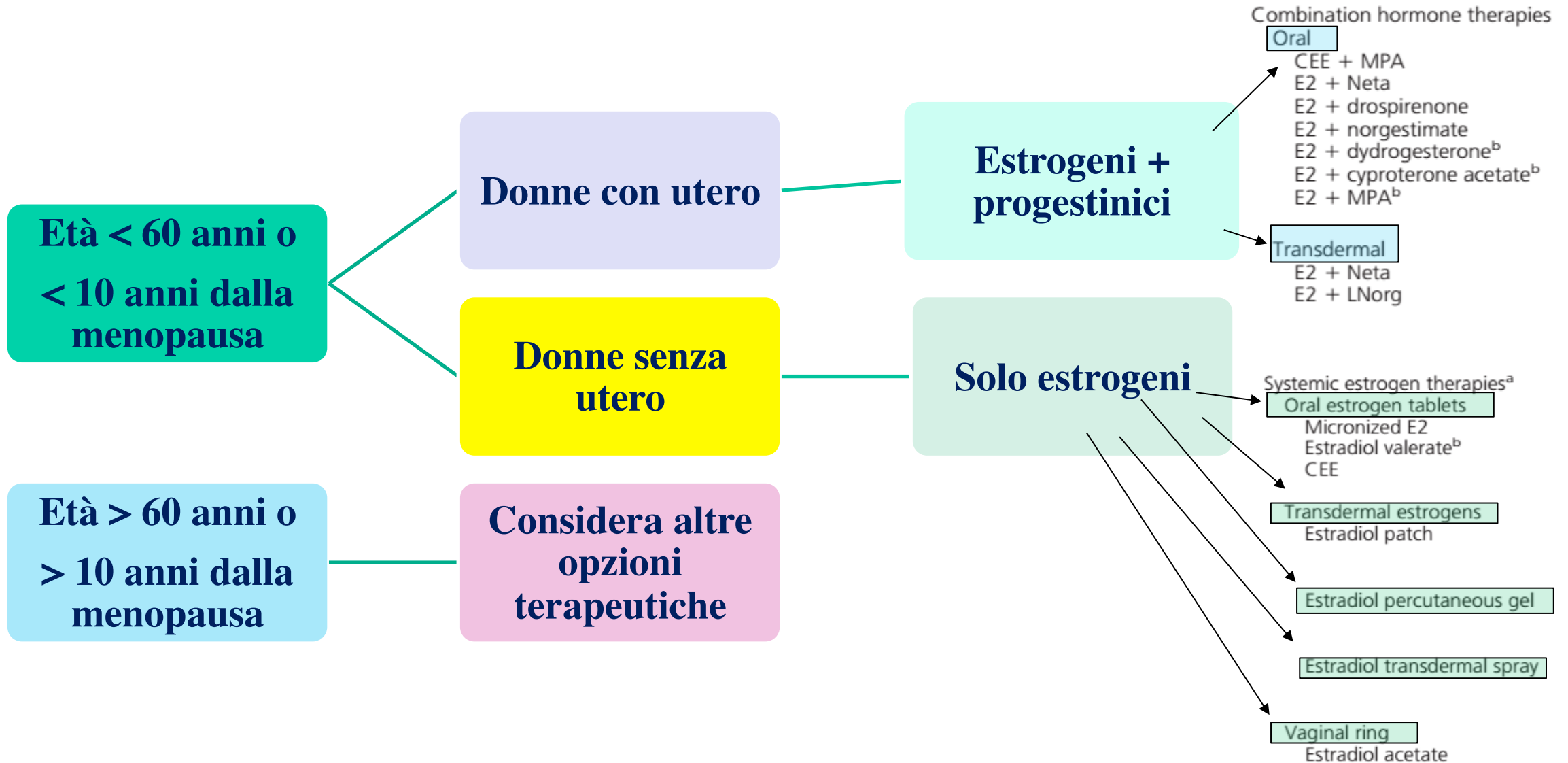


- **Evitare il fumo e limitare gli alcolici**

- **Fare almeno mezz'ora di movimento fisico al giorno**



# TOS in menopausa



# Quali esami consigliare prima di iniziare la TOS?

**Emocromo, glicemia, AST, ALT,  $\gamma$ GT, esame urine, creatinina, colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi.**

**Solo in casi di trombofilia familiare o di storia personale di trombosi venosa profonda è opportuno far eseguire esami della coagulazione.**

**Visita ginecologica + Ecografia pelvica, Mammografia.**

**Valutazione clinica urogenitale.**



# Terapia ormonale sostitutiva

## Schemi terapeutici

### Menopausa fisiologica

#### Schema ciclico sequenziale

**Emorragia da sospensione simile alla mestruazione fisiologica: più gradito alla donna giovane**



#### Schema continuo sequenziale

- Estrogeni senza interruzione
- Progestinico per 12-14 gg al mese

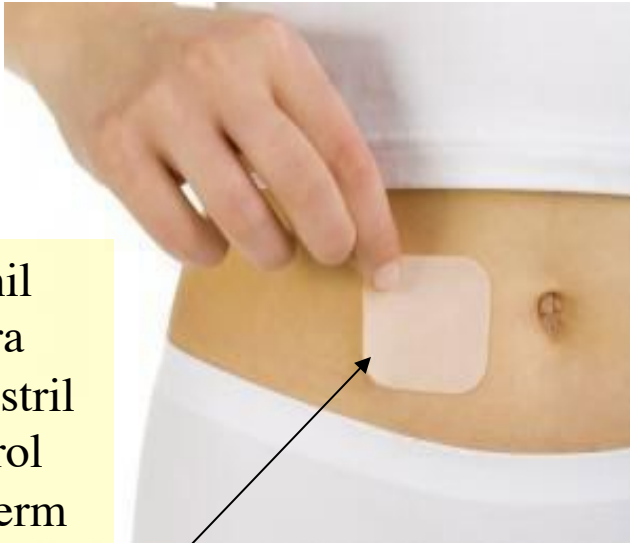


#### Schema continuo

**Emorragia assente: più gradito alla donna in età avanzata**



## Via transdermica



Armonil  
Climara  
Dermestril  
Epiestrol  
Estraderm

### Esempio:

**Estradiolo 50 mcg +  
Levonorgestrel 10 mcg TS**

**oppure**

**Estradiolo 50 mcg +  
Noretisterone Acetato 250 mcg  
TS 1 cerotto settimanale o  
bisettimanale**

Schema continuo  
sequenziale

Estradiolo + Progestinico



## Via orale

**Activelle cps (estradiolo 2 mg + Noretisterone [NETA] 1 mg)**

**Angeliq cps (estradiolo 1 mg+ drospirenone 2 mg)**

**Femoston 1/10 cps (estradiolo 1 mg + diidrogesterone 10 mg, in sequenziale continua)**

**Femoston 2/10 cps (estradiolo 2 mg + diidrogesterone 10 mg in sequenziale continua)**


**Utilizzare il dosaggio più basso efficace  
con titolazione in base alla risposta clinica**



Follow up!

# TOS

## Follow-up !



Follow up!

**Il follow-up è personalizzato e dipende dal tipo di terapia in atto**

- **Primo controllo dopo 3 mesi**
- **Il controllo successivo dovrebbe essere effettuato almeno 1 volta l'anno con valutazione della funzionalità epatica, renale e dell'assetto lipidico.**
- **Non è necessario il monitoraggio dei parametri emocoagulativi, in quanto le modificazioni in corso di terapia sono modeste e non aumentano il rischio di eventi tromboembolici se non in donne predisposte.**
- **Si consiglia 1 volta l'anno: visita ginecologica, PAP-test, mammografia, ecografia pelvica e rivalutazione dello stile di vita. Partecipazione della donna agli *screening* oncologici.**

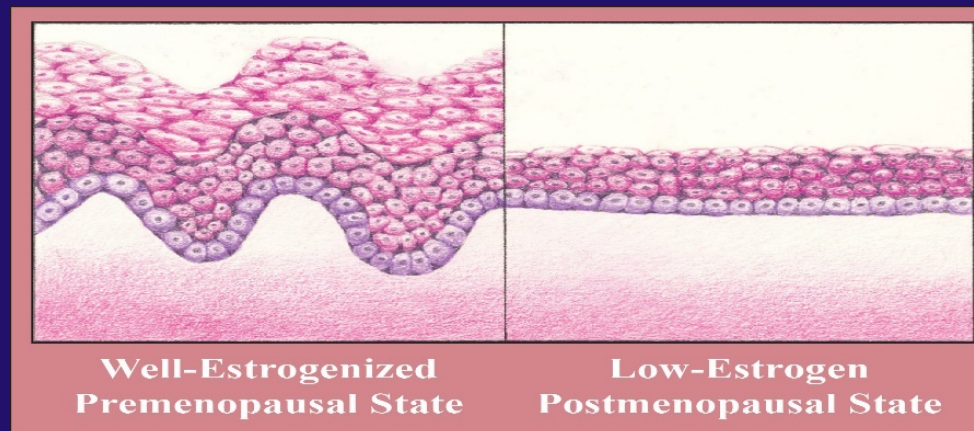
# Vasomotor instability: hot flashes

For hormone users, the Cochrane review calculated :

- **75% (CI, 64–82%) reduction in the frequency of hot flashes**
- **87% reduction in severity (RR, 0.13; CI, 0.06–0.27)**

# DISTURBI del sistema UROGENITALE

- Secchezza vaginale
- Infiammazioni ricorrenti
  - Dispareunia  
(atrofia mucosa uretrale)



## POSITION STATEMENT

Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society

- **La somministrazione a livello locale di estrogeni a basso dosaggio non necessita l'associazione di un progestinico per le donne senza utero**
- **Per le donne con utero può valere la stessa regola tuttavia non ci sono ancora sufficienti dati che dimostrino la sicurezza endometriale per più di 1 anno di utilizzo.**

# Preparati estrogenici per uso vaginale

In Italia sono disponibili varie formulazioni:

- **Estriolo**

**crema** (dose unitaria iniziale di 0,5 mg/dì per 3 settimane, quindi 2 volte/settimana come mantenimento),  
**gel** (dose unitaria iniziale 50 mcg per 2 settimane, quindi 2 volte/settimana),  
**ovuli** (dose unitaria iniziale 1 mg per 2 settimane, quindi 2 volte/settimana);

- **Estradiolo**

**sistemi vaginali** (dose unitaria 0,10 mg)  
**anello vaginale** (7,5 mcg/24 ore per 90 giorni).

- **Promestriene**

**crema** (dose unitaria 3 mg)  
**capsule vaginali** (dose unitaria 10 mg)

Colpogyn crema (estriolo 0,5 mg) e ovuli (estriolo 1 mg)

Gelistrol gel vaginale (estriolo 50 mcg/g)

Colpotrophine crema (promestriene 3-6 mg e ovuli (promestriene 10 mg)

Vagifem sistemi vaginali (estradiolo 0,10 mg)

Estring anello vaginale (estradiolo 7,5 mcg)

# Efficacia per i disturbi genito-urinari

- Gli estrogeni utilizzati per **via vaginale** si sono dimostrati **più efficaci** rispetto agli estrogeni per via sistemica nel ridurre i sintomi genito-urinari:  
**90% vs 75%**
- Gli Estrogeni per via vaginale promuovono la maturazione e la crescita delle cellule vaginali, favoriscono la ricolonizzazione dei lattobacilli, migliorano lo spessore e l'elasticità della mucosa, diminuiscono il PH vaginale e migliorano la risposta sessuale

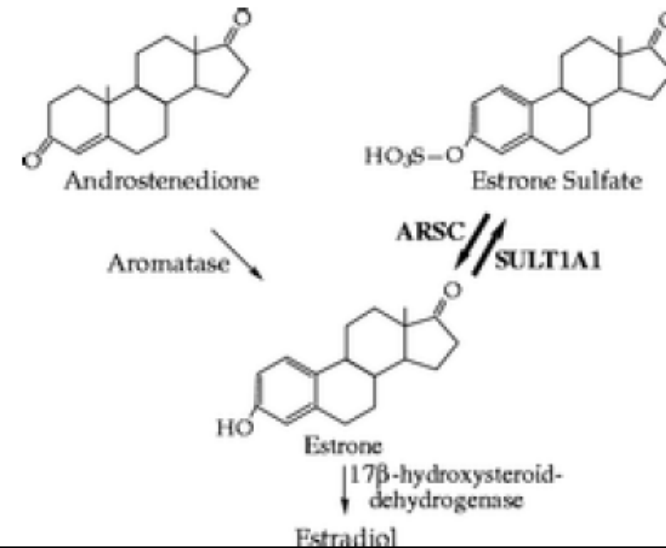
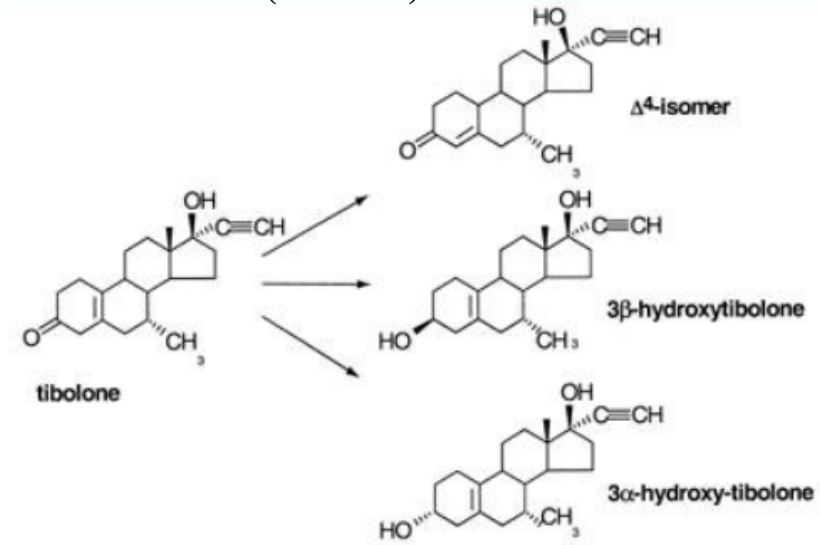


# Tibolone

Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)



- Steroide sintetico
  - osteoporosi e sintomi menopausa
- $3\alpha$ -OH e  $3\beta$ -OH-tibolone
  - osso e vagina
  - 1 • **Attività estrogenica**
- $3\alpha$ -OH-tibolone
  - Mammella
    - Inibizione solfatasi e  $17\beta$ -OH deidrogenasi
      - Blocco conversione estrone solfato → estradiolo
- $\Delta 4$ -tibolone
  - Endometrio
  - 2 • **Attività progestinica**
  - SNC, fegato
  - 3 • **Attività androgenica**
    - Effetti su libido e umore
    - Riduzione caldane



# Effetti collaterali della TOS e rimedi

- **Ritenzione idrica:** ridurre introito di sale, fare esercizio fisico, valutare assunzione di blandi diuretici.
- **Tensione mammaria:** ridurre la dose di estrogeni, passare ad un altro tipo di estrogeno, passare ad un altro progestinico.
- **Nausea:** assumere l'estrogeno orale durante il pasto o prima di coricarsi. Passare ad un altro estrogeno orale o alla via transdermica, ridurre la dose di estrogeno e progesterone.



# TOS

## Per quanto tempo?



- **Le linee guida internazionali concordano in genere per 3-5 anni, mentre per le pazienti isterectomizzate che eseguono solo terapia estrogenica può essere proseguita anche per 7 anni.**
- **In assenza di controindicazioni si può utilizzare fintanto che la donna ha benefici e se questi superano i rischi.**



# MENOPAUSE:

---

WHAT YOU SHOULD KNOW

# Bazedoxifene + estrogeni coniugati

Alternativa in menopausa da usare nelle donne con utero

Dopo 3 mesi di trattamento è in grado di produrre:

**1) Riduzione del numero giornaliero medio di vampate**

< 7,6 rispetto a < 4,9 con placebo

**2) Riduzione della gravità delle vampate**

< 10% rispetto a < 0,3% con placebo

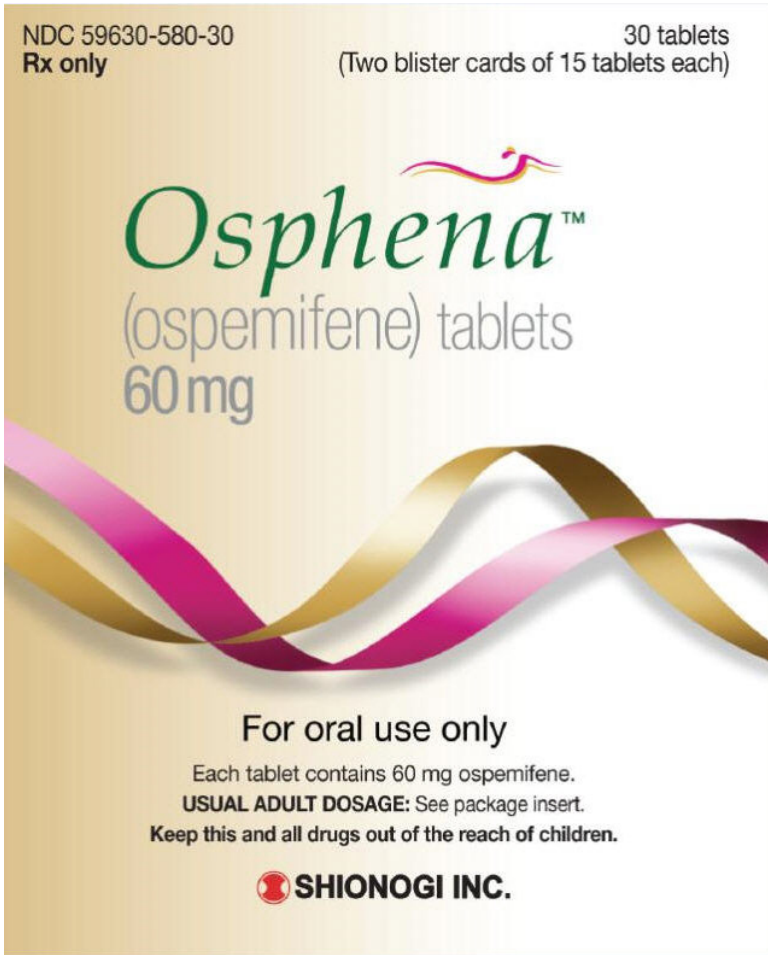
**3) Miglioramento dei disturbi genito-urinari**

**Effetti positivi sull'osso - Neutrali su mammella/endometrio - Basso rischio tromboembolico**

Il farmaco (**Duavive**) è disponibile sotto forma di compresse a rilascio modificato

**(20 mg di bazedoxifene + 0,45 mg di estrogeni coniugati) 1 compressa al giorno**

**in Italia da marzo 2016**



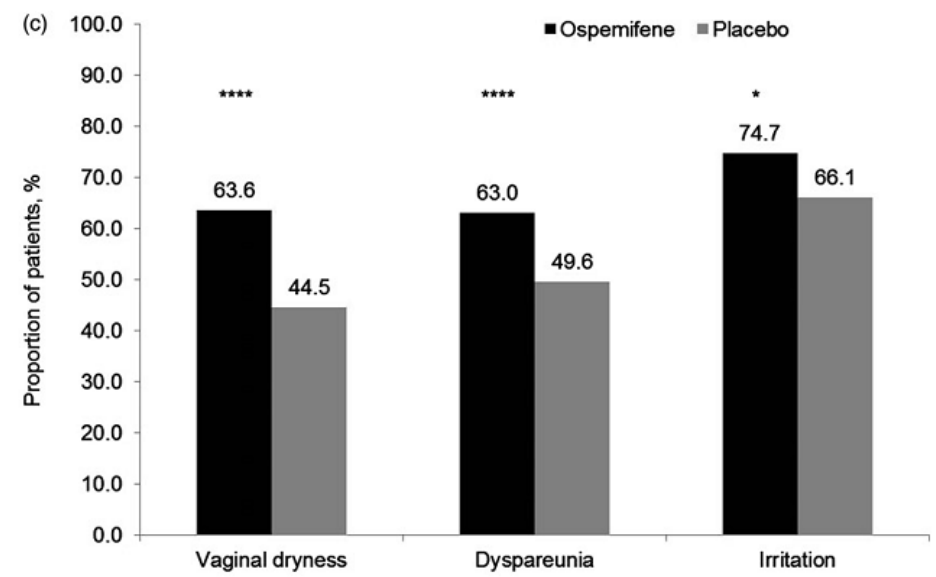
ORIGINAL ARTICLE

 OPEN ACCESS

## Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy

N. Bruyniks<sup>a</sup>, R. E. Nappi<sup>b</sup>, C. Castelo-Branco<sup>c</sup>, T. J. de Villiers<sup>d</sup> and J. Simon<sup>e</sup>

<sup>a</sup>BrInPhar Ltd, Iver Heath, UK; <sup>b</sup>Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, IRCCS S Matteo Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>c</sup>Clinic Institute of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clinic and Faculty of Medicine, University of Barcelona - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; <sup>d</sup>Mediclinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Health Sciences, Stellenbosch University, Parow, South Africa; <sup>e</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, George Washington University, Women's Health & Research Consultants<sup>®</sup>, Washington DC, USA



### Conclusion

Ospemifene 60 mg/day consistently showed a greater improvement, substantial improvement, or relief than placebo at baseline for all moderate or severe symptoms of vaginal dryness, dyspareunia, and vaginal and/or vulvar irritation/itching.



## OSPEMIFENE PER LA SECCHENZA VAGINALE IN POST-MENOPAUSA

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

Ospemifene è un **modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERM)**, che trova indicazione per il **trattamento dei sintomi (da moderati a gravi) dell'atrofia vulvo-vaginale e della dispareunia nelle donne in post-menopausa non responsivi a una terapia estrogenica per via vaginale.**

I dati preclinici evidenziano che ospemifene e il suo metabolita principale hanno un effetto di tipo estrogenico a livello vaginale, dove aumentano la maturazione cellulare e la mucificazione dell'epitelio.

Il nome commerciale del farmaco è Senshio, la dose raccomandata è **una compressa da 60 mg una volta al giorno** da assumere con il cibo. In Italia ospemifene è disponibile in farmacia su prescrizione medica in **classe C**.

### 5.3 Ospemifene

5.3a For treatment of moderate to severe dyspareunia associated with vaginal atrophy in postmenopausal women without contraindications, we suggest a trial of ospemifene. (2|⊕⊕⊕○)

5.3b For women with a history of breast cancer presenting with dyspareunia, we recommend against ospemifene. (1|⊕○○○)

**studi e tutti a breve termine (12 settimane)**  
**Solo 1 studio a 52 settimane**  
**Attenzione all'eventuale uso nel lungo termine**



## 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy

R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

### **Intravaginal testosterone for treatment of vulvovaginal atrophy**

Preliminary studies indicate intravaginal testosterone could provide an alternative for the treatment of VVA.

Intravaginal testosterone administered alone or with vaginal estrogen has been shown to improve dyspareunia, sexual desire, lubrication and satisfaction compared with placebo. Beneficial effects have been seen with administration three times/week

Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284–90

Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:1262–70



**JANUARY 5, 2016**

Studi randomizzati  
di Fase 3 condotti in donne in postmenopausa



### **DHEA Improves Vaginal Discomfort After Menopause**

*New phase III trial takes this estrogen alternative a step closer to approval*

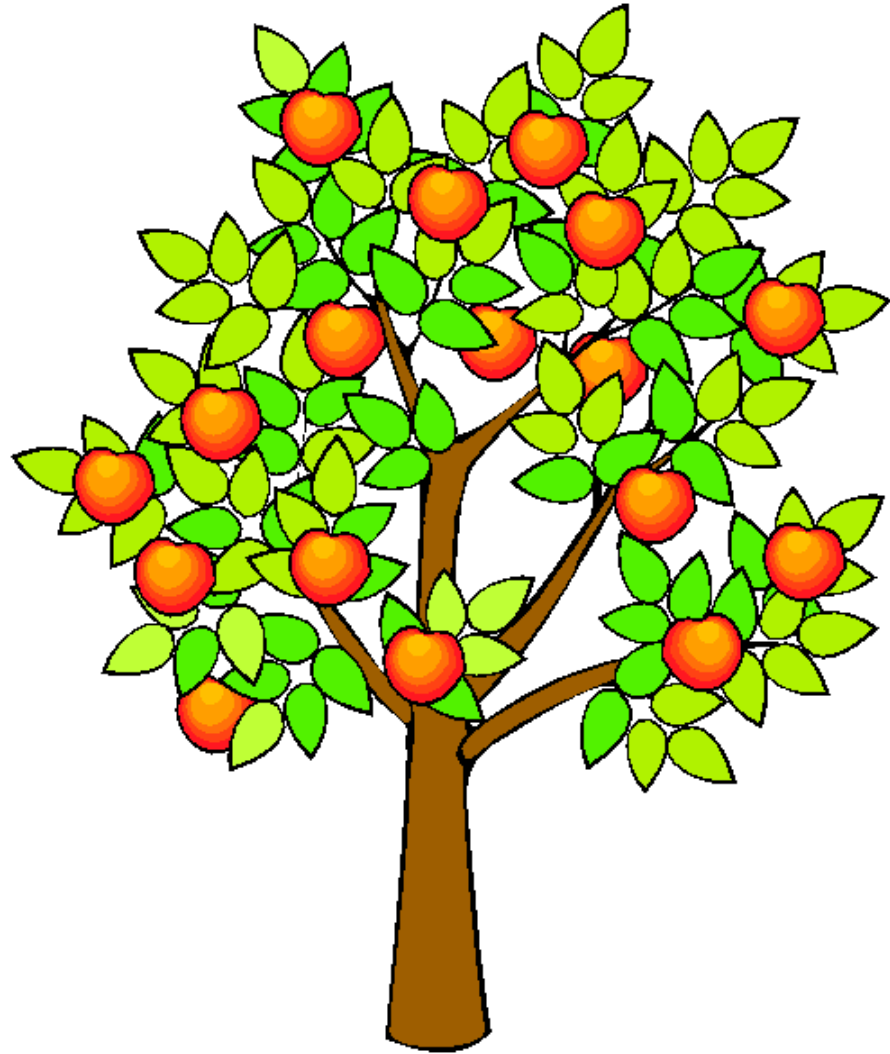
**350 women**  
**DHEA 6.5 mg**  
**intravaginal ovules**



**Significant**  
**improvements**  
**after 12 weeks**

miglioramento dei sintomi clinici di  
atrofia e dispareunia

**157 women**  
**placebo**



*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”

# **Il Management Diagnostico e Terapeutico Della Donna In Menopausa Nella Pratica Clinica**



## *La Terapia Farmacologica: A Chi e Fino a Quando?*

**Agostino Paoletta**

**Endocrinologia  
ULSS 15 - Alta Padovana  
Cittadella (PD)**

# “Timing hypothesis”

**TABLE 1.** RR (CI) for CHD events by age and time since menopause in the WHI studies (5)

	CEE	CEE/MPA
Age (yr)		
50–59	0.63 (CI 0.36–1.09)	1.29 (CI 0.79–2.12)
60–69	0.94 (CI 0.71–1.24)	1.03 (CI 0.74–1.43)
70–79	1.13 (CI 0.82–1.54)	1.48 (CI 1.04–2.11)
<i>P</i> value for trend	0.12	0.70
Time since menopause (yr)		
<10	0.48 (CI 0.20–1.17)	0.88 (CI 0.54–1.43)
10–19	0.96 (CI 0.64–1.44)	1.23 (CI 0.85–1.77)
≥20	1.12 (CI 0.86–1.46)	1.66 (CI 1.14–2.41)
<i>P</i> value for trend	0.15	0.05

# **Women's Health Initiative (WHI)**

## **Benefici della TOS**

- **Riduce i disturbi tipici della menopausa**
- **Riduce il rischio di diabete**
- **Riduce il rischio di cancro del colon**
- **Riduce il rischio di morbo di Alzheimer**
- **Riduce il rischio di osteoporosi**

# TOS

## “Timing hypothesis”

---

- I benefici superano i rischi se la terapia viene intrapresa prima dei **60 anni** o entro **10 anni** dopo la menopausa

# Dosaggi della TOS

## Estrogeni disponibili in Italia

Tabella 2 Dosaggi degli estrogeni in menopausa		
Formulazione	Dose standard	Dose bassa
Estrogeni coniugati equini	0.625 mg/die	0.3-0.45 mg/die
17 $\beta$ -estradiolo micronizzato per via orale	2 mg/die	0.5 mg/die
17 $\beta$ -estradiolo transdermico (cerotto)	50 $\mu$ g/die	14-37.5 $\mu$ g/die
17 $\beta$ -estradiolo transdermico (gel)	1.5 mg/die	0.014 mg/die
17 $\beta$ -estradiolo spray nasale	0.03 mg/die	0.015 mg/die
Estrogeni per via vaginale	25 $\mu$ g/die	10 $\mu$ g/die

## Progestinici disponibili in Italia

Tabella 3 Dosaggi dei progestinici in menopausa		
Tipo	Dose in combinata	Dose del solo progestinico in commercio
Medrossiprogesterone acetato	2.5 mg	5-10-20 mg
Noretisterone acetato	1 mg	10 mg
Nomegestrolo acetato	2.5 mg	5 mg
Medrogestone	5 mg	5 mg
Diidrogesterone	5 mg	10 mg
Progesterone via vaginale (cp)	100 mg	100-200 mg
Progesterone via orale (cp)	100 mg	100-200 mg

**Utilizzare il dosaggio più basso efficace  
con titolazione in base alla risposta clinica**



# ESTROGENI + PROGESTINICI

## Formulazioni disponibili dei Preparati combinati

### Via orale

#### **17 $\beta$ estradiolo + progestinico:**

(estradiolo 2 mg + Noretisterone Acetato [NETA] 1 mg)

(estradiolo 1 mg + drospirenone 2 mg)

(estradiolo 1 mg + diidrogesterone 5 mg in combinata continua)

(estradiolo 1 mg + diidrogesterone 10 mg, in sequenziale continua)

(estradiolo 2 mg + diidrogesterone 10 mg in sequenziale continua)

#### **Estradiolo valerato + progestinico:**

(estradiolo valerato 2 mg + ciproterone acetato 1 mg)

(estradiolo valerato 2 mg + medrossiprogesterone acetato 10 mg)

#### **Estrogeni coniugati equini + progestinico:**

(estrogeni coniugati 0,30 mg + MPA 1,5 mg in combinata continua)

### Via transdermica

(rilascio di 17- $\beta$ E<sub>2</sub> 50 mcg + LNG 10 mcg in sequenziale continua)

(rilascio di 17- $\beta$ E<sub>2</sub> 50 mcg + Noretisterone Acetato [NETA] 250 mcg ; in sequenziale continua)