



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

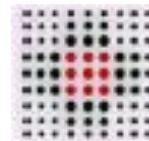
19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TERAPIA ORMONALE IN POSTMENOPAUSA: QUALI OPZIONI?

Dott.ssa Claudia Guaraldi

Centro Salute Donna
AUSL FERRARA



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara



QUALCHE DEFINIZIONE

- Si definisce **MENOPAUSA** (spontanea) la definitiva cessazione dei cicli mestruali derivante dalla perdita della funzione follicolare ovarica, ed è diagnosticata retrospettivamente dopo 12 mesi consecutivi di amenorrea (per la quale non sia stata evidenziata un'altra causa fisiologica o patologica).
 - Si definisce menopausa **prematura** (o precoce) quando si verifica prima dei 40 anni.
 - Si definisce menopausa **indotta** la cessazione della mestruazione che segue o alla rimozione chirurgica di entrambe le ovaie (con o senza isterectomia) o la soppressione iatrogena della funzione ovarica (chemioterapia o radiazioni).
- Il termine **POSTMENOPAUSA** si riferisce a tutto il periodo che segue l'ultima mestruazione indipendentemente dal tipo di menopausa (spontanea o indotta).
- Il termine **PERIMENOPAUSA** include il periodo immediatamente prima della menopausa fino al primo anno dopo l'ultima mestruazione. Il periodo immediatamente prima peraltro è molto variabile (da 2-10 anni prima, fino a 12 mesi dopo la cessazione ciclo) andando dal momento in cui si verificano le modificazioni biologiche, endocrine e cliniche che iniziano avvicinandosi alla menopausa quali inizio delle irregolarità mestruali associate ad aumento dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). Viene spesso utilizzato come sinonimo il termine transizione menopausale che in realtà andrebbe riservato alla fase che precede l'ultima mestruazione in cui le irregolarità mestruali sono aumentate. Il termine premenopausa è usato in modo improprio quando riferito al periodo di 1 o 2 anni che precede l'ultima mestruazione mentre andrebbe utilizzato riferendosi a tutto il periodo della vita riproduttiva che precede la menopausa.



FIGURA 1. Stadiazione dalla fase riproduttiva a quella non riproduttiva secondo STRAW

Stadi	Periodo Mestruale Finale (FMP)								
	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	
	Periodo riproduttivo			Transizione menopausale			Postmenopausa		
Terminologia	Precoce	Picco	Tardivo	Precoce	Tardivo	Precoce	Tardivo		
						Perimenopausa			
Durata dello stadio	Variabile			Variabile			1 anno	4 anni	fino al decesso
Cicli mestruali	Da variabile a regolare	Regolare		Lunghezza del ciclo variabile (>7 giorni di differenza rispetto alla norma)	≥2 cicli saltati e un intervallo di amenorrea (≥60 giorni)	Amenorrea 12 mesi	Nessuno		
		Riduzioni della lunghezza ~2 giorni							
Alterazioni endocrine	FSH normale		TFSH	TFSH			TFSH		

*Stadi caratterizzati principalmente da sintomi vasomotori † = elevato

Stadio 0: Periodo Mestruale Finale (FMP); Stadio -5: inizio periodo riproduttivo; Stadio -4: picco del periodo riproduttivo; Stadio -3: ultima fase del periodo riproduttivo; Stadio -2: inizio periodo di transizione menopausale; Stadio -1: ultima fase del periodo di transizione menopausale; Stadio +1: entro 5 anni dal periodo mestruale finale (FMP); Stadio +2: oltre i 5 anni dal periodo mestruale finale (FMP)



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



L'ultimo decennio è stato caratterizzato da una rivalutazione dei rischi e benefici della TOS in menopausa, soprattutto riguardo al rischio cardiovascolare

Queste Raccomandazioni sono fondamentalmente ispirate al Global Consensus Statement redatto dalle delle maggiori Società Scientifiche internazionali

CLIMACTERIC, 2016
<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2016.1196047>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers^a, J. E. Hall^b, J. V. Pinkerton^c, S. Cerdas Pérez^d, M. Rees^e, C. Yang^f and D. D. Pierroz^g

The following Consensus Statement is endorsed by The International Menopause Society, The North American Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The Asia Pacific Menopause Federation, The International Osteoporosis Foundation and The Federation of Latin American Menopause Societies.



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

Review

Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment

Valerie A. Flores,¹ Lubna Pal,¹ and JoAnn E. Manson²

Endocrine Reviews, 2021, Vol. 42, No. 6, 720–752

doi:10.1210/endrev/bnab011

Review



Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 29, No. 7, pp. 767-794
DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
© 2022 by The North American Menopause Society

NAMS POSITION STATEMENT

The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society



Principi generali per una corretta TOS

- La TOS deve essere considerata parte di una valutazione clinica integrata che racchiuda raccomandazioni sullo stile di vita, l'esercizio fisico, la dieta per il mantenimento o il raggiungimento di uno stato di salute e di benessere ottimale.
- La menopausa non è una malattia e non necessita di terapia
- Alcune donne possono risentire del calo ormonale e avere bisogno di una sostituzione
- Selezione delle donne
 - ✓ Trattare solo le donne sintomatiche
- Timing
 - ✓ Mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni
 - ✓ Inizio precoce
- Personalizzazione
 - ✓ Non esiste il dosaggio ideale
 - ✓ Diverse combinazioni hanno caratteristiche peculiari
 - ✓ Ridurre il dosaggio con l'età



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

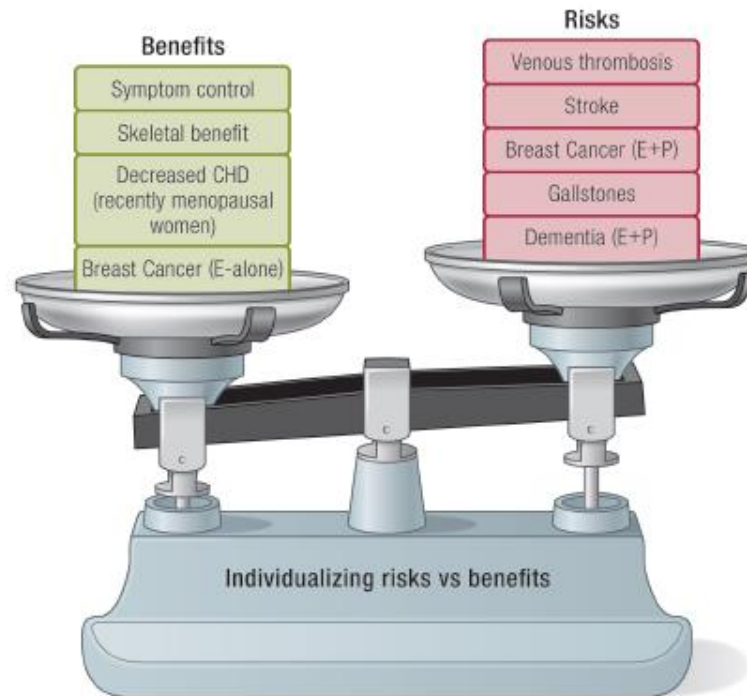
Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

Graphical Abstract

Endocrine Reviews, 2021, Vol. 42, No. 6, 720–752
doi:10.1210/endrev/bnab011
Review



Hormone therapy in menopause: concepts, controversies and approach to treatment





SAFETY

NAMS Position statement, 2022

Key points

- The appropriate, often lowest, effective dose of systemic ET consistent with treatment goals that provides benefits and minimizes risks for the individual woman should be the therapeutic goal. (Level III)
- The various formulations, doses, and routes of prescription hormone therapy preparations have comparable high efficacy for relieving VMS. (Level I)
- Formulation, dose, and route of administration for hormone therapy should be determined individually and reassessed periodically. (Level III)
- Different hormone therapy doses, formulations, and routes of administration may have different effects on target organs, potentially allowing options to minimize risk. (Level II)
- The appropriate formulation, dose, and route of administration of progestogen is needed to counter the proliferative effects of systemic estrogen on the endometrium. (Level I)
- Overall, the increased absolute risks associated with EPT and ET are rare (<10/10,000/y) and include increased risk for VTE and gallbladder disease. In addition, EPT carries a rare increased risk for stroke and breast cancer, and if estrogen is inadequately opposed, an increased risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. (Level I)
- The absolute risks are reduced for all-cause mortality, fracture, diabetes mellitus (EPT and ET), and breast cancer (ET) in women aged younger than 60 years (Figure 1).⁹ (Level I)

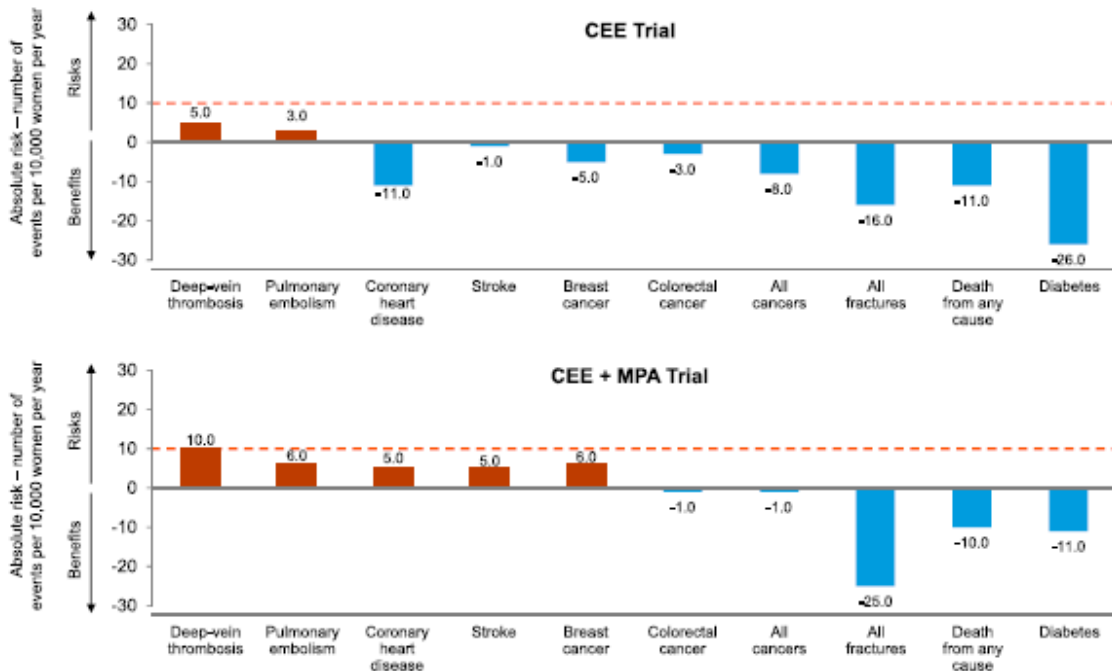


FIG. 1. Benefits and risks of the two hormone therapy formulations, conjugated equine estrogens (CEE) alone or in combination with medroxyprogesterone acetate (MPA), evaluated in the Women's Health Initiative for women aged 50 to 59 years. Risks and benefits are expressed as the difference in number of events (number in the hormone therapy group minus the number in the placebo group) per 10,000 women per year, with <10 per 10,000 per year representing a rare event (dashed red line). Adapted from Manson JE, et al.⁹



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

PRESCRIZIONE

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



- La TOS NON va consigliata in assenza di una chiara indicazione
- ## INDICAZIONI
- Sindrome vasomotoria
 - Sindrome genitourinaria
 - Prevenzione della osteoporosi e fratture ad essa correlate

 - Altro ma attualmente dibattuto : dolori muscolo-articolari migranti, modificazioni del ritmo sonno veglia, alterazioni dell'umore, disfunzioni sessuali, atrofia degli epitelii (cute, capelli, connettivi)



Associazione Ginecologi Consultoriali



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

Menopausal Hormone Therapy: Indications for Treatment

Management of Menopausal Symptoms

HT remains the most effective treatment option available for the management of menopausal vasomotor symptoms (VMS) and the genitourinary syndrome of menopause (GSM) (7-9). Both conditions are highly prevalent in postmenopausal women, affecting 80% and 50%, respectively, and adversely affecting health and quality of life. HT is approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for both of these indications, as well as for prevention of bone loss, and treatment of premature hypoestrogenism. In a meta-analysis of RCTs in aging women (on average age 50 years), it was found that both oral conjugated equine estrogens (CEE) or transdermal estradiol (E₂) (with or without the addition of a progestin) were effective in ameliorating hot flashes, reducing symptoms by 70% to 95%

Endocrine Reviews, 2021, Vol. 42, No. 6

(10). For the treatment of GSM, a systematic review found that vaginal estrogen products were the most effective form of treatment for genitourinary symptoms, with superiority over vaginal lubricants and moisturizers (11). Clinical management guidelines, available HT formulations, and alternative treatment options are discussed in the following sections. Ongoing debate about the benefit:risk profile of HT when used to prevent osteoporosis, another FDA-approved indication for HT, are also addressed in detail.

NAMS POSITION STATEMENT

Menopause, Vol. 29, No. 7, 2022

Key point

- **Hormone therapy is FDA approved for four indications: moderate to severe VMS; prevention of osteoporosis in postmenopausal women; treatment of hypoestrogenism caused by hypogonadism, BO, or POI; and treatment of moderate to severe vulvovaginal symptoms. FDA guidance for treatment of genitourinary symptoms related to menopause in the absence of indications for systemic ET suggests the use of low-dose topical vaginal ET. (Level I)**



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA

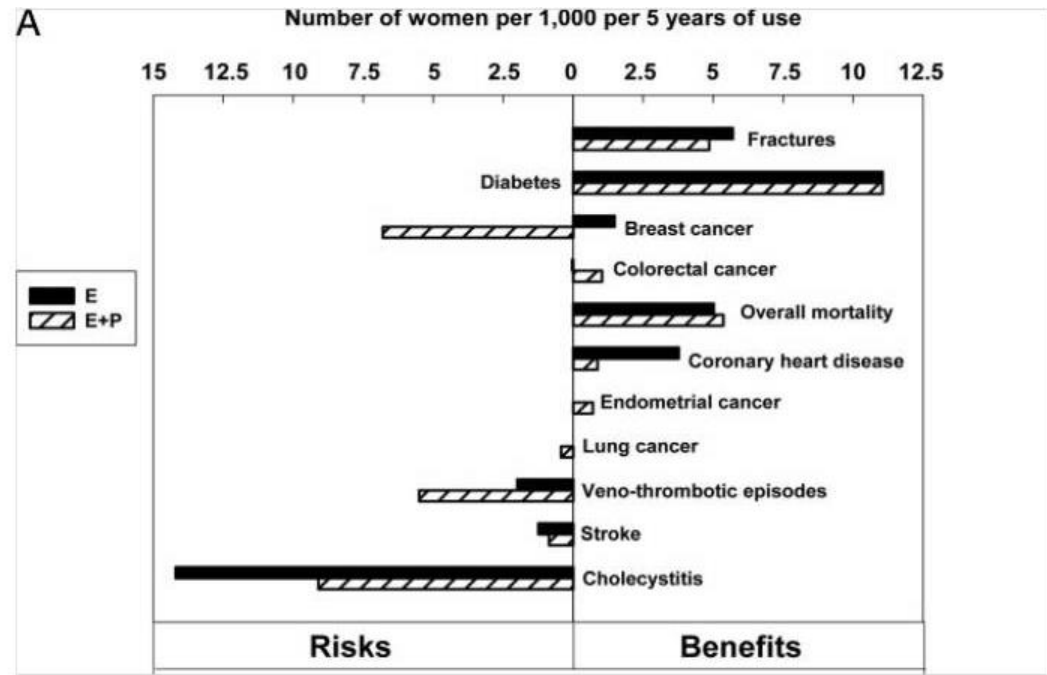


La TOS è la terapia più efficace per il trattamento della sintomatologia climaterica

- sintomi vasomotori
- sindrome genitourinaria
- possono migliorare con la TOS
 - dolori muscolo-articolari
 - alterazioni del tono dell'umore
 - modificazioni del ritmo sonno-veglia
 - modificazioni del comportamento sessuale
 - QoL



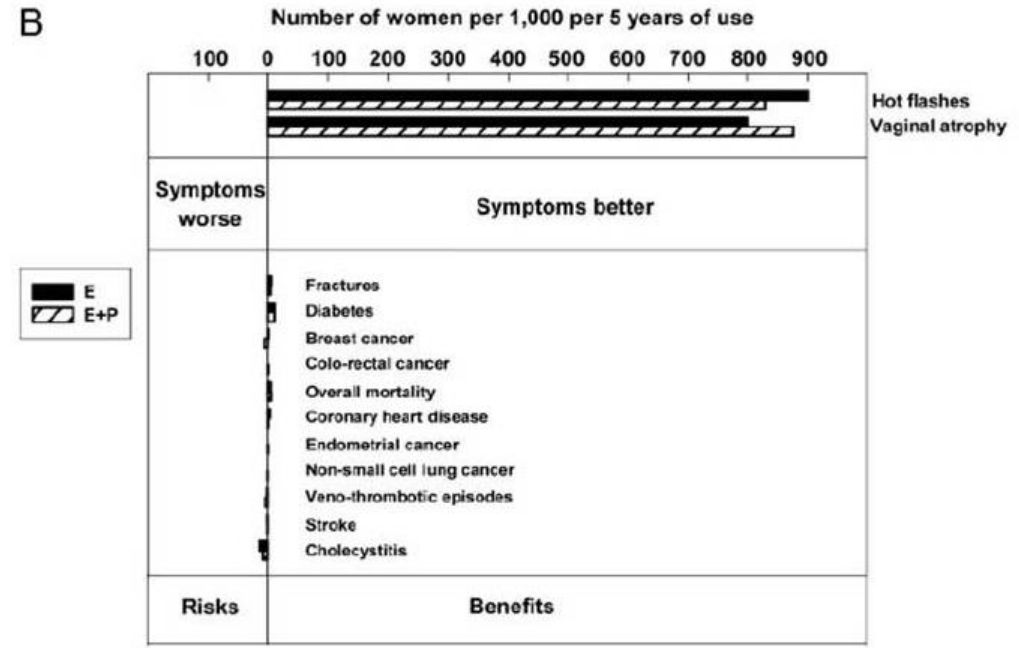
Effetti della TOS in 1000 donne di età fra i 50 ed i 59 anni o comunque entro i 10 anni dalla menopausa



da Santen RJ , Allred DC , Ardoin SP , et al . Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 (Suppl 1) : s1 – 66



Effetti della TOS in 1000 donne di età fra i 50 ed i 59 anni o comunque entro i 10 anni dalla menopausa



tratta da Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 (Suppl 1) : s1 – 66



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



Principi generali rapporto rischi e benefici

- Selezione delle donne
- Inizio del trattamento
- Tipo, dose della preparazione

Counseling

- Usare termini comprensibili
- Riportare i rischi e i benefici della TOS in numeri assoluti, poichè Odds ratio o percentuali possono generare confusione ed inutili allarmismi



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



- Il termine TOS indica terapie con estrogeni (per via orale, transdermica e vaginale), progestinici, terapie combinate estro-progestiniche, sequenziali o continue, Tibolone, TSEC con dosaggi e profili rischi/benefici potenzialmente molto diversi
- **È inappropriato applicare alla TOS un effetto di classe evidentemente inesistente**

EC vs E2

Orale vs TTS

Terapia vaginale
vs sistemica

Progestinici vs
SERMS



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

DOSE	Estradiolo orale (mg)	Estrogeni coniugati (mg)	Estradiolo gel transcutaneo (mg)	Estradiolo cerotto (mcg)	Tibolone (mg)
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

Quando è presente l'utero l'estrogeno deve essere controbilanciato da una adeguata dose di progestinico che può essere di varia derivazione (MPA, levonorgestrel, progesterone micronizzato, diidrogesterone; IUD medicata offlabel; BZD + CEE) per ridurre/eliminare il rischio di iperplasia/carcinoma endometriale.



Table 4. Progestogen formulations

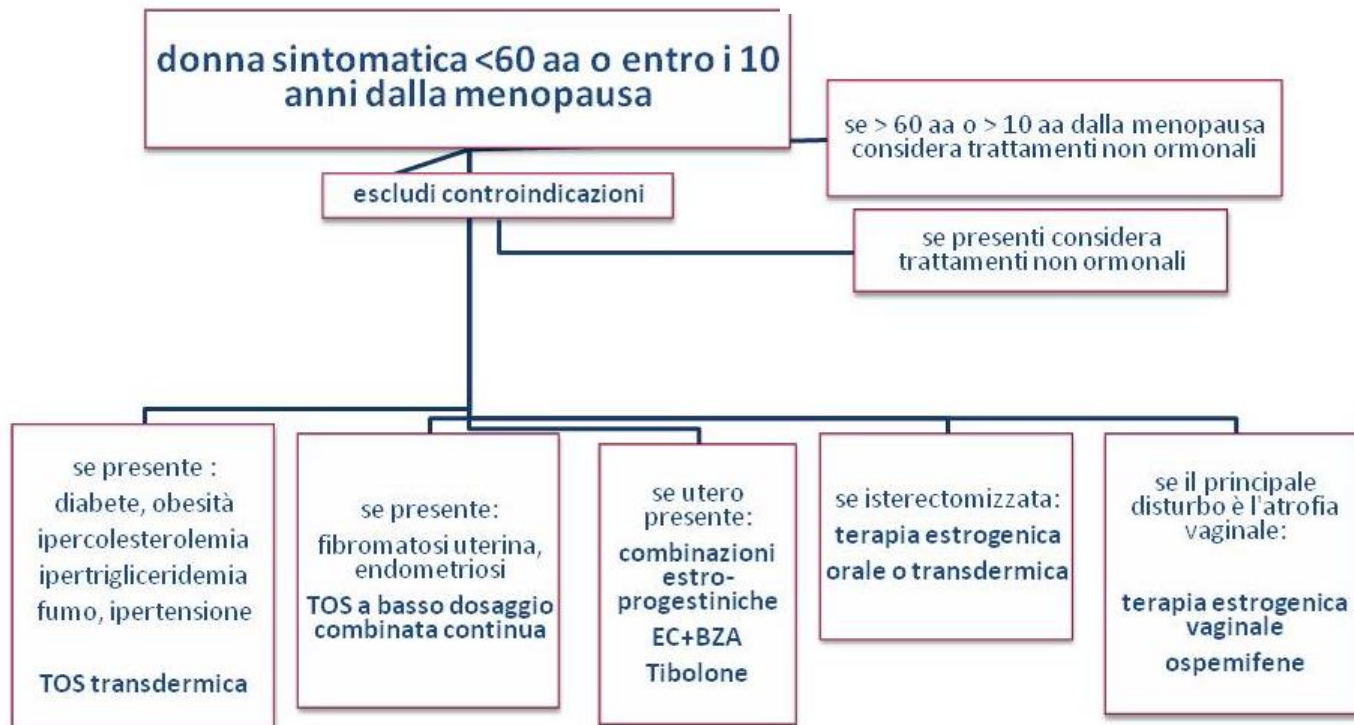
Progestogen class	Formulation	Comparable dose		Dosing regimens			
Oral Progesterone	MP	Nonethinylated	acetate				
			Levonorgestrel	0.075 mg	Daily, sequential		
21-Carbon derivatives	Medroxyprogesterone Acetate			52 mg	5-7 y		
				19.5 mg	5 y		
				13.5 mg	3 y		
			Desogestrel	0.15 mg	Daily, sequential		
			Norgestriate	0.09 mg	Daily, sequential		
			Gestodene	0.2 mg	Daily, sequential		
			Dienogest	2 mg	Daily, sequential		
19-Norpregnanes	Cyproterone acetate Dydrogesterone Chormadinone acetate	Spironolactone derivative	Drosperinone	2 mg	Daily, sequential		
			Vaginal	Progesterone off-label use	4% gel	45 mg	Twice weekly, every other day, sequential
				Trimegestone	Suppository	100 mg	Twice weekly, every other day, sequential
				Promegestone			
				Nomegestrol Nomegestrol acetate			
19-Nortestosterone	Norethindrone	Intrauterine	Levonorgestrel off-label use	Intrauterine device	52 mg	5-7 y	
					19.5 mg	5 y	
Ethinylated	Norethindrone acetate				13.5 mg	3 y	

Abbreviations: E₂, estradiol; MP, micronized progesterone; VMS, vasomotor symptoms.



PROCEDIMENTO OPERATIVO PER LA PRESCRIZIONE DELLA TOS

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA





24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

CONTROINDICAZIONI

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



- Sanguinamento uterino anomalo non investigato
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma endometriale ormonosensibile tipo I
- Iperplasia endometriale non trattata
- Patologia coronarica e cerebrovascolare (ad es. angina, infarto del miocardio, ictus)
- Tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Malattie epatiche croniche o in atto, fino al ritorno alla normalità dei test di funzionalità epatica
- Porfiria cutanea tarda
- Otosclerosi
- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Rifiuto della donna informata



Principi generali

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



- La maggioranza delle donne in postmenopausa può utilizzare la TOS
- A chi ha controindicazioni: terapie alternative
- Trattare le donne sintomatiche
- Di età inferiore ai 60 anni ed entro 10 anni dalla menopausa senza controindicazioni
- La selezione delle pazienti sintomatiche in perimenopausa o nell'immediata postmenopausa è essenziale per mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni
- La presenza di sintomi della menopausa è correlata ad un maggior rischio endocrino-metabolico che condiziona un profilo di impiego clinico più mirato e razionale



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

I sintomi menopausali sono un marcatore di suscettibilità alla carenza estrogenica e di maggior rischio per:

- Nel breve termine:
 - Disturbi del sonno/insonnia
 - Alterazioni dell'umore/depressione
 - Ridotta QoL
- Nel lungo periodo
 - Alterazioni cognitive/mnemoniche
 - Osteoporosi
 - Prolasso genitale/incontinenza urinaria
 - Ipertensione /Sindrome metabolica
 - CVD



Premature ovarian insufficiency

Key points

- Women with POI and premature or early menopause may be at increased risk for fracture, CVD, heart failure, DM, overall mortality, persistent VMS, loss of fertility, bone loss, genitourinary symptoms, sexual dysfunction, cognitive and mood changes, increased risk of dementia, open-angle glaucoma, depression, and poor quality of life. (Level II)
- In the absence of contraindications, hormone therapy is recommended at least until the average age of menopause (approximately age 52 y), with an option for use of oral contraceptives in healthy younger women. (Level II)
- Results of the WHI trials in older women do not apply to women with POI or premature or early menopause. (Level II)
- In women with BO before the average age of menopause, early initiation of ET, with endometrial protection if the uterus is preserved, reduces VMS, genitourinary symptoms, risk for osteoporosis and related fractures, and likely CVD and overall mortality, with benefit seen in observational studies for CV mortality and cognitive impairment or dementia. (Level II)
- Fertility preservation and counseling should be explored for young women at risk for POI. (Level III)
- Ovarian conservation is recommended when hysterectomy is performed for benign indications in premenopausal women at average risk for ovarian cancer. (Level II)

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 29, No. 7, pp. 767-794
DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
© 2022 by The North American Menopause Society

NAMS POSITION STATEMENT

The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society



Personalizzazione

Criteria:

- Caratteristiche personali della paziente
- Familiarità
- Preferenze ed aspettative
- Sintomatologia prevalente
- Rapporto rischi/benefici più favorevole prima dei 60 anni e 10 anni dalla menopausa
- Dipende da dosaggio, tipo e via di somministrazione
- Dopo i 60 anni ridurre le dosi e privilegiare la via transdermica



1 Vasomotor symptom assessment

Confirm that hot flashes and/or night sweats are adversely affecting sleep, daytime functioning, or quality of life.

2 Risk factor assessment

Confirm that there are no absolute contraindications to menopausal hormone therapy

Breast or endometrial cancer

Cardiovascular disease (heart disease, stroke, transient ischemic attack)

Active liver disease

Undiagnosed vaginal bleeding

3 Menopausal hormone therapy initiation

Recommend	Consider with caution	Avoid*
<p>Age <60 years and Menopause onset within 10 years and Low risk of breast cancer and cardiovascular disease</p>	<p>Age ≥ 60 years OR..... Menopause onset >10 years prior OR..... Moderate risk of breast cancer† Or Cardiovascular disease*</p> <p>† - When endometrial protection is indicated, consider bazedoxifene or progesterone instead of medroxyprogesterone acetate (but potential thrombotic risks need further study).</p> <p>†In women with a history of estrogen-sensitive cancer, systemic HT should be avoided; consider nonhormonal medications.</p> <p>†Low-dose vaginal estrogen or vaginal DHEA are options for management of GSM, following consultation with the patient's oncologist. *Consider transdermal over oral regimens.</p>	<p>High risk of breast cancer or cardiovascular disease OR..... Age ≥60 years Menopause onset >10 years prior Moderate risk of breast cancer or cardiovascular disease</p> <p>*Nonhormonal agents are preferred</p>

Endocrine Reviews, 2021, Vol. 42, No. 6, 720–752
 doi:10.1210/endrev/bnab011
 Review



Figure 2. Approach to initiating menopausal hormone therapy (HT) (333). DHEA, dehydroepiandrosterone; GSM, genitourinary syndrome of menopause. Modified from Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. JAMA. 2019;321(24):2458-2459. Copyright© 2019 American Medical Association. All rights reserved.



CALCOLATORI DI RISCHIO: MAMMELLA

There are no established clear criteria for recommending (or avoiding) MHT based on a woman's risk of breast cancer.

The National Cancer Institute Breast Cancer Risk Assessment Tool provides a standardized online risk calculator for 5-year risk of invasive breast cancer.

The International Breast Intervention Study calculator predicts 10-year and lifetime risk.

Although these provide useful predictive information, all are limited by only moderate discriminatory accuracy. Mammographic breast density, when added to these methods, may emerge as an important objective risk for women contemplating MHT.

In women with a family history of breast cancer, HT does not affect the risk of subsequent breast cancer development.
In women *BRCA1/2* positive, HT (including estrogen alone) has not negated the risk reduction in cancer following prophylactic bilateral oophorectomy in cohort studies.
In a case-control study of *BRCA1*-positive women using estrogen-alone

Table 7. Breast Cancer Risk Cutoffs for Counseling Before Recommending MHT^a

Risk Category ^b	5-y HCl or BCS Breast Cancer Risk Assessment, %	Suggested Approach
Low	<1.67	MHT ok
Intermediate	1.67-6.17	Consider MHT
High	>6.17	Consider MHT with caution

The Menopause Decision-Support Algorithm starts with calculating the American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) 10-year CVD risk. Then stratifies by years since menopause to suggest appropriateness of MHT

Abbreviations: BCS, Breast

Endocrine Reviews, 4
/10.1213/er.01303

Current Age Sex Male Female Race White African American Other

Systolic Blood Pressure (mm Hg) Diastolic Blood Pressure (mm Hg)

TOTAL Cholesterol (mmol/L) HDL Cholesterol (mmol/L) LDL Cholesterol (mmol/L)

History of Diabetes? Yes No Smoker? Current Former Never

On Hypertension Treatment? Yes No On a Statin? Yes No On Aripiprazole Therapy? Yes No

Years Since Menopause Onset

10-y CVD Risk	<5 y	6 to 10 y
Low (<5%)	MHT ok	MHT ok
Moderate (5–10%)	MHT ok (choose transdermal)	MHT ok (choose transdermal)
High (>10%)*	Avoid MHT	Avoid MHT

For a woman at intermediate risk, family history, coronary artery calcium score, C-reactive protein, and ankle-brachial index can further stratify risk.

www.menopause.org





24° CONGRESSO NAZIONALE
A.Gi.Co.
Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

Monitoraggio della TOS

- Controllo ginecologico annuale: per rivalutare i sintomi, storia familiare e personale e terapia, prescrizione di esami clinici e strumentali
- Non vi è indicazione a porre limiti tassativi all'utilizzo della TOS, dipende dalla donna dai suoi sintomi e dagli obiettivi clinici



Associazione Ginecologi Consultoriali



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 29, No. 7, pp. 767-794
DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
© 2022 by The North American Menopause Society

NAMS POSITION STATEMENT

The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

Key points

- The safety profile of hormone therapy is most favorable when initiated in healthy women aged younger than 60 years or within 10 years of menopause onset, so initiation of hormone therapy by menopausal women aged older than 60 years requires careful consideration of individual benefits and risks. (Level I)
- Long-term use of hormone therapy, including for women aged older than 60 years, may be considered in healthy women at low risk of CVD and breast cancer with persistent VMS or at elevated risk of fracture for whom other therapies are not appropriate. (Level III)
- Factors that should be considered include severity of symptoms, effectiveness of alternative nonhormone interventions, and underlying risk for osteoporosis, CHD, cerebrovascular accident, VTE, and breast cancer. (Level III)
- Hormone therapy does not need to be routinely discontinued in women aged older than 60 or 65 years. (Level III)
- Mitigation of risk through use of the lowest effective dose and potentially with a nonoral route of administration becomes increasingly important as women age and with longer duration of therapy. (Level III)
- Longer durations or extended use beyond age 65 should include periodic reevaluation of comorbidities with consideration of periodic trials of lowering or discontinuing hormone therapy. (Level III)
- For women with GSM, low-dose vaginal ET may be considered for use at any age and for extended duration, if needed. (Level III)
- In the absence of contraindications, a woman should determine her preferred hormone therapy formulation, dose, and duration of use, with ongoing assessment and shared decision-making with her healthcare professional. (Level III)



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



Effetti collaterali della TOS

- Sanguinamenti anomali
 - Aumento delle procedure diagnostiche (i.e., isteroscopie, biopsie)
- Tensione /dolore mammario
 - Aumento delle procedure diagnostiche (ecografie, mammografie, biopsie)
- Nausea, gonfiore addominale, dolori pelvici
- Cefalea, irritabilità, depressione, difficoltà a concentrarsi
- Ritenzione di liquidi/aumento di peso



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA

Sindrome Genitourinaria della Menopausa



EFFETTI DELLA TOS A BREVE TERMINE

Scelta più efficace per

- Sintomi vasomotori
 - Alterazioni del tono dell'umore, instabilità emotiva
 - Disturbi del sonno
- Sintomi muscoloscheletrici
 - Dolori articolari e muscolari migranti
- Sintomi urogenitali
- Sessualità
- Ridotta Qualità di vita

- La TOS migliora i sintomi da atrofia urogenitale
- I preparati estrogenici vaginali sono la terapia di scelta per le donne che lamentano unicamente la sindrome genitourinaria
- Ospemifene per via orale è indicato per il trattamento dell'atrofia vaginale, con una efficacia simile a quella delle terapie estrogeniche vaginali.

Genitourinary symptoms

- Low-dose vaginal ET preparations are effective and generally safe for the treatment of GSM, with minimal systemic absorption, and are preferred over systemic therapies when ET is used only for genitourinary symptoms. (Level I)
- For women with breast cancer, low-dose vaginal ET should be prescribed in consultation with their oncologists. (Level III)
- Progestogen therapy is not required with low-dose vaginal estrogen, but RCT data are lacking beyond 1 year. (Level II)
- Nonestrogen prescription FDA-approved therapies that improve VVA in postmenopausal women include ospemifene and intravaginal DHEA. (Level I)



Osteoporosi postmenopausale

- La TOS
 - Riduce il turnover metabolico dell'osso
 - Previene la perdita di massa ossea
 - Riduce l'incidenza di tutte le fratture osteoporotiche, incluse le fratture vertebrali e femorali
- La TOS è indicata per la prevenzione dell'osteoporosi nelle pazienti con menopausa precoce e nelle donne in postmenopausa tra i 50 e i 60 anni con rischio di frattura
- Soltanto la TOS si è dimostrata capace di prevenire le fratture nelle donne non francamente osteoporotiche

Key points

- Hormone therapy prevents bone loss in healthy postmenopausal women, with dose-related effects on bone density. (Level I)
 - Hormone therapy reduces fracture risk in healthy postmenopausal women. (Level I)
 - Discontinuing hormone therapy results in rapid bone loss; however, no excess in fractures was seen in the WHI after discontinuation. (Level I)
 - Hormone therapy is FDA approved for prevention of bone loss, but not for treatment of osteoporosis. (Level I)
 - In the absence of contraindications, in women aged younger than 60 years or within 10 years of menopause onset, systemic hormone therapy is an appropriate therapy to protect against bone loss. (Level I)
 - Unless contraindicated, women with premature menopause without prior fragility fracture or osteoporosis are best served with hormone therapy or oral contraceptives to prevent bone density loss and reduce fracture risk, rather than other bone-specific treatments, until the average age of menopause, when treatment may be reassessed. (Level II)
- Decisions regarding initiation and discontinuation of hormone therapy should be made primarily on the basis of extraskeletal benefits (ie, reduction of VMS) and risks. (Level III)



Patologia cardiovascolare

- Gli effetti della TOS sulla patologia cardiovascolare dipende dal tipo di paziente, dal timing dell'inizio di terapia e dal tipo di terapia
- La HT iniziata in donne con sintomatologia climaterica, sane, al di sotto di 60aa di età o entro i 10 anni dalla menopausa può ridurre il rischio di :
 - Malattia coronarica, mortalità cardiaca, mortalità totale
 - Effetti positivi della TOS su
 - ✓ Metabolismo lipidico
 - ✓ Resistenza insulinica e rischio di diabete
 - ✓ Pressione arteriosa
 - ✓ distribuzione di grasso corporeo
- La HT iniziata a dosaggi standard in donne oltre i 65aa e in donne con patologie cardiovascolari preesistenti può determinare un aumento del rischio cardiovascolare



Key points

- Hormone therapy significantly reduces the diagnosis of new-onset type 2 DM, but it is not government approved for this indication. (Level I)
- Hormone therapy is not contraindicated in otherwise healthy women with preexisting type 2 DM and may be beneficial in terms of glycemic control when used for menopause symptom management. (Level II)
- Although hormone therapy may help attenuate abdominal adipose accumulation, initiation of hormone therapy in recently postmenopausal women reduced or had no effect on subclinical atherosclerosis progression and coronary artery calcification in randomized, controlled trials. (Level I)
 - Observational data and meta-analyses show reduced risk of CHD in women who initiate hormone therapy when aged younger than 60 years or within 10 years of menopause onset. Meta-analyses show a null effect of hormone therapy on CHD after excluding open-label trials. (Level II)
 - Women who initiate hormone therapy aged older than 60 years or more than 10 or 20 years from menopause onset are at higher absolute risks of CHD, VTE, and stroke than women initiating hormone therapy in early menopause. (Level I)

Key points

- For healthy symptomatic women aged younger than 60 years or within 10 years of menopause onset, the favorable effects of hormone therapy on CHD and all-cause mortality should be considered against potential rare increases in risks of breast cancer, VTE, and stroke. (Level I)
- Hormone therapy is not government approved for primary or secondary cardioprotection. (Level I)
- Personal and familial risk of CVD, stroke, VTE, and breast cancer should be considered when initiating hormone therapy. (Level II)
 - The effects of hormone therapy on CHD may vary depending on when hormone therapy is initiated in relation to a woman's menopause since menopause onset. (Level I)



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

Evidence for or Against the “Timing Hypothesis”

In Animal Models

The timing hypothesis was first proposed by Thomas Clarkson in the 1990s (85). Using a cynomolgus monkey model, he found that initiating CEE immediately after bilateral ovariectomy resulted in a 70% reduction in coronary atherosclerosis, when compared to ovariectomized monkeys receiving placebo (86, 87). Conversely, monkeys that did not initiate treatment until 2 years following bilateral oophorectomy (the equivalent of > 6 years in humans) did not have a reduction in coronary atherosclerosis; estrogen did not cause plaque regression (86, 87). Nonhuman primates represent an ideal animal model for studying menopause because they have a more than 90% average genetic coding sequence identical to humans (88, 89). In addition, they experience surgical menopause after ovariectomy and respond to ET in a manner similar to that of women (88, 89). With respect to cognitive function, several monkey models have

been used to study the potential neuroprotective effects of HT based on timing of initiation. When ovariectomized monkeys are given HT within 6 months of oophorectomy, cognition improves; however, HT given 2 or more years following oophorectomy does not improve cognition (90). Human studies (as discussed later) have demonstrated similar findings. The mechanism by which early initiation of estrogen has favorable cardiovascular and neurological effects is felt to relate to its ability to play an anti-inflammatory/protective role only prior to an inflammatory insult, and prior to a prolonged hypoestrogenic state. For example, arteries from younger women without significant plaque buildup are able to age and following long periods of estrogen deprivation, cardiac and brain function is adversely affected by estrogen administration. In blood vessels, there is increased vasoconstriction and potential for plaque disruption in vessels following delayed exposure to E₂, and in the brain there is inability to mediate an anti-inflammatory response, with some data supporting a paradoxical effect of estrogen-mediated inflammation (91-93).



Associazione Ginecologi Consultoriali



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

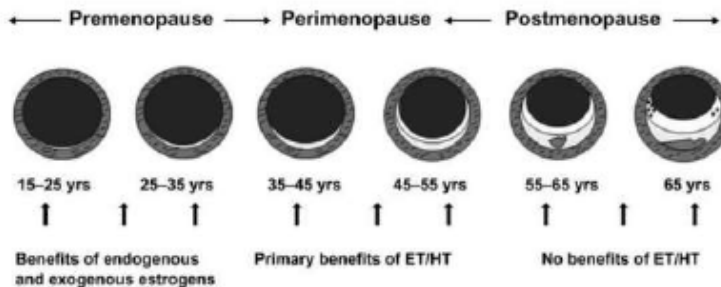
19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

THE TIMING HYPOTHESIS

The beneficial effects of MHT are
dependent on initiation before
plaque has formed.

Estrogen-induced cardioprotection

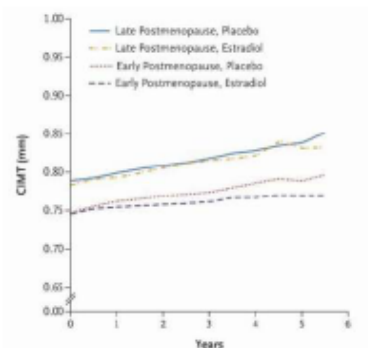


Schematic representation of the natural history of coronary atherosclerosis in US women.



THE TIMING HYPOTHESIS

- 643 donne sane in postmenopausa sono state stratificate in base al tempo trascorso dalla menopausa (<6 anni o ≥ 10 anni) e randomizzate nel gruppo 17β-estradiolo orale (+ progesterone vaginale se utero) o placebo.
- L'outcome primario era il tasso di variazione dello spessore intima-media dell'arteria carotide (CIMT).



- L'effetto dell'HRT sulla progressione del CIMT differiva tra gli stadi precoci e tardivi ($p = 0,007$).
- HRT nel gruppo < 6 anni è associata a una minore progressione dell'aterosclerosi subclinica rispetto al placebo ($p = 0,008$).
- Nel gruppo >10 anni i tassi di progressione del CIMT era simile a quello del gruppo placebo ($P = 0,29$)



TOS, Patologia Cardiovascolare e mortalità

- Studi osservazionali, RCTs e metanalisi dimostrano che la terapia con soli estrogeni diminuisce il rischio della mortalità totale e della mortalità legata alla malattia coronarica, in donne sane che abbiano iniziato la terapia in età inferiore ai 60 anni o comunque entro i 10 anni dalla menopausa.
 - I risultati ottenuti con le combinazioni E/P dipendono dal tipo e dalla dose del progestinico.
 - Il progesterone naturale o alcuni progestinici, come il drospirenone caratterizzato da proprietà antimineralcorticoidi, possono avere vantaggi aggiuntivi sul profilo cardiovascolare rispetto ad altri progestinici



Tromboembolismo Venoso

- Il rischio di tromboembolismo venoso durante la TOS dipende dall'età (è minimo sino ai 60 anni) e dal BMI.
 - Il rischio è maggiore nei primi 6-12 mesi di TOS .
 - Studi osservazionali hanno dimostrato che la terapia estrogenica transdermica, sembra eliminare il rischio trombo embolico associato con la terapia orale.
 - Il rischio tromboembolico può essere influenzato dal tipo di progestinico.
 - L'associazione EC+ BZA non sembra aumentare il rischio di tromboembolia venosa rispetto al placebo
-
- Lo screening per trombofilia prima della somministrazione della terapia sostitutiva non è indicato.
 - Un'accurata anamnesi e l'esame clinico sono essenziali per la valutazione del rischio trombotico.
 - Screening selettivi possono essere adottati sulla base della storia personale e familiare.
 - Il rischio di ictus è connesso con l'età
 - L'incremento del rischio per ictus ischemico è quantificabile nell'ordine di 1 caso in più/ 1000 donne l'anno, il che per definizione è un evento raro.
 - Comunque il rischio non aumenta nelle donne normotese di età tra i 50 e i 59 anni
 - I dati ottenuti con la terapia a basse dosi di estrogeni sono rassicuranti.



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



CONCLUSIONI

- La TOS deve essere prescritta esclusivamente a donne sintomatiche
- Un inizio precoce in età perimenopausale ottimizza il rapporto rischio/beneficio.
- La sicurezza della TOS dipende in larga parte dall'età di inizio
- Nelle donne sintomatiche con meno di 60 anni i benefici sono maggiori di qualsiasi ipotetico rischio.



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

TOS: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA



CONCLUSIONI

- Le preparazioni con basse dosi mantengono i benefici su sintomi e osteoporosi, mentre riducono gli effetti collaterali e i potenziali rischi.
- Il progesterone naturale ed alcuni progestinici, come il diidrogesterone e drospirenone, possono ridurre gli effetti collaterali
- L'associazione di EC e BZA ha la potenzialità di contrastare gli effetti degli estrogeni su mammella ed endometrio e PMS, mantenendo l'efficacia terapeutica sui sintomi ed un profilo metabolico ottimale, evitando la somministrazione dei progestinici
- Per il trattamento della sola Sindrome Genitourinaria sono da preferirsi i trattamenti estrogenici locali a basso dosaggio o la somministrazione orale di



Associazione Ginecologi Consultoriali



24°

CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.Co.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

CONCLUSIONS

- Hormone therapy is the most effective treatment for VMS and GSM and has been shown to prevent bone loss and fracture.
- Risks of hormone therapy differ for women, depending on type, dose, duration of use, route of administration, timing of initiation, and whether a progestogen is needed. Treatment should be individualized using the best available evidence to maximize benefits and minimize risks, with periodic reevaluation.
- For women aged younger than 60 years or within 10 years of menopause onset and without contraindications, the benefit-risk ratio appears favorable for treatment of bothersome VMS and for the prevention of bone loss and reduction of fracture. Based on the WHI RCTs, longer duration may be more favorable for ET than for EPT.
- For women who initiate hormone therapy more than 10 or 20 years from menopause onset or when aged 60 years or older, the benefit-risk ratio appears less favorable than for younger women because of greater absolute risks of CHD, stroke, VTE, and dementia.
- For GSM symptoms not relieved with nonhormone therapies, low-dose vaginal ET or other government-approved therapies (eg, vaginal DHEA or oral ospemifene) are recommended.

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 29, No. 7, pp. 767-794
DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
© 2022 by The North American Menopause Society

NAMS POSITION STATEMENT

The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society



Associazione Ginecologi Consultoriali



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

ESSENTIAL POINTS

- The effects of menopausal hormone therapy vary based on clinical factors (age, time since menopause, and comorbidity status) and by hormone therapy type, dose, and route of administration
- In healthy women less than 10 years since menopause onset, or younger than 60 years, hormone therapy is a safe, effective treatment option for menopausal symptoms; the benefits extend beyond the control of vasomotor symptoms and genitourinary syndrome of menopause to include reductions in risk of fracture and type 2 diabetes
- Transdermal estrogens avoid first-pass hepatic metabolism, and available studies have not found an increased risk of venous thrombosis; for postmenopausal women with risk factors for cardiovascular disease or who are obese, the transdermal route of hormone therapy is preferred
- Secondary analysis of the Women's Health Initiative (WHI) trials found that younger women within 10 years of menopause did not have an increased risk of coronary heart disease or all-cause mortality
- Breast cancer risk was significantly reduced in the WHI estrogen-alone trial; conjugated equine estrogen formulations contain more than 10 estrogens that can have differential actions on the target tissue, which may in part explain the reduction in breast cancer
- Breast cancer risk may be influenced by choice of progestogen in hormone therapy regimens; the tissue selective estrogen complex allows for beneficial effects of estrogens without the need for a progestogen to counteract estrogen's effects on the endometrium, thereby avoiding the potential negative effect of progestogens on the breast
- For those experiencing loss of ovarian function at an earlier age than the average population norms, consideration for initiation of hormone therapy is advisable not only to mitigate the symptoms resulting from hypoestrogenism, but also to prevent the long-term health consequences associated with premature onset of estrogen insufficiency



24° CONGRESSO NAZIONALE

A.Gi.CO.

Sindrome dell'ovaio policistico
e disturbi metabolici della menopausa:
due facce della stessa medaglia?

19-21
Ottobre
2022

Grand Hotel Excelsior
REGGIO CALABRIA

Grazie per l'attenzione....

