

Menopausa

Terapia

Estro

Progestinica

HRT - TOS

Definizione di Menopausa

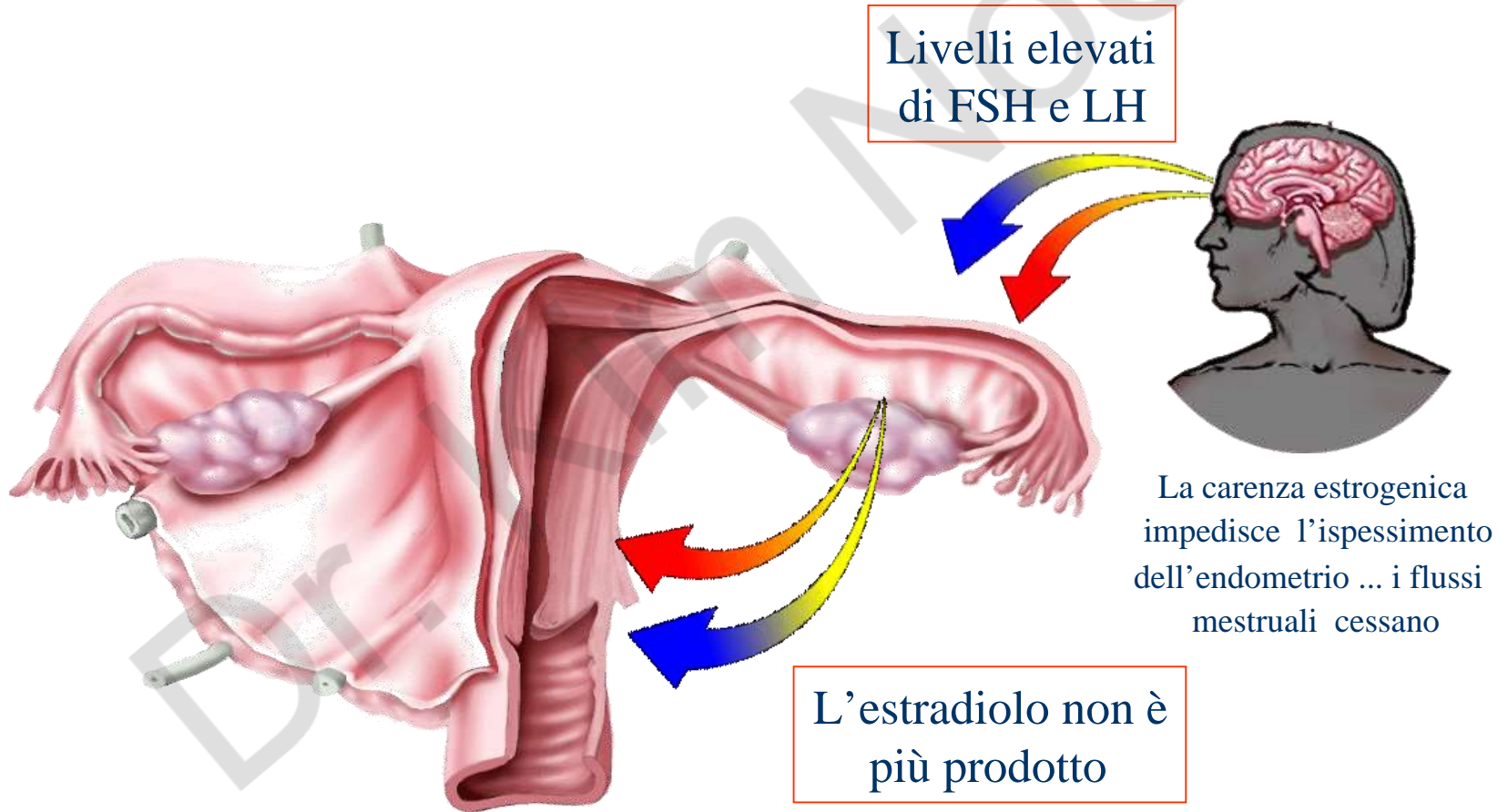
Cessazione definitiva dei flussi mestruali
a seguito della perdita della funzione ovarica

La Carenza Estrogenica
ha ripercussioni significative sulla donna
in questa fase della vita

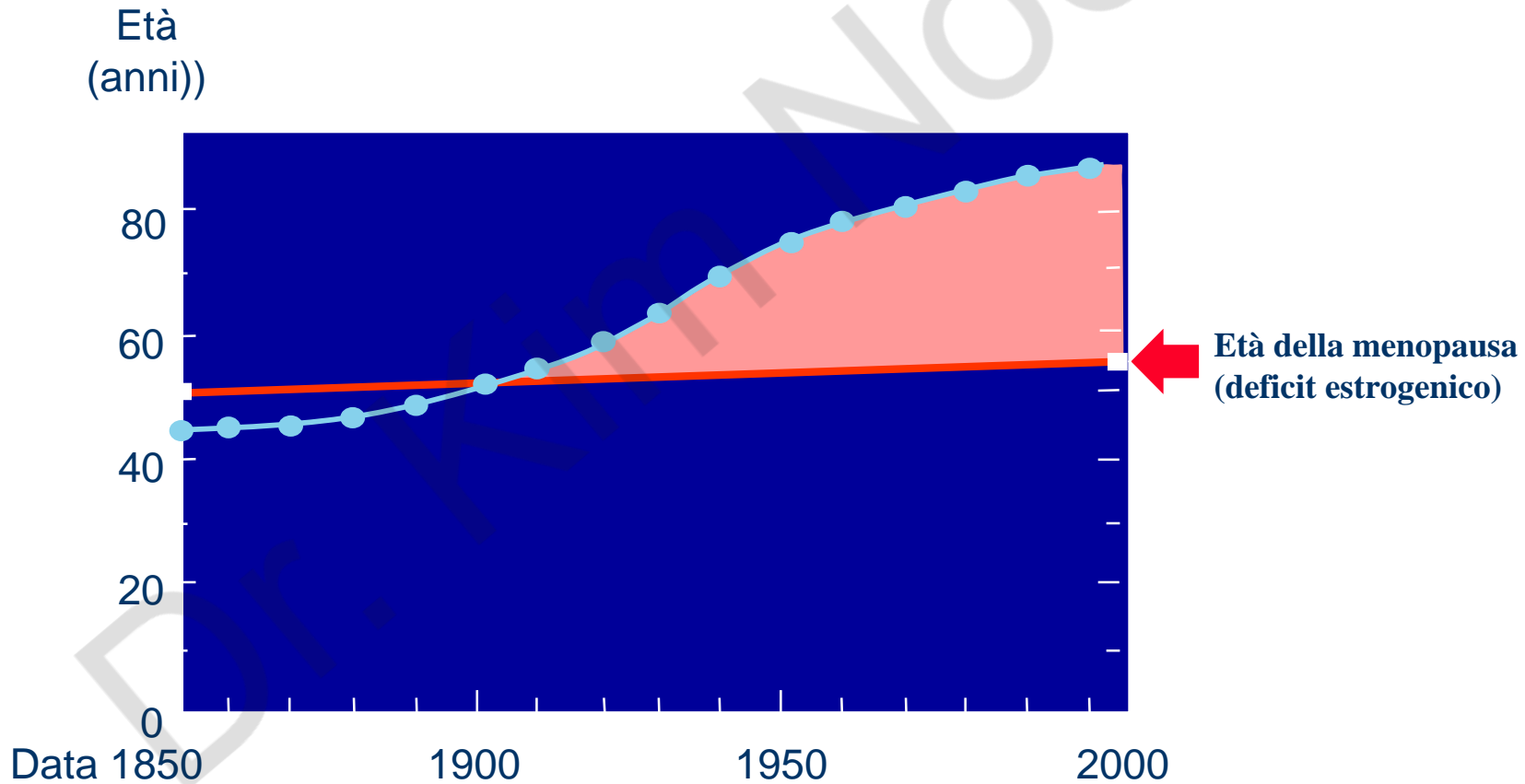
Da un terzo a metà della vita della donna viene
vissuto in postmenopausa

Menopausa

Le mestruazioni cessano



Età della Menopausa e aspettativa di Vita



Demografia della Menopausa

(Italia - 2010)

Circa 10 milioni di donne hanno età superiore
a 50 anni

Età media della menopausa: 51 anni
(range 45-55)

Altri concetti

Climaterio

fase della vita della donna durante la quale più facile è la comparsa delle modificazioni endocrino-riproduttive legate al venir meno della funzione ovarica

Pre-menopausa

cicli mestruali regolari

Peri-menopausa

irregolarità mestruali legate al venir meno della funzione ovarica
(instabilità endocrina e resistenza follicolare)

Post-menopausa

scomparsa definitiva dei flussi mestruali
(almeno 12 mesi di amenorrea)

Sindrome climaterica

presenza di disturbi ormono-correlati durante il periodo del climaterio

Conseguenze della perdita di Estrogeni

Sintomi precoci

Vampate di Calore
Insonnia
Irritabilità
Instabilità dell'umore

Sintomi intermedi - Cambiamenti Fisici

Atrofia Vaginale – Disfunzioni Sessuali
Incontinenza Urinaria da Stress
Atrofia cutanea

Sintomi Tardivi – Malattie Concomitanti

Osteoporosi
Malattie Cardiovascolari
Demenza tipo Alzheimer
Tumori
Qualità della Vita

Azioni estrogenica sull'apparato riproduttivo

Stimola

durante la pubertà lo sviluppo delle ovaie, delle tube, dell'utero, della vagina e dei caratteri sessuali secondari

Stimola

la crescita dell'epitelio che riveste all'interno il tratto riproduttivo (endometrio ed endosalpinge) e del tessuto connettivale

Favorisce

la perfusione vascolare della cute e la sua idratazione

In sintesi:

Promuove la proliferazione e la crescita degli organi riproduttivi e delle mammelle

Estrogeni ed Epitelio vaginale

Promuovono la formazione di glicogeno nell'epitelio squamoso vaginale.

I lattobacilli convertono il glicogeno in acido lattico, mantenendo il pH vaginale acido.

Mantengono il trofismo e spessore dell'epitelio vaginale così come la vascolarizzazione e lubrificazione vaginale

In carenza estrogenica si assiste alla proliferazione del tessuto connettivo, alla frammentazione dell'elastina ed alla ialinizzazione del collagene.

SINTOMI URO-GENITALI E MENOPAUSA

**Spessore della
Mucosa Vaginale**

**Glicogeno e Flora
Batterica**

Elasticità Vaginale

**Resistenza a Traumi
e Infezioni**

**Vascolarizzazione e
Trasudazione
Vaginale**

**Trofismo Basse Vie
Urinarie**

**Secchezza Vaginale
Dispareunia**

Vaginiti Ricorrenti

Cistiti Ricorrenti

Frequenza/Urgenza

Incontinenza

**Perdita della Qualità
di Vita di Coppia**

 **ESTROGENI**


 **SENSO DI
BENESSERE**

Azioni del Progesterone sull'apparato riproduttivo

Interagisce

con l'ipotalamo e l'ipofisi
consentendo un ciclo mestruale fisiologico

Induce

modificazioni secretorie dell'endometrio
durante il ciclo mestruale

Aumenta

la viscosità del muco cervicale

Prepara le mammelle per l'allattamento

durante la gravidanza

In generale:

Promuove la
differenziazione dei
tessuti

Interagisce con
l'estrogeno

Sistema nervoso centrale

L'organo che maggiormente risente di questa carenza è il cervello, in cui il sistema E-P è essenziale per il benessere

serotonergico

- tono dell'umore, energia vitale, memoria e intelligenza

dopaminergico

- perdita di desiderio sessuale

colinergico

- perdita di memoria e lucidità

Dichiarazione ufficiale NAMS 2012

North American Menopause Society

In merito alla Terapia Ormonale in post menopausa:

Chiarire il rapporto beneficio-rischio della terapia estrogenica (ET)

versus

terapia estroprogestinica (EPT)

nel

Trattamento dei sintomi correlati alla menopausa

e nella

Prevenzione delle patologie alle varie età

anche rispetto al

Tempo di inizio d'assunzione della terapia

Benefici Rischi Terapia Ormonale

sono in funzione

- Via di somministrazione
 - Solo Estrogeni
 - Solo Progestinici
 - Associazione Estro-Progestinica
- Tempo inizio della terapia vs insorgenza menopausa

Sintomi Vasomotori

Il trattamento dei sintomi da moderati
a severi

rimane l'indicazione primaria per la
terapia ormonale (ET \pm EPT)



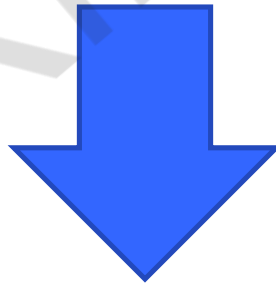
Sintomi Vasomotori

Vampate di calore

Riduzione della qualità del sonno

Irritabilità

Difficoltà di concentrazione



Riduzione Qualità della Vita (QoL)

Prevalenza dei Sintomi Vasomotori

75% delle donne riferisce comparsa di vampate di calore nei 2 anni prima e dopo la menopausa

Sono il primo motivo per cui una donna richiede terapia

25% delle donne rimane sintomatica per > 5 anni



Sintomi Vaginali

terapia Estrogenica è quella più efficace
purchè somministrata per via vaginale
solo a scopo curativo del sintomo
(non a scopo preventivo)
e solo per il tempo della somministrazione

Oggi la donna deve essere in forma per un tempo più lungo.
vedi dive cinematografiche, donne cougar, estrema attenzione
all'aspetto fisico e all'attività sessuale che si prolunga e richiede
qualità

Funzione Sessuale

La terapia estrogenica:

Non migliora l'interesse sessuale, l'eccitazione e la risposta orgasmica

Migliora la soddisfazione sessuale aumentando la lubrificazione, la vascolarizzazione e la sensibilità dei tessuti vaginali

Non è raccomandata per il solo trattamento di altre funzioni sessuali, compresa la diminuzione della libido.

Benessere tratto urinario

La terapia Estrogenica locale può essere di beneficio in alcune donne con vescica iperattiva

La terapia ormonale sistemica può provocare o peggiorare la incontinenza da urgenza

Nessun effetto per Estradiolo transdermico a bassa dose sull'incontinenza

Uno studio RCT segnala un aumento del rischio per calcolosi renale con HT

Due studi avvalorano la riduzione delle infezioni urinarie recidivanti con terapia Estrogenica intravaginale

Qualità della Vita

migliorare la percezione della qualità della vita in relazione alla salute, agendo sulla risoluzione dei sintomi

Nessun beneficio in donne oltre
65 anni d'età

(forza di presa, stare in piedi e camminare come indici di prestanza fisica)



Osteoporosi

Dosi standard di ormono-terapia riducono le fratture post menopausali sia da osteoporosi che non

Basse dosi sono efficaci per mantenere e migliorare la densità minerale ossea

In presenza di alto rischio per frattura osteoporotica è autorizzato l'uso di HT a lungo termine

Dissipazione rapida dell'effetto protettivo alla sospensione della terapia

L'effetto migliore si ottiene con l'inizio tempestivo della terapia all'insorgenza della menopausa

Malattia coronarica (CHD)

studi osservazionali condotti su donne che abbiano iniziato la ET sistemica all'inizio della MP confermano i potenziali benefici per la prevenzione dei rischi della CHD



Malattia coronarica (CHD)

Caratteristica fondamentale nella valutazione degli effetti terapeutici della TOS

La dose

La via di somministrazione

Il tempo di inizio della terapia in relazione all'età e alla prossimità alla MP

Malattia coronarica (CHD)

Analizzando i risultati in base all'età delle donne trattate e all'inizio della TO rispetto al tempo di insorgenza dalla MP

si è osservato che

tutti i dati concordano sulla riduzione del rischio cardiovascolare se la TE viene iniziata nelle donne più giovani e con recente insorgenza della menopausa

Malattia coronarica (CHD)

Il confronto dei dati provenienti da studi riguardanti l'assunzione sia di soli estrogeni che di estro-progestinici mostrano che le donne che iniziano la TO più di 10 anni dopo l'insorgenza della MP hanno un incremento del rischio per CHD, mentre quelle che iniziano la TO entro i dieci anni dalla MP, diminuiscono il rischio cardiovascolare

Infarto

Lo studio del WHI con EPT e altri studi con ET dimostrano un incremento del rischio di infarto ischemico con nessun effetto su rischio di infarto emorragico.

Tuttavia in analisi più recenti non sono stati dimostrati rischi significativi per TO nelle donne tra i 50 e i 59 anni.

Donne arruolate entro i 5 anni dalla MP rientrano nella categoria a basso rischio.

Tromboembolismo Venoso

I dati che confrontano studi osservazionali con
RCT

dimostrano un incremento del rischio di TEV con
l'assunzione della TO per via orale.

Il rischio è più basso nelle donne che iniziano la
TO prima dei 60 anni.

Tromboembolismo Venoso

Obesità

Anamnesi pregressa positiva per TEV

Mutazione del Fattore V di Leiden

Aumentano il rischio di due - tre volte

La via transdermica e le basse dosi di ET anche se ci sono pochi studi, sembrano essere preferibili

Tromboembolismo Venoso

In donne di qualsiasi età, la TO non è normalmente raccomandata per la protezione coronarica.

Iniziare TO tra i 50 e i 59aa o comunque entro i 10aa dalla MP non sembra però aumentare il rischio.

C'è un'evidenza emergente per cui l'inizio della ET nella postmenopausa precoce possa ridurre il rischio di malattia coronarica

Cancro dell'Endometrio

In donne in post menopausa con utero intatto la terapia estrogenica sistemica non contrapposta a progestinico è associata con l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio.

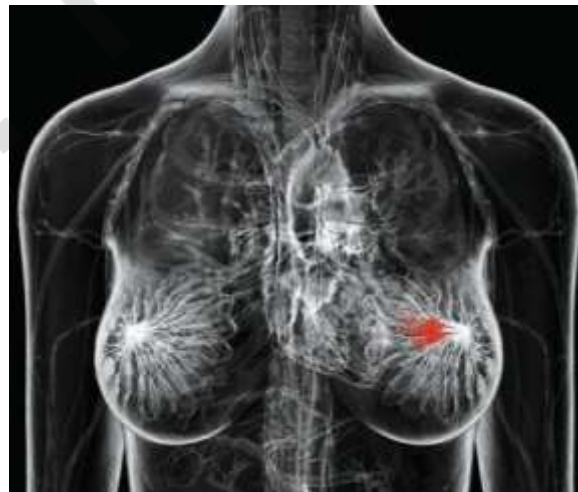
L'incidenza è correlata alla dose e alla durata della terapia.

Il rischio persiste anche dopo anni dalla sospensione della ET.

Cancro della Mammella

La diagnosi di cancro della mammella aumenta dopo l'uso di EPT oltre i 3 - 5 anni

Nello studio WHI questo rischio viene quantizzato in + 8 casi:10.000 donne in EPT per 5 o più anni.



Cancro della Mammella

I dati ottenuti da un vasto studio osservazionale suggeriscono che

la terapia estroprogestinica

con progesterone micronizzato

(cioè il P naturalmente prodotto dall'organismo vs. P di sintesi)

porti minor rischi nell'uso a breve termine vs
un aumento dei rischi nell'uso a lungo termine
con ogni formulazione di EPT.

Cancro della Mammella

EPT e in misura minore ET
aumentano

Proliferazione delle cellule mammarie

Mastodinia

Densità mammografica

EPT

potrebbe ostacolare l'interpretazione diagnostica
della mammografia ritardando quindi la diagnosi di
cancro

Cancro della Mammella

Altri più recenti ma non conclusivi risultati suggeriscono che l'aumento del rischio di cancro con EPT possa essere il risultato della promozione di tumori pre-esistenti ma troppo piccoli per poter essere diagnosticati con esami strumentali o clinici.

Alcuni di questi piccoli tumori potrebbero anche non progredire mai senza stimolazione della terapia ormonale



Cancro della Mammella

Le donne dello studio WHI in TE non hanno avuto incremento del rischio dopo una media di 7.1 anni di uso

Di sicuro se l'uso della terapia estrogenica prosegue per oltre 15 anni aumenta il rischio di cancro x
1.56



Cancro della Mammella

Tutti i dati indicano che nelle sopravvissute al tumore della mammella, l'uso di TO si possa associare a un aumentato del rischio di recidive



Cancro Ovarico

I dati pubblicati sul ruolo di TO e rischio di Ca Ovarico sono conflittuali.

Alcuni studi non hanno trovato associazioni, o quantomeno nessun aumento del rischio per utilizzo di TO per meno di 10 anni.

Altri segnalano un aumento del rischio in seguito a terapia a lungo termine con aumento significativo del rischio oltre 10 anni di TO.

ET viene associata a rischio di Ca ovarico superiore rispetto a EPT

Umore e Depressione

Il P nell'EPT potrebbe peggiorare l'umore, in modo particolare nelle donne soffrenti di
Sindrome Pre Mestruale.

Non esistono evidenze sufficienti per poter supportare l'uso di HT nel trattamento della depressione in postmenopausa.



Demenza ed Invecchiamento cognitivo

Ad oggi non ci sono studi che dimostrino effetti favorevoli della terapia Estrogenica sulla memoria o sulle funzioni cognitive in menopausa o sul rischio di sviluppare una demenza senile.

HT non può quindi essere raccomandata a nessuna età per la prevenzione o la cura dell'invecchiamento cognitivo e della demenza.



Considerazioni Terapeutiche

Tutti gli estrogeni hanno sia caratteristiche che effetti comuni così come diverse potenziali proprietà.

Lo stesso si può dire per i progestinici.

In assenza di RCT finalizzati a confrontare i risultati clinici dei vari Estrogeni e Progestinici si è costretti a generalizzare i risultati degli studi per un composto a tutti i composti, aggregandoli in famiglie ormonali.

Tuttavia in teoria ci sono differenze in queste famiglie, sulla base del potenziale relativo dei vari componenti, dell'androgenicità, degli effetti glucocorticoidi, della biodisponibilità e della via di somministrazione.

Indicazioni per il Progesterone

La sua indicazione primaria in menopausa è quella di

contrastare l'aumentato rischio di cancro endometriale nelle donne con utero intatto e sottoposte a terapia estrogenica sistemica.

Nelle donne isterectomizzate non va prescritto il P. salvo nei casi di pregressa endometriosi severa.

Indicazioni per il Progesterone

Il P. non è generalmente indicato quando la ET sia somministrata localmente in basse dosi per l'atrofia vaginale.

Nella ET sistemica protratta a lungo è consigliato associare il progesterone ad intermittenza.



Dose e Via di Somministrazione

La più bassa dose efficace di Estrogeni con l'aggiunta di una dose appropriata di Progestinico per contrastare l'effetto avverso della ET sistemica sull'utero costituisce il goal terapeutico per il trattamento dei sintomi in rapporto ai rischi-benefici.

Confezionare la dose su misura della donna in base alle sue necessità rappresenta una strategia appropriata nella gestione della TOS



Dose e Via di Somministrazione

Basse dosi di HT generalmente garantiscono minori effetti avversi
(spotting uterino e mastodinia)

Tutte le vie di somministrazione possono trattare con efficacia i sintomi della MP

La via non orale resta la preferibile.

Ci sono però differenze rispetto al ruolo giocato dal primo passaggio epatico, alla concentrazione raggiunta nel sangue per effetto della via di somministrazione alla attività biologica degli ingredienti.

Dose e Via di Somministrazione

via Transdermica

non provoca significativi aumenti di

Trigliceridi

Proteina C reattiva

Globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG)

e

Piccoli effetti sulla pressione sanguigna

Più basso Rischio di trombosi venosa profonda,
ictus e infarto del miocardio

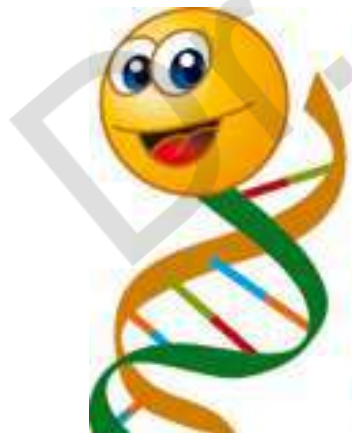
Durata della Terapia

Se la donna è resa consapevole dei potenziali benefici e dei rischi e se le viene garantita una adeguata supervisione clinica, la terapia Estro Progestinica può essere continuata alla dose efficace minore a condizione che sia determinante la risoluzione dei sintomi menopausali rispetto ai rischi e che sia presente un rischio di fratture elevato per il quale non vi siano adeguate terapie alternative.

Conclusioni e Raccomandazioni

“Individualizzare”
è la parola chiave nella decisione di utilizzare la
terapia ormonale.

In questa decisione devono essere incorporate le
priorità di salute e di qualità della vita della donna
oltre ai suoi personali fattori di rischio
(trombosi venosa – CHD – Ictus – Ca mammella)



MEDICINA
PERSONALIZZATA

*Per ammalarti meno
e curarti meglio*

Conclusioni e Raccomandazioni

Il rischio assoluto conosciuto a tutt'oggi per l'uso della TO nelle donne sane di età compresa tra 50 e 59 anni è basso.

Al contrario TO a lungo termine o iniziata in donne anziane è associata a rischio elevato.

Le donne con menopausa precoce presentano rischio aumentato di osteoporosi e malattia cardiovascolare oltre a lamentare sintomatologia più intensa rispetto alle donne che entrano in menopausa ad età normale.

HT è generalmente indicata per queste giovani donne fino all'età media di menopausa quando la terapia andrà riconsiderata.