

DonnaMed

Periodico di aggiornamento medico
per la salute della donna

A cura di

Rossella E. Nappi

Menopausa
e terapia
ormonale
oggi

www.donnamed.it

Vol. 5 - N. 1 - 2017

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Vol. 5 • N. 1 • 2017

A cura di
Rossella E. Nappi

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche • Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA
Via Riviera, 39 • 27100 Pavia
Tel. 0382526253 r.a. • Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Menopausa e terapia ormonale oggi

L'importanza
di un inquadramento
diagnostico-terapeutico
personalizzato

Rossella E. Nappi
Giovanni Cavalli

*Servizio scientifico offerto da MSD Italia S.r.l. ai Sigg. Medici
Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze dell'autore
e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l.
Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il riassunto
delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice*

Direttore Responsabile
P.E. Zoncada

Registrazione Tribunale di Milano
n. 81 del 14/03/2014

© Copyright 2017 by  EDIMES
Edizioni Internazionali s.r.l.
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a. - Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto dell'editore.

Premessa

Questa iniziativa editoriale ha l'obiettivo di fare un punto aggiornato su quella che potremmo definire una medicina di precisione in età post-riproduttiva. La metodologia scelta si basa sul presentare una serie di casi clinici emblematici nella pratica quotidiana del ginecologo, al fine di fornire uno spunto di riflessione sul concetto della personalizzazione nel processo decisionale diagnostico-terapeutico. Se da un lato è molto importante conoscere a fondo le più recenti linee guida internazionali in tema di menopausa e tutte le terapie ormonali "vecchie" e "nuove" oggi a disposizione per la cura dei sintomi a breve termine e la prevenzione delle patologie a medio-lungo termine, dall'altro è opportuno sottolineare che ogni donna vive la "sua" esperienza menopausale come un percorso autobiografico che deve essere sempre decodificato in un'ottica bio-psico-sociale. Esistono cioè vari fenotipi di donne in menopausa ed il compito principale del ginecologo consiste nell'identificare le caratteristiche di ciascuna sulla base della storia familiare e personale, del profilo sintomatologico e dei segni clinici, oltre che di pochi esami mirati ad identificare il rischio cardiovascolare, metabolico, osseo, oncologico, ecc.

Ripensiamo, pertanto, alla menopausa in una prospettiva nuova che è quella di favorire un invecchiamento di successo in un Paese come il nostro dove le donne dopo i 50 anni sono più di 12 milioni con una aspettativa di vita pari a circa 85 anni, ma con un grado di disabilità da non sottovalutare. Infatti, soltanto "giocando di anticipo" nell'età del cambiamento ormonale noi colleghi ginecologi possiamo portare un contributo significativo ad una medicina che sia davvero preventiva, promuovendo dieta e stili di vita corretti e proponendo scelte terapeutiche condivise, laddove necessario. Oltre che aiutare le nostre pazienti sul versante della qualità di vita, abbiamo, così, la possibilità concreta di rallentare la comparsa di fattori di rischio di assoluto rilievo per le principali patologie croniche femminili.

Buona lettura e buon lavoro a tutti!

Rossella E. Nappi

Centro per la Procreazione Medicalmente Assistita, Endocrinologia Ginecologica e Menopausa, Clinica Ostetrica e Ginecologica, IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

Con la collaborazione di

Giovanni Cavalli

ATS della Città Metropolitana di Milano

Menopausa e terapia ormonale oggi

L'importanza di un inquadramento diagnostico-terapeutico personalizzato

1. Terapia Ormonale della Menopausa: finalmente nuove linee guida condivise a livello mondiale

Circa 15 anni fa, la pubblicazione dei primi dati del ben noto studio *Women's Health Initiative* (WHI) ha suscitato un incredibile clamore sui rischi dell'uso della terapia ormonale sostitutiva della menopausa (MHT) ed ha allontanato moltissime donne dalla cura della sintomatologia climaterica, anche in presenza di disturbi di grado severo, minando la relazione medico-paziente in un periodo della vita femminile in cui l'approccio preventivo è fondamentale. Per di più, un numero elevato di medici, soprattutto tra le nuove generazioni, ha sviluppato una visione confusa sull'argomento e gli stessi ginecologi presentano lacune formative e difficoltà nell'approccio alla paziente, cui consegue una scar-

sa capacità decisionale sul versante terapeutico (1, 2).

Una serie di re-analisi hanno fatto finalmente chiarezza sul fatto che tale studio, che era stato inizialmente disegnato per valutare i benefici e i rischi della terapia ormonale a lungo termine verso placebo nei confronti di talune patologie croniche della post-menopausa, ha prodotto dei risultati che globalmente non potevano essere applicati alle donne tra i 40 e i 60 anni che afferiscono normalmente ai nostri ambulatori per la cura della sintomatologia menopausale, soprattutto di tipo vasomotorio. Infatti, le donne incluse nello studio avevano una età di media di 63 anni, un tasso elevato di patologie croniche preesistenti e non presentavano necessariamente sintomi climaterici (3, 4).

Oggi, tutte le più importanti società scientifiche (*Figura 1*) che si occupano di salute della donna in età post-riproduttiva (5-9) concordano sul fatto che la MHT prescritta in donne con sintomatologia vasomotoria mo-

**Rossella E. Nappi¹
Giovanni Cavalli²**

*¹Centro per
la Procreazione
Medicalmente
Assistita,
Endocrinologia
Ginecologica
e Menopausa,
Clinica Ostetrica
e Ginecologica,
IRCCS Policlinico
San Matteo,
Università degli
Studi di Pavia
²ATS della Città
Metropolitana
di Milano*

- 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
- The Federation of Latin American Menopause Societies

FIGURA 1 - Principali società scientifiche che hanno aderito al documento di consenso globale su MHT. (De Villiers et al, 2016)

derata-severa in menopausa recente (meno di 10 anni) e/o con meno di 60 anni si accompagna ad una serie di benefici per la qualità di vita e la salute che superano i rischi. Infatti, il rischio assoluto di eventi avversi è molto ridotto nelle donne nelle quali la MHT viene prescritta sotto i 59 anni rispetto a quanto si verifica nelle donne più avanti in età e l'effetto netto su tutte le cause di mortalità nelle donne più giovani è neutrale o persino favorevole, senza dimenticare l'efficacia pressoché assoluta sulla sintomatologia menopausale. Nelle donne che vanno in menopausa prima dei 45 anni è davvero consigliabile, in assenza di controindicazioni, intraprendere una MHT, almeno fino all'età di 50-52 anni, perché le conseguenze della carenza estrogenica troppo precoce condizionano un più alto rischio di patologie croniche e degenerative, oltre che di sintomatologia generalmente più severa. La

MHT può essere poi assunta per il tempo che il medico e la donna concordano insieme, revisionando tale scelta ogni anno sulla base del quadro clinico e del profilo individuale di rischio e beneficio.

Le linee guida sottolineano, poi, che la MHT è una terapia diversificata in termini di classe farmacologica, dosaggio, via di somministrazione, e deve essere personalizzata, tenendo in considerazione variabili non soltanto bio-mediche, ma anche psico-sociali. Oltre alla MHT classica con estrogeni [estrogeni coniugati equini (CE) per via orale ed estradiolo (E2) per via orale o transdermica] e progestinici (per via orale, transdermica, intravaginale, intrauterina), questi ultimi indicati in donne non isterectomizzate, è importante sempre ricordare che esistono molecole con caratteristiche particolari quali i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERMs), come il raloxifene, il basedoxifene e l'ospemifene, ed una molecola definita STEAR (regolatore tessuto specifico dell'attività estrogenica) come il tibolone, oltre che il recente complesso estrogenico tessuto specifico (TSEC) costituito da una associazione di estrogeni coniugati e basedoxifene (CE/BZA).

Donne con sintomi sistemici lievi e/o assenti devono comunque essere seguite regolarmente in un'ottica preventiva sul versante cardio-cerebrovascolare, metabolico, osseo, oncologico, ecc, ed in presenza di sintomi specifici, come quelli ascrivibili all'atrofia vulvo-vaginale (AVV), recentemente ridefinita sindrome genito-urinaria della menopausa (GSM), devono essere trattate con terapie vaginali di natura non-ormonale

(lubrificanti, idratanti, laserterapia, ecc.) e/o ormonale locale (estradiolo, estriolo, promestriene) o ormonale sistemica (ospemifene), a seconda dei casi (10-17).

Da ultimo, è essenziale ricordare che la gestione corretta di una donna in età menopausale prevede un counselling specifico su tutti quei fattori correlati allo stile di vita (dieta, esercizio fisico, fumo, caffeina, alcool, ecc.) che possono influenzare la salute ed il benessere della donna sempre, ma in particolare in menopausa (18), oltre che l'identificazione di quelle condizioni che controindicano l'uso di una MHT e richiedono strategie terapeutiche differenti (approcci non ormonali e/o non farmacologici) (19).

2. Terapie Ormonali “vecchie” e “nuove” della Menopausa

La MHT ha attraversato una significativa evoluzione in questi ultimi 50 anni e, soprattutto dopo la pubblicazione del WHI, si è orientata sull'uso di bassi dosaggi estrogenici e di progestinici, ove possibile sempre più simili al progesterone naturale, o allo stesso progesterone micronizzato (per via orale o vaginale) (20). Le linee guida (5-9) non fanno una grande differenza tra i differenti composti, anche se, per esempio, indicano con un livello di evidenza di grado B che la terapia con E2 per via transdermica è la prima scelta nelle donne obese con sintomatologia climaterica. Esiste, dunque, un accordo generale che la MHT, compresi il tibolone e la combinazione di estrogeni coniugati

e bazedoxifene (CE/BZA), costituisce il trattamento più efficace della sintomatologia vasomotoria in menopausa indipendentemente dall'età, ma i benefici superano più facilmente i rischi se iniziata, nelle donne sintomatiche, prima dei 60 anni di età, oppure entro 10 anni dalla menopausa in assenza di fattori personali che ne controindichino l'utilizzo. Inoltre, la MHT, compreso il tibolone, è efficace nel prevenire la perdita di densità ossea nelle donne in post-menopausa e può essere intrapresa nelle donne in post-menopausa a rischio di frattura o osteoporosi prima dei 60 anni d'età, oppure entro 10 anni dalla menopausa. Anche CE/BZA è efficace nel prevenire la perdita di densità ossea nelle donne in post-menopausa, ma, stante la sua recente introduzione, mancano ancora i dati sulle fratture (21, 22).

La scelta del tipo di terapia e della via di somministrazione deve essere individualizzata e deve basarsi sugli obiettivi del trattamento, sulle preferenze della paziente e sul profilo di sicurezza. Il dosaggio deve essere il minore appropriato ed efficace e la durata deve essere valutata da caso a caso sulla base del bilancio rischi-benefici nel tempo. Una terapia soltanto estrogenica è appropriata unicamente nelle donne isterectomizzate; in presenza dell'utero, è richiesta l'aggiunta di un progestinico per la protezione endometriale, ad eccezione dei CE, che possono essere combinati con BZA a questo scopo.

La MHT, compreso il Tibolone, è efficace nel trattamento dell'AVV/GSM, ma la terapia estrogenica locale a basso dosaggio è di prima scelta nelle donne in postmenopausa che

non presentano sintomatologia sistemica e lamentano soltanto secchezza vaginale e dispareunia, o che hanno la necessità di prevenire le infezioni urinarie ricorrenti. L'Ospemifene è la prima terapia orale introdotta esclusivamente per il trattamento della dispareunia dovuta alla secchezza vulvo-vaginale e dei sintomi associati all'AVV ed il fatto di essere un SERM non lo controindica nelle donne operate e guarite di tumore della mammella (23, 24).

Riguardo all'uso di una terapia androgenica in menopausa le linee guida supportano l'uso del testosterone, da solo o in associazione alla MHT, in donne in post-menopausa con una diagnosi di disturbo del desiderio sessuale e dell'eccitazione (nei Paesi dove è disponibile) correlabile alla carenza androgenica, un'entità clinica, difficile da diagnosticare dal punto di vista laboratoristico, ma più frequente nelle donne in menopausa

prematura (chirurgica, spontanea, post-chemioterapica) (6, 25). Il tibolone, grazie alle sue blande, ma significative, proprietà androgeniche, può costituire una valida alternativa nel trattamento delle disfunzioni sessuali nelle donne in post-menopausa, mentre la terapia sistemica con DHEA (un precursore androgenico) non si è dimostrata più efficace del placebo in termini di miglioramento della funzione sessuale e del benessere generale (6, 26).

Da ultimo, è importante ricordare che la tipologia di molecole, i dosaggi e gli schemi di terapia devono essere proposti anche tenendo in considerazione la fase della transizione menopausale nella quale può essere ancora indicata una terapia ormonale con proprietà contraccettive [a bassissimo dosaggio (15-20 mcg) di etinil-estradiolo (EE) o con E2] o una MHT di tipo sequenziale ciclico/continuo che garantisca il sanguinamen-

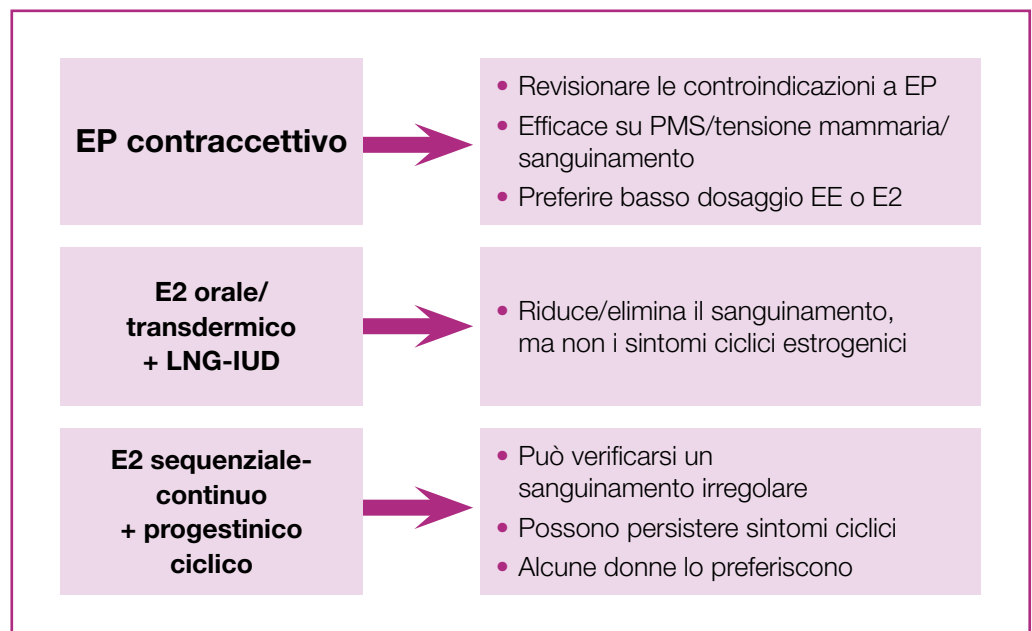


FIGURA 2 - Terapie ormonali della perimenopausa. (Modificato da Jane & Davis, 2014)

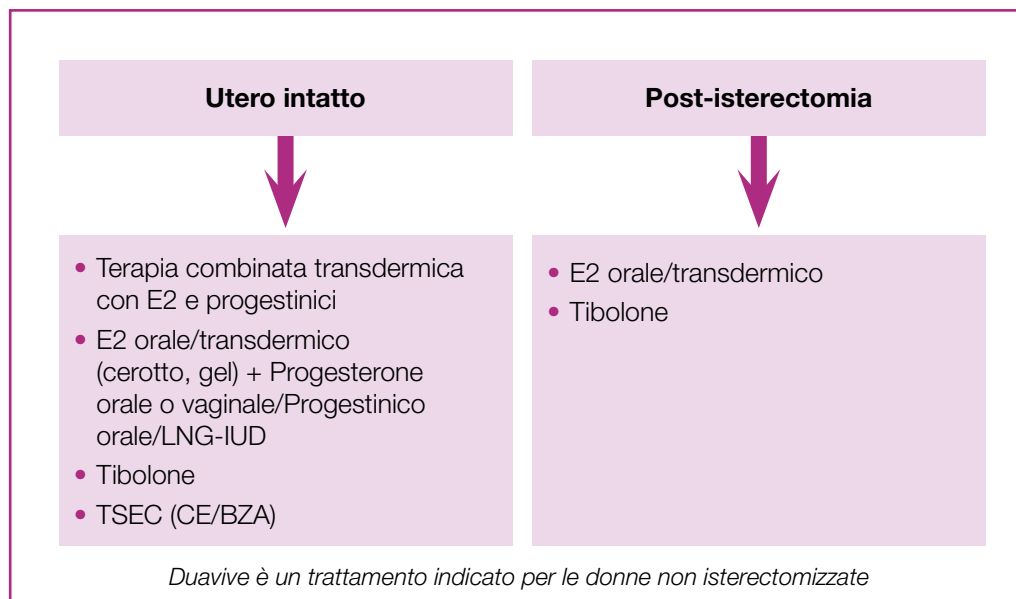


FIGURA 3 - Terapie ormonali della postmenopausa. (Modificato da Jane & Davis, 2014)

to periodico da privazione progestinica (*Figura 2*). In post-menopausa, la MHT di tipo combinato continuo (27) (*Figura 3*).

3. Il concetto di intolleranza progestinica e il ruolo del TSEC

La disponibilità oggi di un preparato classificato come TSEC, cioè di una combinazione che unisce gli effetti degli estrogeni coniugati (CE) con quelli del SERM basedoxifene (BZA), è un importante passo avanti nella MHT sia sul profilo della tollerabilità che della sicurezza (28). Infatti, lo stesso WHI ha dimostrato che i CE da soli, alla dose di 0,625 mg, nella donna isterectomizzata comportano soltanto un modesto aumento del rischio trombotico nella fascia di età tra i 50 e i 59 anni, migliorando in modo significativo il

corteo sintomatologico della postmenopausa ed il rischio di fratture e riducendo tutti i possibili rischi a lungo termine, incluso quello di tumore della mammella (1). Per di più, l'associazione con un SERM come BZA, capace di una azione agonista a livello osseo e di una profonda azione antagonista a livello uterino, garantisce una neutralità sull'endometrio che permette di non utilizzare il progestinico nella donna con utero intatto (29, 30). Questo dato, unitamente al fatto che studi pre-clinici sul tessuto mammario hanno dimostrato per BZA una azione antiproliferativa tipica dei SERMs, permette di ipotizzare che un TSEC contenente 0,45 mg di CE e 20 mg di BZA abbia un'azione almeno neutrale sul rischio di sviluppare tumore della mammella¹ (31). L'ampio programma di sperimentazione di CE/BZA (studi SMART) (*Figura 4*) (32-36) ha dimostrato che tale preparato esercita effetti positivi sulle

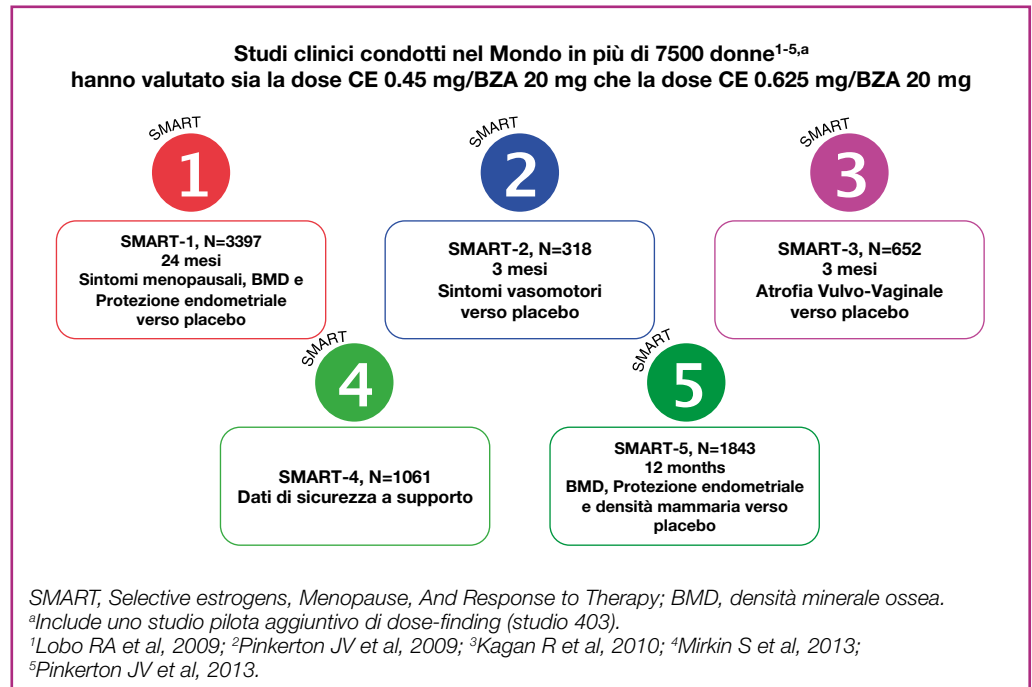


FIGURA 4 - Il Programma di sviluppo clinico (SMART) di CE/BZA nella postmenopausa.

vampate di calore, e più in generale sulla sindrome climaterica, soprattutto sulla qualità del sonno, sul trofismo osseo e vaginale, con un tasso di amenorrea dell'88% dopo 12 cicli di trattamento e nessuna evidenza di modificazioni della densità mammaria e di mastodinia dopo 24 mesi (37). Inoltre, i dati fino ad ora disponibili non hanno dimostrato un effetto additivo dei CE e del BZA sul rischio trombotico, con un effetto minimo sul bilancio coagulativo, un effetto positivo sul profilo lipidico (aumento del colesterolo HDL) ed un effetto neutrale sul peso corporeo (37). L'associazione CE 0,45 mg con BZA 20 mg può, dunque, costituire una MHT di prima scelta in tutte quelle donne in menopausa recente (meno di 10 anni dall'età della menopausa) per le quali l'utilizzo del progestinico appare inappropriato o con un profilo di

rischio-beneficio sfavorevole. Infatti, il ruolo del TSEC nella MHT deve essere anche letto alla luce dell'evidenza che esiste una categoria di donne che manifestano una entità clinica nota come intolleranza progestinica, cioè presentano sintomi e/o condizioni patologiche che si manifestano o peggiorano a seguito dell'esposizione al progesterone (nella fase luteale) o ai progestinici (contraccezione ormonale, terapia di supporto della fase luteale, ecc.) e alla caduta dei tassi circolanti (unitamente alla caduta dei livelli di estrogeni) (38-40). In effetti, a pensarci bene, il progesterone non è un ormone tipico delle donne in età climaterica e non sarebbe nemmeno da considerarsi un ormone femminile in senso stretto perché il suo scopo principale è quello di antagonizzare gli effetti proliferativi degli estrogeni sull'endometrio. È

¹ L'effetto di Duavive sul rischio di cancro della mammella non è noto.

prodotto in grande quantità dal corpo luteo per modulare la fisiologia ovarica, uterina e mammaria, regolata dagli estrogeni e per favorire tutti i processi adattativi necessari alla gravidanza, al parto e all'allattamento. Regola, infatti, molte funzioni che coinvolgono la muscolatura liscia, la reattività vascolare, il sistema immunitario, il metabolismo, il bilancio energetico, oltre che la neuroprotezione ed il comportamento. È anche un importante metabolita intermedio nella produzione di altri steroidi (androgeni, corticosteroidi) ed il progesterone, così come i progestinici, esercitano un ruolo fondamentale a livello cerebrale agendo da ormoni neuroattivi

(neurosteroidi) (41, 42). La *Figura 5* riassume numerose condizioni patologiche (per esempio, diabete, asma, epilessia, manifestazioni autoimmunitarie, ecc), disturbi della sfera psichica (per esempio, depressione riproduttiva, ansia, ecc.) e sintomi soggettivi (per esempio dismenorrea, labilità emotiva, cefalea, ecc.) che risentono della presenza e/o caduta del progesterone/progestinici e ne testimoniano il ruolo pleiotropico multi-sistemico (38-42). In tali situazioni, sarebbe preferibile evitare l'uso del progesterone/progestinico in postmenopausa per sfavorire la comparsa e/o esacerbazione di segni e sintomi di intolleranza progestinica.

Durante l'età riproduttiva, alcune donne riportano sintomi e/o condizioni patologiche che si manifestano o peggiorano con:

– **ESPOSIZIONE AL PROGESTERONE** seguita da

– **CADUTA DEL PROGESTERONE** (ASSOCIATA ALLA CADUTA DEGLI ESTROGENI)

- Acne
- Appendicite Acuta
- Porfiria Acuta Intermittente
- Afte
- Asma
- Diabete
- Allergie e Anafilassi
- Epilessia
- Eritema multiforme
- Glaucoma
- Angioedema Ereditario
- Sindrome del Colon Irritabile
- Emicrania
- Sclerosi Multipla
- Tachicardia Sopraventricolare Parossistica
- Artrite Reumatoide
- Orticaria
- Ansia
- Disturbo Bipolare
- Disturbi del Comportamento Alimentare
- Depressione associata alla transizione Menopausale
- Depressione Post-partum (PPD)
- Sindrome Premestruale (PMS)
- Disturbo Disforico Premestruale (PMDD)
- Aggressività
- Gonfiore
- Tensione mammaria
- Capogiri
- Dismenorrea
- Labilità Emotiva
- Affaticamento
- Calo della memoria
- Cefalea
- Irritabilità
- Calo della Libido
- Attacchi di panico
- Dolore pelvico
- Scarsa concentrazione
- Irrequietezza
- Disturbi del sonno
- Secchezza vaginale
- Astenia

**anche con l'uso di progesterone/progestinici esogeni*

FIGURA 5 - L'intolleranza Progestinica è una Entità Clinica. (Panay & Studd, 1997; Case & Reed, 2011; Pinkerton et al, 2010)

4. Elementi chiave di un processo decisionale diagnostico-terapeutico personalizzato

Nella pratica clinica quotidiana l'opportunità di intraprendere una MHT è una scelta individuale, frutto di una alleanza medico-paziente, che deve tener conto di tre variabili fondamentali:

- 1) **la donna** con la sua storia familiare e personale sul versante della salute generale e riproduttiva;
- 2) **la sindrome**, cioè la tipologia di sintomi che la donna manifesta;
- 3) **gli strumenti** che comprendono quell'insieme di valutazioni obbiettive e di indagini cliniche che sono parte fondamentale del processo decisionale diagnostico-terapeutico personalizzato (*Figura 6*).

Non vi è ombra di dubbio che la menopausa rappresenta una gran-

de opportunità di prevenzione ed una visita approfondita costituisca il pilastro essenziale per una gestione adeguata dell'evento climaterico, permettendo di identificare da un lato i fattori che orientano verso l'utilizzo di una MHT e dall'altro quelli che la controindicano (43). In ogni caso, dialogare con la donna sulle possibilità di scelta è determinante nell'orientare verso un progetto di salute e benessere in età post-riproduttiva che contenga, ove possibile, i rischi individuali modulati da fattori genetici ed epigenetici, e che vada al di là della decisione o meno di intraprendere una MHT, la quale non dovrebbe comunque essere mai raccomandata senza una chiara indicazione (44, 45). Le linee guida ci indicano il percorso da seguire per una scelta ragionata sulla base di evidenze scientifiche. Se consideriamo la donna, tutte le caratteristiche elencate nella *Figura 7* sono importanti per un percorso diagnostico-terapeutico personalizzato. Per esempio, l'età, alcuni aspetti della vita riproduttiva ed il tipo di menopausa, soprattutto se prematura, determinano un ragionamento a cascata che deve integrarsi con la presenza di una sintomatologia moderata-severa (*Figura 8*), tenendo conto anche della tipologia e della durata dei sintomi, e con una serie di dati oggettivi, quali il peso, la distribuzione del grasso corporeo, la densità mammaria e minerale ossea, ecc. (*Figura 9*). Nell'insieme, tutti questi fattori danno origine a numerosi fenotipi clinici di donne in menopausa, ognuno con possibili scelte terapeutiche personalizzate (*Figura 10*).

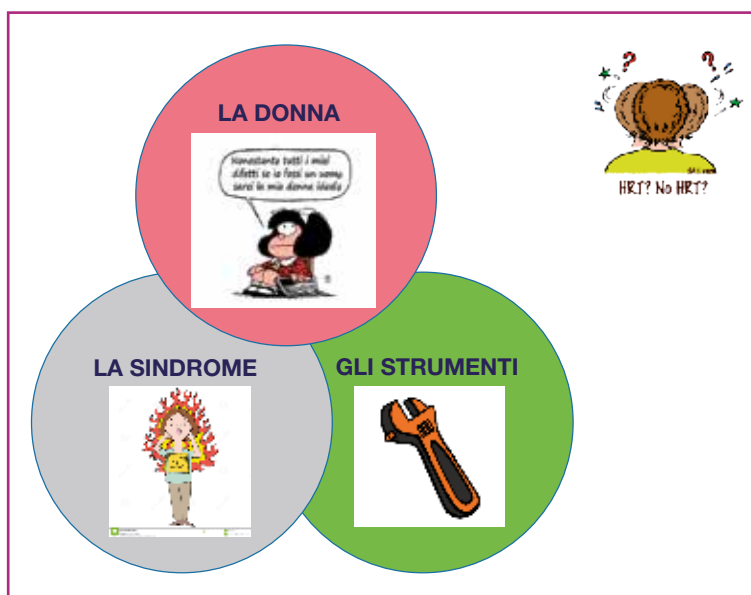


FIGURA 6 - Il processo decisionale della MHT. (RE Nappi, 2016)

Caratteristiche della Storia Personale

GENERALI

- Età
- Educazione
- Anamnesi Familiare
- Anamnesi Personale
- Patologie Croniche
- Neoplasie Maligne
- Farmaci
- Pregressa TVP
- Dieta
- Attività fisica
- Fumo
- Caffaina
- Alcolici
- Sostanze ricreative
- Partner
- Lavoro
- Stile di vita
- Stress
- Abitudini sessuali



RIPRODUTTIVE

- Età del Menarca/Gravidanze/Menopausa
- Storia dei Cicli Mestruali
- Uso di terapie contraccettive
- **Amenorrea Secondaria**
- Anoressia Nervosa
- Sindrome dell'Ovaio Policistico
- Endometriosi
- Infertilità
- Aborti ricorrenti
- PMS/PMDD/PPD
- Emicrania Mestruale/altre cefalee ciclo-correlate
- Parità
- Ipertensione gestazionale
- Diabete gestazionale
- **Tipo di Menopausa**
- Neoplasie Mammarie/Ginecologiche Ereditarie
- Disfunzioni del Pavimento Pelvico
- Precedente uso di ormoni ed eventuali effetti collaterali

- **Altri fattori Psico-Relazionali ed Ambientali**

FIGURA 7 - Il processo decisionale della MHT. (RE Nappi, 2016)

Caratteristiche della Sintomatologia

LA SINDROME



SINTOMI MENOPAUSALI

- **Tipo**
- Frequenza
- Severità
- Inizio
- **Durata**



- **Altri fattori di Comorbidità**

FIGURA 8 - Il processo decisionale della MHT. (RE Nappi, 2016)

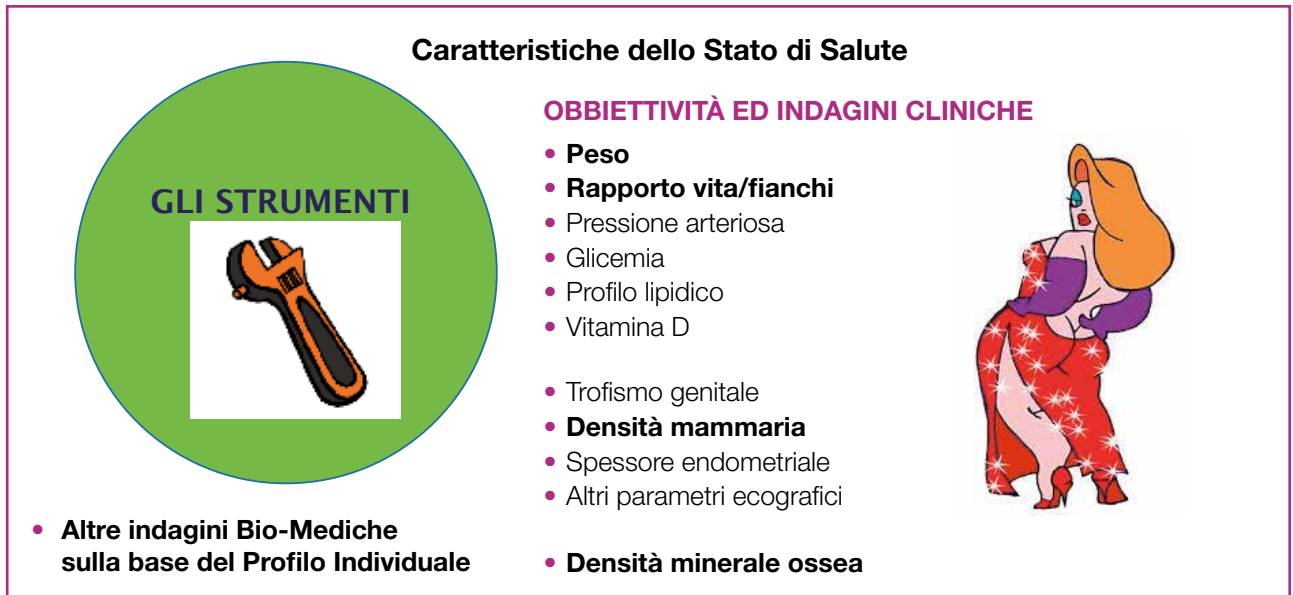


FIGURA 9 - Il processo decisionale della MHT. (RE Nappi, 2016)

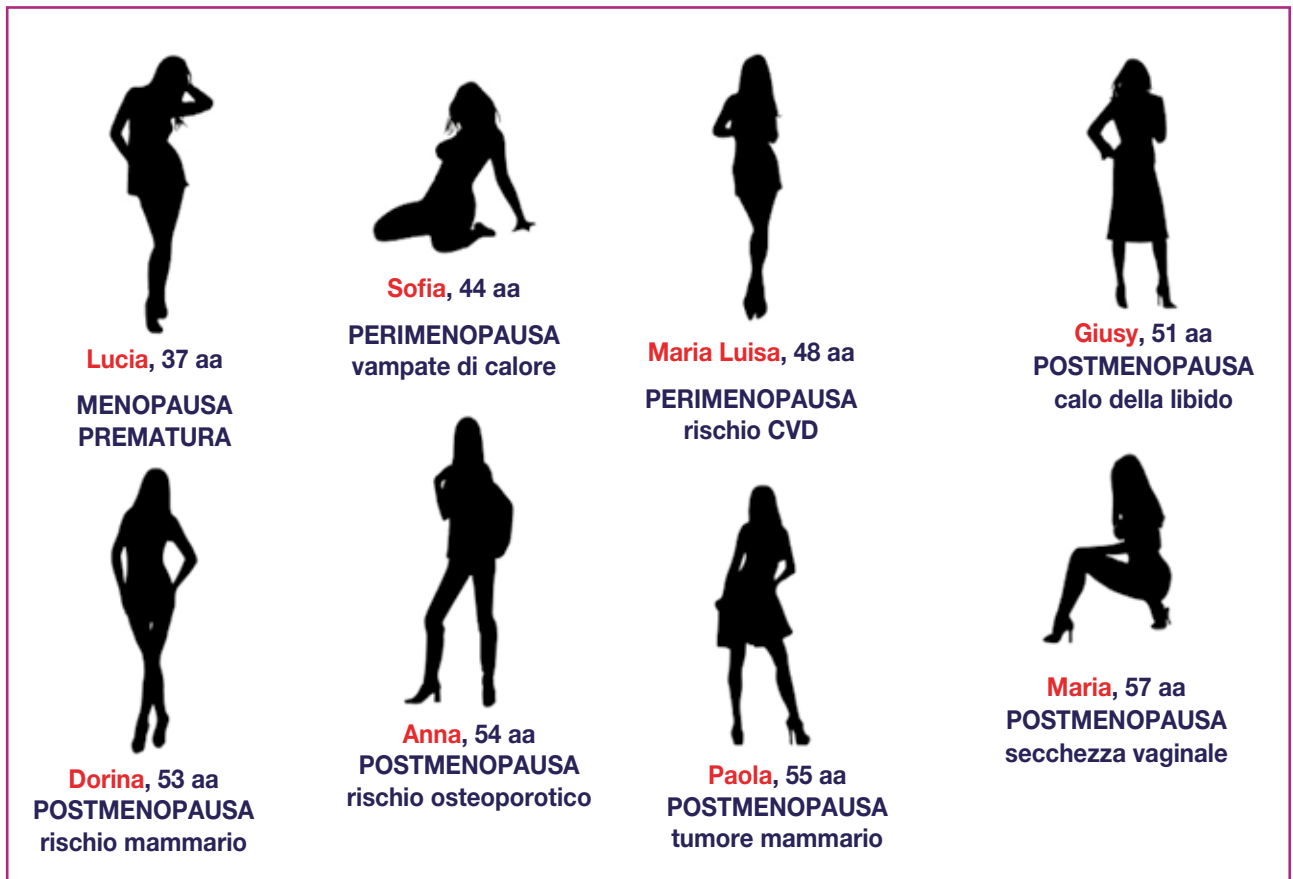


FIGURA 10 - Molteplicità dei fenotipi clinici in menopausa. (RE Nappi, 2016)

5. Lucia 37 anni - menopausa prematura

La donna: insegnante di inglese, separata, una figlia di 11 anni, danza moderna regolarmente da molti anni, no partner. Portatrice sana di anemia mediterranea. Familiarità per distiroidismo (madre), k colon (padre). Pregressa amenorrea secondaria da calo ponderale negli anni dell'università trattata con terapia estro-progestinica (EP). Ultima mestruazione (UM): circa un anno fa.

La sindrome: vampate di calore lievi, difficoltà ad addormentarsi, lieve stato ansioso-depressivo, non secchezza vaginale.

Gli strumenti: normopeso (BMI 20,4 kg/m²), anemica (Hb 10,8 g/dl), profilo lipidico ottimale, FSH 78 UI/L, tiroidite di Hashimoto in eutiroidismo (TSH 1,9 mIU/ml), Vitamina D insufficiente (22 ng/ml), densità mammaria elevata, spessore endometriale lineare (2 mm) con ovaie compatte, MOC lombare con osteopenia severa (T score - 2,3).

Quale terapia? Lucia è una candidata alla MHT perché ha una insufficienza ovarica prematura/menopausa precoce, anche se non presenta vampate di calore moderate-severe. Ha un quadro di osteopenia, cui probabilmente ha contribuito il periodo di amenorrea da calo ponderale nell'età giovanile. È, dunque, candidata in futuro ad un potenziale rischio di frattura, oltre che a sviluppare sintomi di AVV che probabilmente allo stato attuale non avverte, stante la giovane età e l'assenza di un'attività sessuale regolare. Ha, inoltre, una familiarità per k colon da screenare nel tempo e sulla quale una MHT può

esercitare dei benefici. In assenza di un desiderio specifico di Lucia di rivedere il flusso mestruale come un segno tangibile di normalità, in considerazione anche dello stato anemico e del fatto che non sembra esserci un'attività follicolare residua, è opportuno proporre una MHT che non induca il sanguinamento da privazione e la scelta potrebbe ricadere su una *terapia EP combinata a basso dosaggio per via orale o transdermica*, oppure anche, in considerazione della densità mammaria elevata, sul tibolone o il TSEC con CE/BZA.

6. Sofia 44 anni - perimenopausa con vampate di calore

La donna: impiegata, coniugata, 2 gravidanze normodecorse, EP in passato. Ex-fumatrice da 2 anni. Gentilizio silente. UM: circa un mese fa (intervallo variabile tra 20 e 40 giorni). Esprime necessità contraccettive.

La sindrome: vampate di calore e sudorazioni diurne e notturne associate a nervosismo ed irritabilità soltanto quando il flusso mestruale ritarda, lievi artralgie. Occasionale secchezza vaginale postmestruale.

Gli strumenti: normopeso (BMI 22,7 kg/m²), profilo lipidico ottimale, normotesa, pregresso riscontro ecografico di cisti ovarica funzionale. Ecografia mammaria nella norma.

Quale terapia? Sofia è una donna relativamente giovane con ancora cicli mestruali più o meno regolari. Seppure meno probabile, esiste ancora un rischio di gravidanza indesiderata ed, in assenza di controindi-

cazioni di rilievo, è una candidata ad una terapia contraccettiva ormonale. Stante l'età, le irregolarità mestruali con rischio di patologia funzionale ovarica e/o uterina, e la iniziale sintomatologia menopausale che orienta verso periodi di ipoestrogenismo transitorio, la scelta potrebbe ricadere su una *contraccezione a base di estrogeni naturali (E2) o a bassissimo dosaggio di Etinil estradiolo (EE 15-20 mcg)*, monitorando l'impatto sul benessere generale e sessuale.

7. Maria Luisa 48 anni - perimenopausa con rischio CVD

La donna: maestra elementare, coniugata, 1 gravidanza complicata da diabete gestazionale con taglio cesareo per mancato impegno (neonato femmina: 3.850 g), IUD al rame rimosso circa 5 anni fa per flussi abbondanti.

Fumatrice sociale (<5 sigarette/die). Sedentaria. Madre deceduta per ictus ischemico dopo 5 anni di disabilità. Padre k gastrico, vivente. UM: due mesi fa, della durata di 15 giorni, abbondante.

La sindrome: vampate e sudorazioni diurne e notturne con risvegli frequenti ed episodi di tachicardia e probabili rialzi pressori (cefalea, testa confusa). Fame nervosa e ansia libera.

Gli strumenti: sovrappeso [BMI 27,2 kg/m², rapporto vita/fianchi (WHR) 0,86], probabile insulino-resistenza (HOMA index basale 2,9) con trigliceridi nella norma (140 mg/dl), pressione arteriosa borderline (145/90 mm Hg). Utero fibromato-

so (spessore endometriale 7 mm in amenorrea). Mammografia nella norma con riscontro ecografico di 2 cisti mammarie semplici.

Quale terapia? Maria Luisa è una donna sintomatica che presenta un profilo di rischio cardio-vascolare e metabolico, oltre che un possibile rischio futuro di patologia endometriale. Necessita di un counselling accurato per quanto riguarda la dieta e lo stile di vita per favorire la perdita di peso e lo stato di salute generale. La sintomatologia ed il profilo clinico di Maria Luisa orientano verso una *terapia con E2 per via transdermica a basso dosaggio in associazione con una IUD medicata al levonorgestrel (LNG-IUD)* che sarebbe da preferire rispetto ad una scelta di un progestinico, se pure ad elevata neutralità metabolica (per esempio il diidrogesterone), o al progesterone per via vaginale. Infatti, il rilascio intrauterino, oltre che limitare gli effetti sistemici del LNG, esercita un effetto diretto sull'endometrio che può essere utile nel controllo dei flussi mestruali abbonanti e nel rischio di iperplasia endometriale.

Maria Luisa ha già sperimentato l'uso di uno IUD in passato e, dunque, può essere più favorevole al suo utilizzo.

8. Giusy 51 anni - post-menopausa con calo della libido

La donna: casalinga, coniugata con imprenditore (55 anni), 2 gravidanze normodecorse, parti eutocici, allattamento al seno (12 mesi). Pregresso ipertirodismo trattato in età adolescenziale (mai recidive). Pila-

tes 2 volte/settimana. Buon accordo coniugale. Vino rosso (un bicchiere a cena). Assume 10.000 UI/sett di colecalciferolo (D3) da 2 anni. Usa lubrificanti al bisogno. È piuttosto spaventata dal pensiero di dover usare ormoni perchè la sua più cara amica è stata da poco operata di un k mammella. Madre vivente con pregressa frattura di femore (74 anni). Padre deceduto per IMA (69 anni). UM: circa 18 mesi fa.

La sindrome: vampate attualmente lievi (in passato più severe e curate con medicina complementare), deflessione recente del tono dell'umore e significativo calo della libido già in perimenopausa. Attualmente, dolore al rapporto sessuale ed evitamento dell'intimità. Occasionali sintomi di urgenza minzionale.

Gli strumenti: normopeso (BMI 21,3 kg/m²), normotesa, esami ematochimici nella norma. Vitamina D nella norma (49 ng/ml). MOC femorale con osteopenia lieve (T score - 1,4). TSH e prolattina nella norma (0,6 mUI/ml e 11 ng/ml, rispettivamente). Non alterazioni significative della statica pelvica e segni di AVV di grado lieve. Endometrio lineare (3 mm). Reperti ecografici e mammografici di normalità.

Quale terapia? Giusy ha una sintomatologia vasomotoria lieve ed è, pertanto, una candidata ad una terapia mirata al tono dell'umore e ai disturbi della sfera sessuale che non sembrano correlarsi ad aspetti relazionali e/o conseguenti ad una atrofia uro-genitale severa.

Non ha fattori di rischio significativi, se non un quadro di osteopenia che può anch'esso beneficiare di una MHT e può motivarla alla terapia,

stante la familiarità per frattura. La terapia di prima scelta è il *tibolone*, anche se non sarebbe controindicata una MHT con EP in regime combinato continuo a basso dosaggio o piuttosto la combinazione CE/BZA, in considerazione dei timori di Giusy sul versante del rischio oncologico mammario.

9. Dorina 53 anni - post-menopausa con rischio mammario

La donna: avvocato a livello internazionale, single, un aborto volontario a 24 anni. Ha iniziato una nuova relazione da pochi mesi con coetaneo che vive all'estero. Ha assunto EP per almeno 15 anni, ben tollerato. Ex-fu-matrice (da 10 anni). Alcool sociale (fine settimana). Nuoto, quando riesce, soprattutto nella stagione estiva. Prodotto nutraceutico per lieve ipercolesterolemia. Assume 25.000 UI/mese di colecalciferolo (D3) da 6 mesi. Madre deceduta a 60 anni per k mammella ormono-dipendente. Zia paterna deceduta per k ovarico non altrimenti specificato. Padre k prostata, vivente (82 anni).

Sollecitata da un collega in precedenza ad approfondire la sua storia familiare oncologica con una consulenza genetica, si è rifiutata per un atteggiamento fatalistico di "vivere alla giornata". UM: circa 2 anni fa.

La sindrome: vampate diurne e notturne severe che interferiscono significativamente con la qualità della vita e l'attività lavorativa. Aumento di peso di circa 4 kg negli ultimi 2 anni e secchezza cutanea. Cistiti postcoitali e bruciore vulvo-vaginale ricorrente.

Gli strumenti: normopeso (BMI 20,8 kg/m²), normotesa, colesterolo totale ai limiti superiori (240 mg/dl, con HDL nella norma 69 mg/dl e trigliceridi ai limiti superiori 152 mg/dl). Utero ed annessi in fisiologica involuzione all'ecografia pelvica transvaginale. Segni di una AVV moderata. Mammografia nella norma con calcificazioni di significato benigno. MOC lombare con osteoporosi lieve (T score - 2,8).

Quale terapia? Dorina è molto motivata ad assumere una MHT perché vive una nuova storia d'amore ed ha bisogno di sentirsi in forma sul versante personale e lavorativo. Ha certamente un rischio personale (nulliparità) e familiare di k mammella, di cui è consapevole, ed esegue controlli regolari, sforzandosi di seguire uno stile di vita il più sano possibile compatibilmente con il carico di stress professionale. Presenta una sintomatologia vasomotoria severa ed ha già una osteoporosi, probabilmente da correlarsi al basso peso, al peggioramento tabagismo, ad un rischio familiare non noto. Dorina è una candidata ad una MHT che limiti il più possibile il rischio mammario, ma che sia anche efficace sui sintomi climaterici e sulla perdita di massa ossea, oltre che favorisca il profilo lipidico.

La scelta potrebbe ricadere su una combinazione con *CE/BZA*, magari abbinando una terapia ormonale o non ormonale locale per favorire il rapido miglioramento della sintomatologia vaginale. In alternativa, anche una MHT con EP in regime combinato continuo a basso dosaggio o il tibolone potrebbero trovare impiego, revisionando nel tempo il profilo rischio-beneficio.

10. Anna 54 anni - post-menopausa con rischio osteoporotico

La donna: dirigente d'azienda, coniugata, un figlio di 21 anni che vive all'estero. Parto eutocico (neonato: 2.900 g), allattamento al seno (4 mesi). Disturbo alimentare restrittivo in età adolescenziale con 4 anni di amenorrea secondaria non trattata. Ha assunto EP fino alle soglie della menopausa, sospeso per cefalea catameniale.

Dall'inizio della menopausa (48 anni) varie MHT per via orale in regime sequenziale e continuo, sospese definitivamente da circa 6 mesi per deflessione del tono dell'umore e cefalea più o meno presenti con tutti i preparati.

In terapia con 50000 UI/mese di colecalciferolo (D3) da 3 anni. Pressoché vegetariana, svolge regolare attività fisica (jogging, nuoto, sci). Mai fumo. Astemia. Madre deceduta a 77 anni per deterioramento cognitivo in disturbo borderline di personalità e terapia psicofarmacologica di vecchia data. Padre k polmone, deceduto (62 anni). UM: circa 1 anno fa, da MHT.

La sindrome: vampate diurne lievi e notturne moderate con astenia mattutina e sporadici attacchi di panico. Concomita sensazione di mente annebbiata e difficoltà di concentrazione con umore deflesso e timori per il futuro. Rapporti sessuali ormai sporadici per secchezza vaginale e dolore alla penetrazione. Sensazione di gonfiore diffuso ed episodi di tensione mammaria che rappresentano una fonte di stress.

Gli strumenti: normopeso (BMI

19,9 kg/m²), normotesa, esami ematochimici nella norma. Endometrio lineare (2 mm). Utero ed annessi in fisiologica involuzione all'ecografia pelvica transvaginale. Segni di AVV moderata. Mammografia nella norma con note ecografiche di mastopatia fibrocistica. MOC lombare con osteoporosi lieve (T score - 2,9).

Quale terapia? Anna è una candidata ad una MHT sia per il quadro sintomatologico sia, soprattutto, per il rischio elevato di frattura. Ha dimostrato in passato sintomi di intolleranza progestinica e presenta ancora, nonostante la post-menopausa, tensione mammaria, un segno clinico da non sottovalutare sul versante del rischio oncologico. In assenza di altri significativi fattori di rischio, per Anna la terapia di prima scelta è una combinazione con *CE/BZA* che ha la potenzialità di migliorare il quadro sintomatologico, senza indurre effetti collaterali correlati all'uso del progestinico.

L'uso di una terapia ormonale o non ormonale locale in associazione non è controindicata, così come l'impiego di lubrificanti al bisogno. In alternativa al TSEC, il tibolone potrebbe essere impiegato.

In caso di effetti collaterali anche con queste MHT, Anna dovrà essere orientata verso terapie non ormonali per il controllo della sintomatologia e verso l'assunzione di una terapia antifratturativa, per esempio con bifosfonati.

Inoltre, potrà seguire una terapia specifica per il trattamento dei segni e sintomi dell'AVV, valutando efficacia e tollerabilità delle possibili scelte ormonali e non ormonali.

11. Paola 55 anni - post-menopausa con tumore mammario

La donna: commessa, coniugata, mai gravidanze per infertilità maschile. Non terapie di procreazione medicalmente assistita per scelta di coppia. Mai EP. K mammella ormono-dipendente diagnostico 4 anni fa, attualmente in terapia con anastrozolo.

Assume paroxetina 10 mg alla mattina da circa 2 anni. Ipertesa in terapia con atenololo (100 mg). Le è stata recentemente prescritta terapia con alendronato e vitamina D settimanale. Madre deceduta a 64 anni per k pancreas. Padre con il quale non ha avuto rapporti dall'infanzia. UM: a 46 anni. MHT in regime sequenziale continuo per circa 1 anno a cavallo della transizione menopausale, sospesa per rialzo pressorio ed emicrania con aura (già in età adolescenziale e poi regredita).

La sindrome: vampate di calore lievi diurne e notturne con risvegli precoci. Calo del desiderio sessuale e dispareunia severa con episodi di cistiti emorragiche postcoitali ed iperattività vescicale. Non attività sessuale da circa 1 anno. Dolori osteo-articolari ricorrenti.

Gli strumenti: lievemente sovrappeso (BMI 26,1 kg/m²), pressione arteriosa controllata dalla terapia farmacologica. Glicemia ai limiti superiori (118 mg/dl) con insulina nei limiti (10 microIU/ml). Segni di atrofia AVV severa con ipertonia del pavimento pelvico. Endometrio lineare (2 mm). Controlli oncologici mammografici regolari. MOC lombare con osteoporosi lieve (T score - 2,7);

MOC femorale con osteopenia lieve (T score - 1,6).

Quale terapia? Paola presenta una controindicazione assoluta ad assumere una MHT. Segue, però una terapia psicofarmacologica che può aiutarla per la sintomatologia climaterica ed assume un farmaco antifratturativo per limitare gli effetti negativi derivanti dall'uso dell'inibitore dell'aromatasi. Necessita di una sensibile presa in carico sul versante della dieta e dello stile di vita, oltre che sulla salute urogenitale.

La sintomatologia sessuale è da riferirsi certamente ad un quadro marcato di AVV, ma anche all'ansia anticipatoria del dolore e allo spasmo della muscolatura pelvica. È opportuno nel caso di Paola proporre strategie di trattamento che non coinvolgano soltanto l'uso di *strategie non ormonali locali, quali lubrificanti e idratanti*, oltre che il possibile impiego della laserterapia, ma anche una rieducazione perineale, nell'attesa, una volta guarita, di poter utilizzare un SERM ad azione selettiva sui tessuti urogenitali, quali l'ospemifene, o anche una terapia ormonale locale a bassissimo dosaggio, previa discussione con l'oncologo di riferimento.

12. Maria 57 anni - post-menopausa con secchezza vaginale

La donna: pensionata da 1 anno (operaia in calzaturificio), vedova da 3 anni, 2 figli adulti fuori casa, nati a termine da parti cesarei (presentazione podalica, TC iterativo).

Un nuovo compagno da 2 anni. Ipotiroidismo autoimmune in terapia da circa 20 anni con l-tiroxina 75 mcg/die. Recente riscontro di insulino-resistenza (HOMA index 4.2) e terapia con metformina 500 mg x 3/die da pochi mesi.

Fumo (15 sigarette/die). Diagnosi di connettivite indifferenziata aspecifica, asintomatica, non in trattamento. Supplementazione con calcio e Vitamina D, a cicli. Gentilizio silente. UM: a 52 anni. Mai MHT.

La sindrome: vampate di calore lievi e sporadiche. Altralgie e mialgie ricorrenti, ma non invalidanti. Dispareunia introitale e profonda con secchezza vaginale, bruciore diffuso vulvare e talvolta lievi perdite ematiche durante il rapporto.

Gli strumenti: sovrappeso (BMI 28,2 kg/m²), pressione arteriosa bordeline (140-85 mm Hg). HOMA index basale come da insulino-resistenza (3,4). TSH 1,3 mUI/ml. Endometrio lineare (4 mm) con due fibromi intramurali calcifici. Segni di AVV severa. Mammografia nella norma. MOC lombare con osteopenia lieve (T score - 1,3).

Quale terapia? Maria presenta un profilo clinico che orienta verso la scelta di una terapia mirata esclusivamente al miglioramento del quadro di AVV, dal momento che la sintomatologia sistemica è modesta e sussistono alcuni rischi metabolici e vascolari. A distanza di 5 anni dalla menopausa ed in presenza di altre condizioni favorevoli, quali per esempio la patologia autoimmune, ed il non aver partorito per via vaginale, è frequente osservare una AVV altamente sintomatica, anche in una donna in sovrappeso che, in

linea teorica, dovrebbe presentare un miglior profilo grazie alla quota di conversione estrogenica periferica. Seppure non sussistano dati che suggeriscono un maggior rischio trombotico del SERM ospemifene, nel caso di Maria è corretto partire prima con *una terapia ormonale vaginale a base di estrogeni* che possono essere usati localmente in varie formulazioni, tutte egualmente efficaci, e proposti in creme, ovuli, gel, compressine, anello, anche sulla base delle preferenze della paziente. Utile associare terapie lubrificanti, idratanti ed, eventualmente la laserterapia. In assenza di un miglioramento significativo con la terapia estrogenica locale, l'utilizzo di ospemifene sarebbe indicato, mentre una MHT con EP a basso dosaggio o con tibolone potrebbero presentare un profilo di rischio-beneficio sfavorevole, meritevole di un approfondimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med.* 2016; 374: 803-6.
2. Khachadorian-Elia HR. Resident education in menopause: why it is important and how we can best achieve it. *Menopause.* 2016; 23: 241-2.
3. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 172-6.
4. Genazzani AR, Simoncini T. Pharmacotherapy: Benefits of menopausal hormone therapy--timing is key. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 5-6.
5. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2016; 19: 313-5.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19: 109-50.
7. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 3975-4011.
8. Neves-E-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas.* 2015; 81: 88-92.
9. Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause.* 2014; 21: 1038-62.
10. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas.* 2016; 89: 63-72.
11. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women - an update. *Climacteric.* 2016; 19: 329-36.
12. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric.* 2014; 17: 540-56.
13. de Villiers TJ. The role of menopausal hormone therapy in the management of osteoporosis. *Climacteric.* 2015; 18 (Suppl. 2): 19-21.
14. Gompel A, Baber RJ, de Villiers TJ, Huang KE, Santen RJ, Shah D, et al. Oncology in midlife and beyond. *Climacteric.* 2013; 16: 522-35.
15. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010; 13: 509-22.

16. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014; 21: 1063-8.
17. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, Rees M. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015; 82: 308-13.
18. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16: 316-37.
19. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015; 126: 859-76.
20. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011; 14: 302-20.
21. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26: 804-14.
22. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids*. 2014; 90: 71-81.
23. Bruyniks N, Nappi RE, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon J. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2016; 19: 60-5.
24. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 875-87.
25. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3489-510.
26. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1642-53.
27. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric*. 2014; 17: 564-79.
28. Pinkerton JV, Stovall DW. Bazedoxifene when paired with conjugated estrogens is a new paradigm for treatment of postmenopausal women. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010; 19: 1613-21.
29. Mirkin S, Archer DF, Taylor HS, Pickar JH, Komm BS. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause*. 2014; 21: 899-908.
30. Pinkerton JV, Pickar JH, Racketta J, Mirkin S. Bazedoxifene/conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention. *Climacteric*. 2012; 15: 411-8.
31. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res*. 2014; 16: 212.
32. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, Constantine G. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 2009; 92: 1025-38.
33. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009; 16: 1116-24.
34. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17: 281-9.

35. Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013; 16: 338-46.
36. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, Thompson JR, Ryan KA, Chines AA, Mirkin S. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 959-68.
37. Palacios S, Currie H, Mikkola TS, Dragon E. Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide. *Maturitas*. 2015; 80: 435-40.
38. Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997; 3: 159-71.
39. Case AM, Reid RL. Menstrual cycle effects on common medical conditions. *Compr Ther*. 2001; 27: 65-71.
40. Pinkerton JV, Guico-Pabia CJ, Taylor HS. Menstrual cycle-related exacerbation of disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 221-31.
41. Krychman ML. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. *J Sex Med*. 2011; 8: 666-74.
42. Gellersen B, Fernandes MS, Brosens JJ. Non-genomic progesterone actions in female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2009; 15: 119-38.
43. Pluchino N, Cubeddu A, Giannini A, Merlini S, Cela V, Angioni S, Genazzani AR. Progestogens and brain: an update. *Maturitas*. 2009; 62: 349-55.
44. Speroff L. Women's healthcare in the 21st century. *Maturitas*. 1999; 32: 1-9.
45. Notelovitz M. Optimizing women's health: Adult Women's Health & Medicine. *Climacteric*. 2005; 8: 205-9.
46. Moyer AM, Miller VM, Faubion SS. Could personalized management of menopause based on genomics become a reality? *Pharmacogenomics*. 2016; 17: 659-62.

