

sim
società italiana menopausa

Personalizzazione della Terapia ormonale in Menopausa

Marco Gambacciani

Presidente della Società Italiana della Menopausa

UO di Ginecologia e Ostetricia 1

Azienda Universitaria Ospedaliero Pisana



http://simenopausa.it/



Menopause and Hormone Replacement Therapy

The 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society

The Board of the Italian Menopause Society

PRINCIPI GENERALI

- La menopausa non è una malattia e non necessita di una terapia
- Alcune donne possono risentire del calo ormonale e quindi hanno bisogno di una sostituzione

PRINCIPI GENERALI

La TOS non deve essere consigliata

in assenza di una chiara indicazione

Controindicazioni alla TOS

- 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

Indicazioni alla TOS

- Sindrome vasomotoria
- Sindrome Genitourinaria
- Dolori muscolo-articolari migranti
- Modificazioni del ritmo sonno-veglia
- Alterazioni del tono dell'umore
- Disfunzioni sessuali
- Prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate
- Prevenzione dell'atrofia
    - Epiteli, cute
    - tessuto connettivo
    - dischi intervertebrali

PRINCIPI GENERALI

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

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

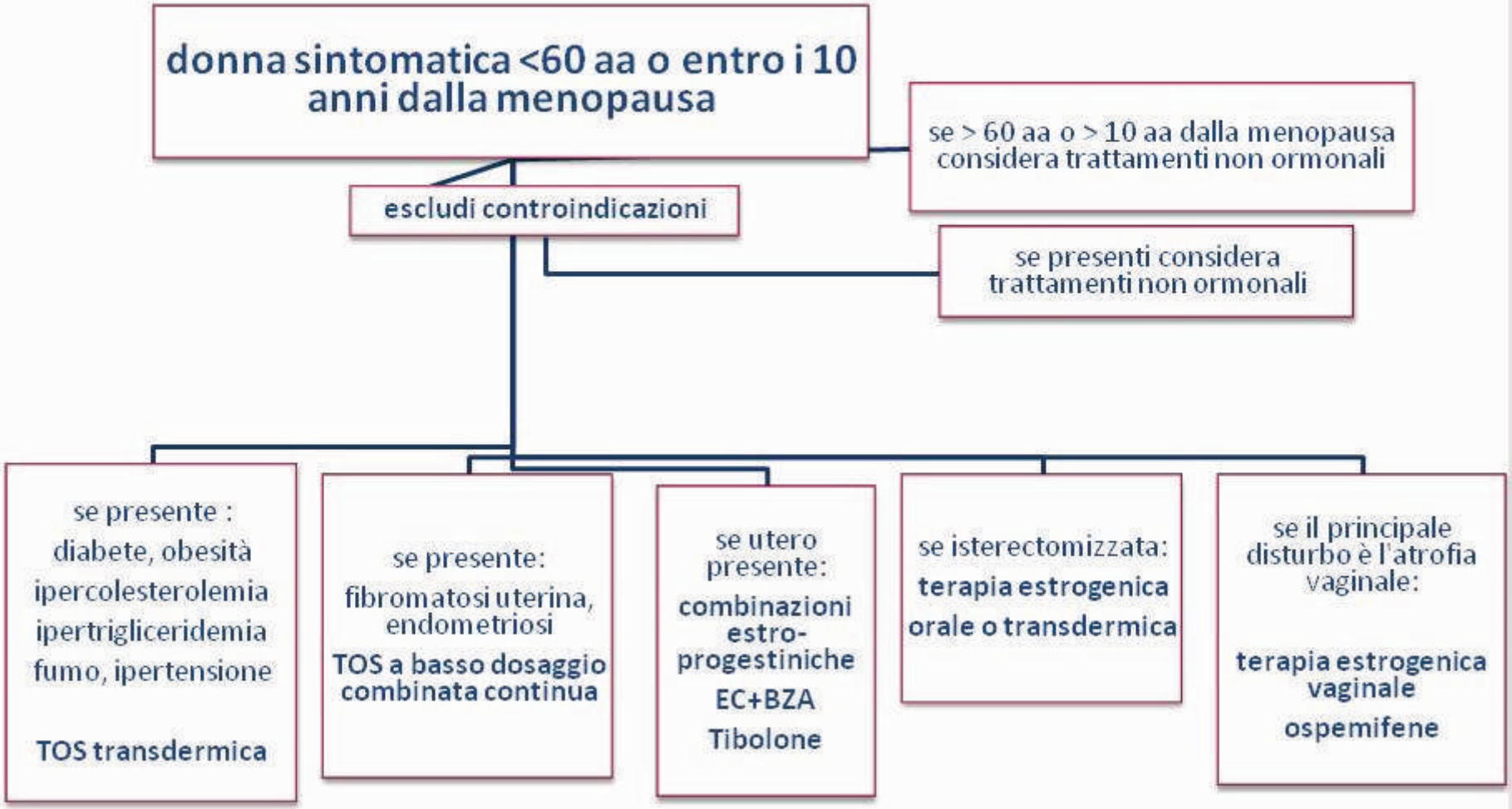
- Nel breve periodo:
  - Disturbi del sonno/Insonnia
  - Alterazioni del tono dell'umore/depressione
  - Ridotta QoL
- Nel lungo periodo
  - Alterazioni cognitive/mnemoniche
  - Osteoporosi
  - prolasso genitale/incontinenza urinaria
  - Ipertensione/Sindrome Metabolica
  - CVD

PRINCIPI GENERALI

Dosaggi utilizzati per la TOS

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

Procedimento operativo per la prescrizione della TOS

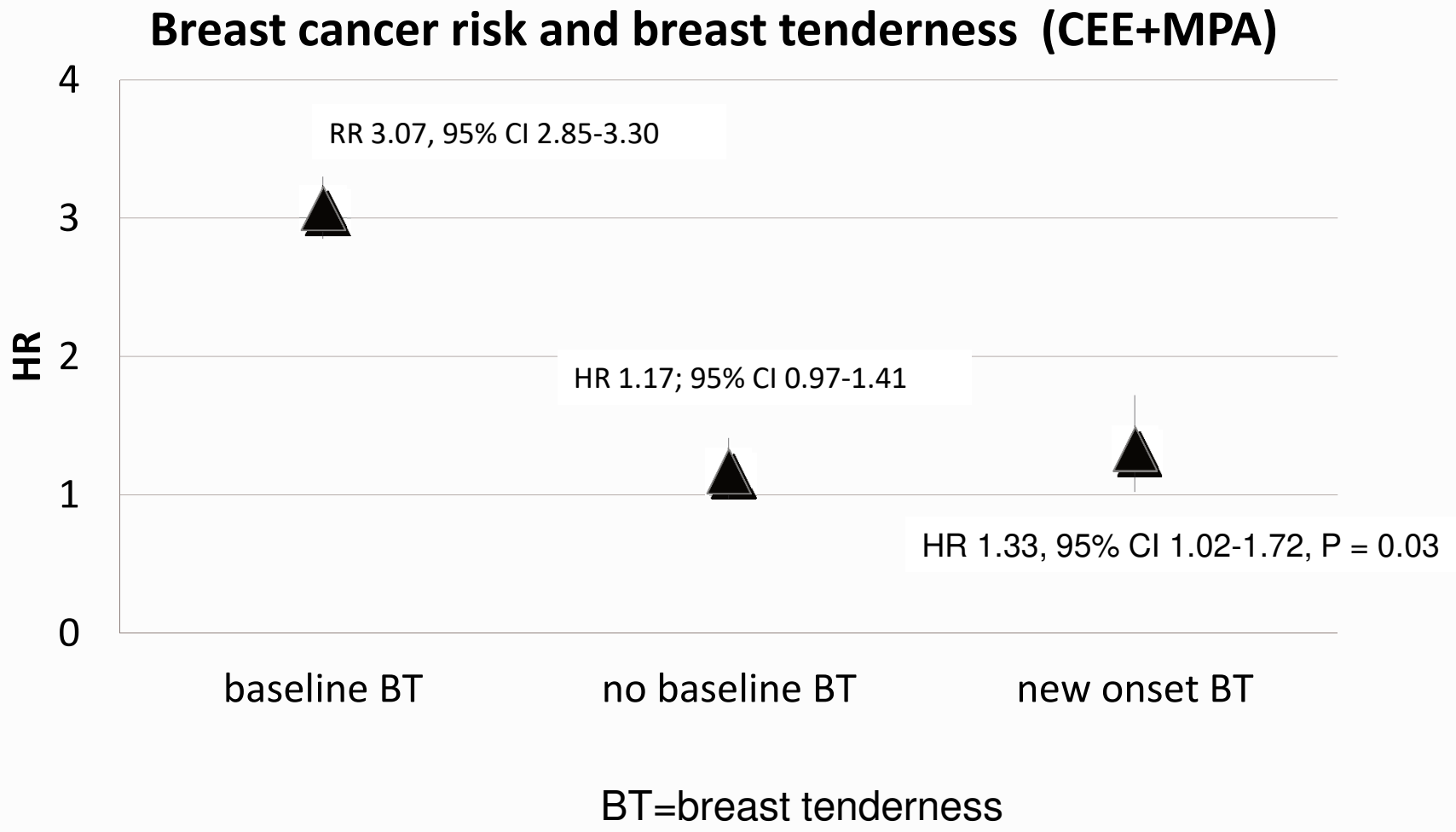


Principi Generali per una corretta TOS

- **Selezione delle donne**
  - Trattare 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

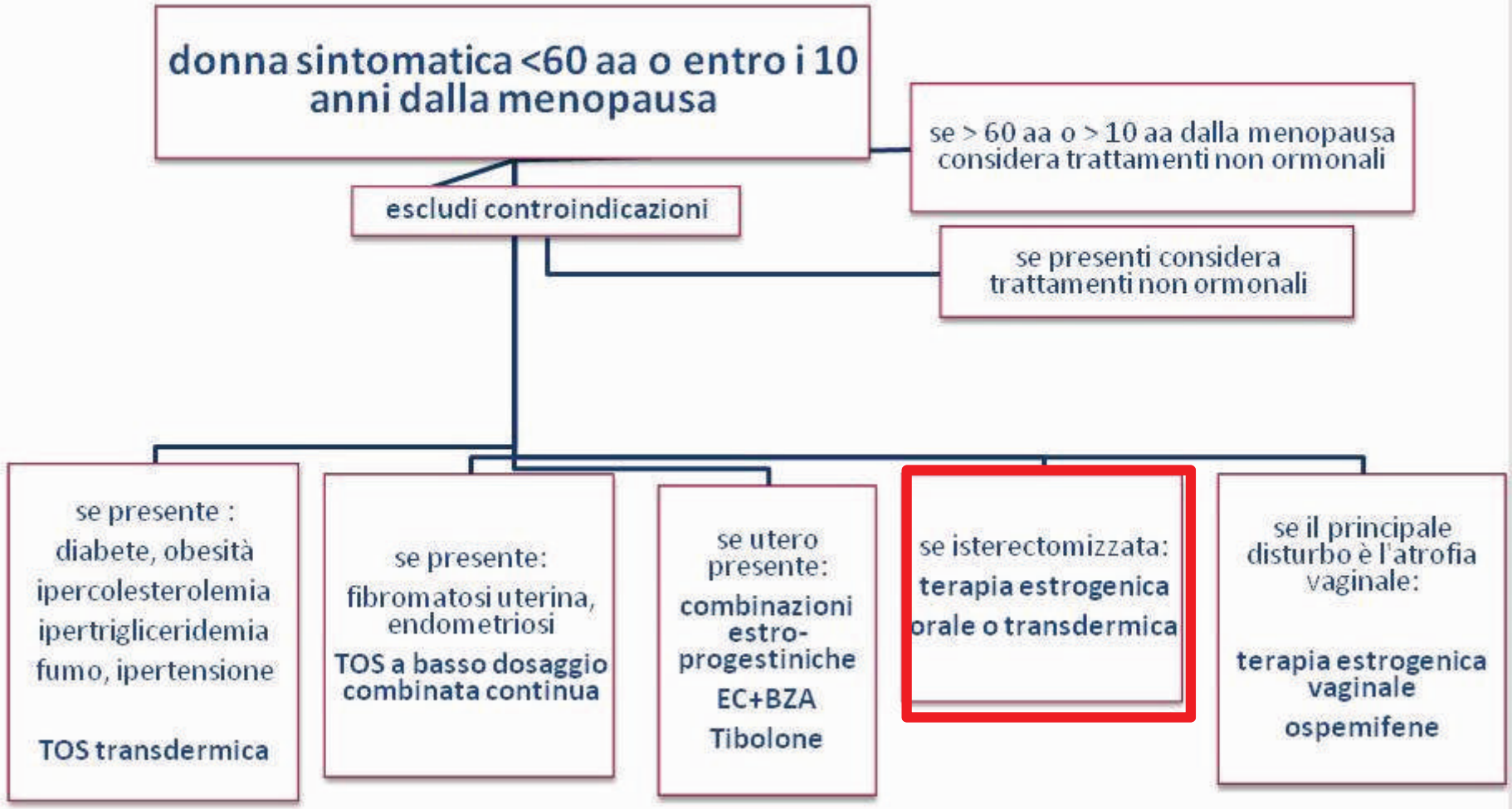
Breast tenderness and breast cancer

the WHI trial



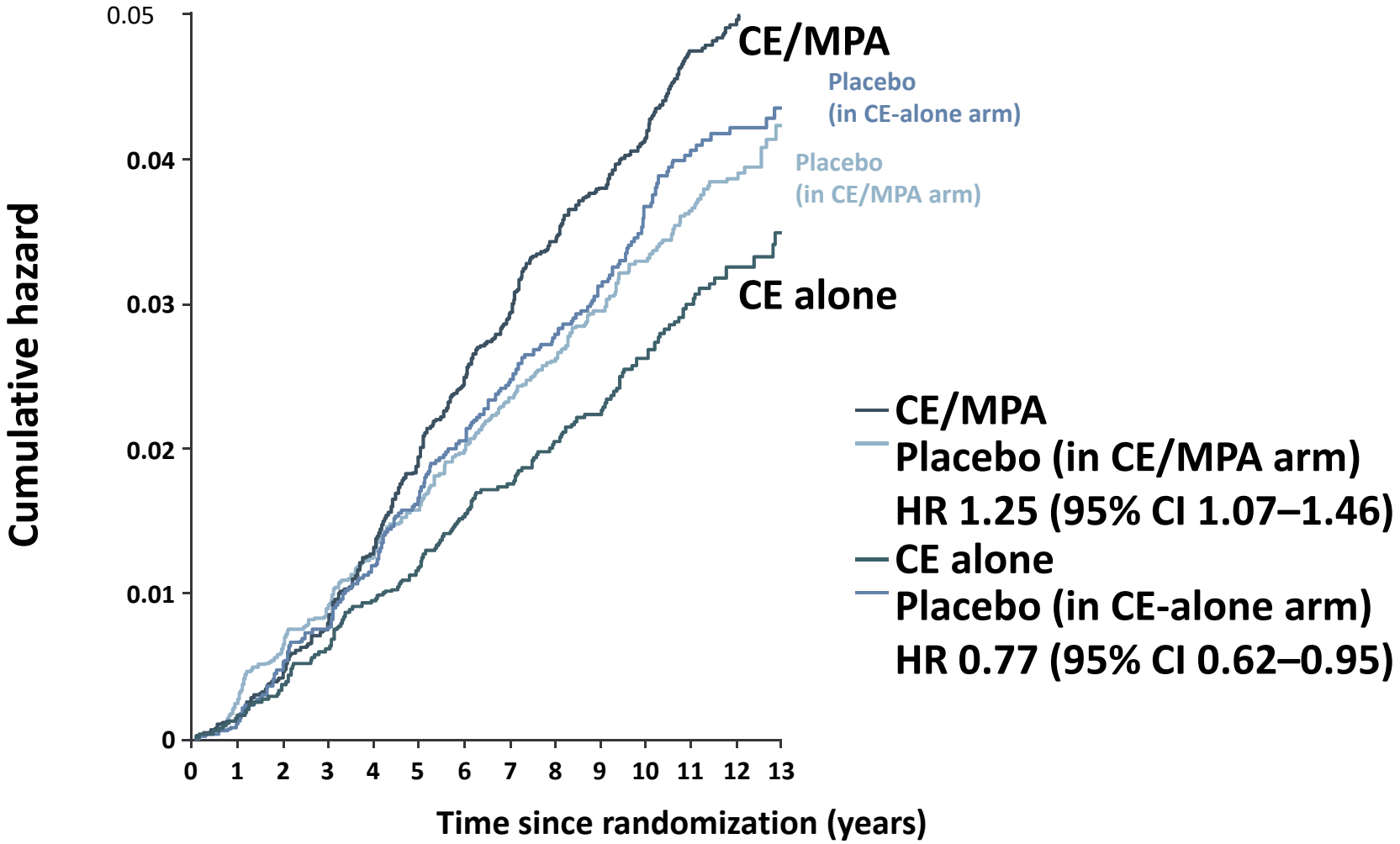
Crandall CJ, Aragaki AK, Cauley JA, McTiernan A, Manson JE, Anderson G, Chlebowski RT, ***Breast cancer research and treatment*** 2012

Procedimento operativo per la prescrizione della TOS



Variations in Associated Breast Cancer Risk Between CE alone and CE/MPA

Cumulative hazards, adjusted for age and race/ethnicity, for invasive breast cancer by randomization assignment in the WHI CE-alone and CE/MPA trials



Anderson GL, et al. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):476–486.

EFFETTI DELLA TOS A LUNGO TERMINE

Carcinoma della Mammella

- Il rischio attribuibile alla TOS è sicuramente basso
- L'associazione tra carcinoma della mammella e TOS è controverso
  - **prodotti combinati estro-progestinici**

    circa + 8 casi per ogni 10.000 donne/anno
  - **soli estrogeni coniugati**

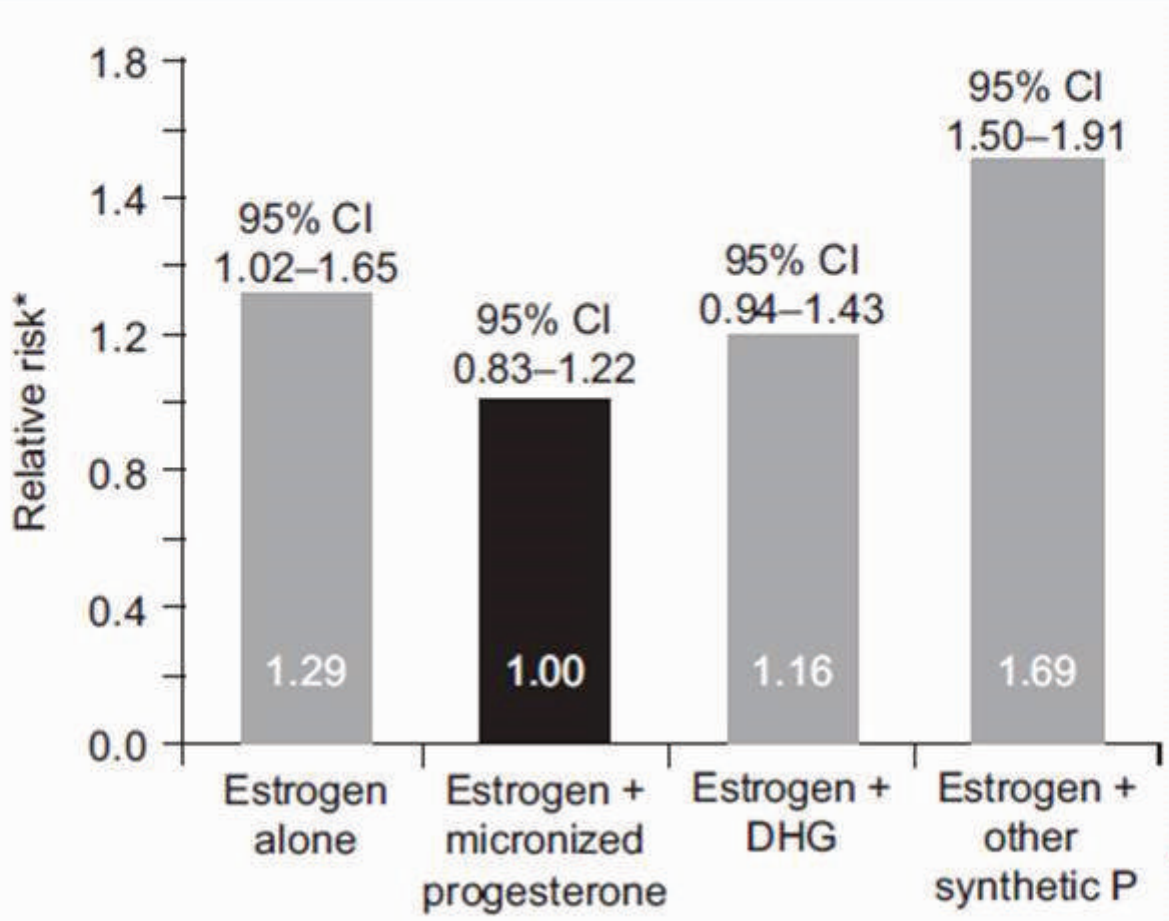
    circa - 7 casi per ogni 10.000 donne/anno

Unequal risks for breast cancer associated with different HRT

results from the E3N cohort study

The cohort comprises 100,000 women, aged 40-65 years at baseline in 1990

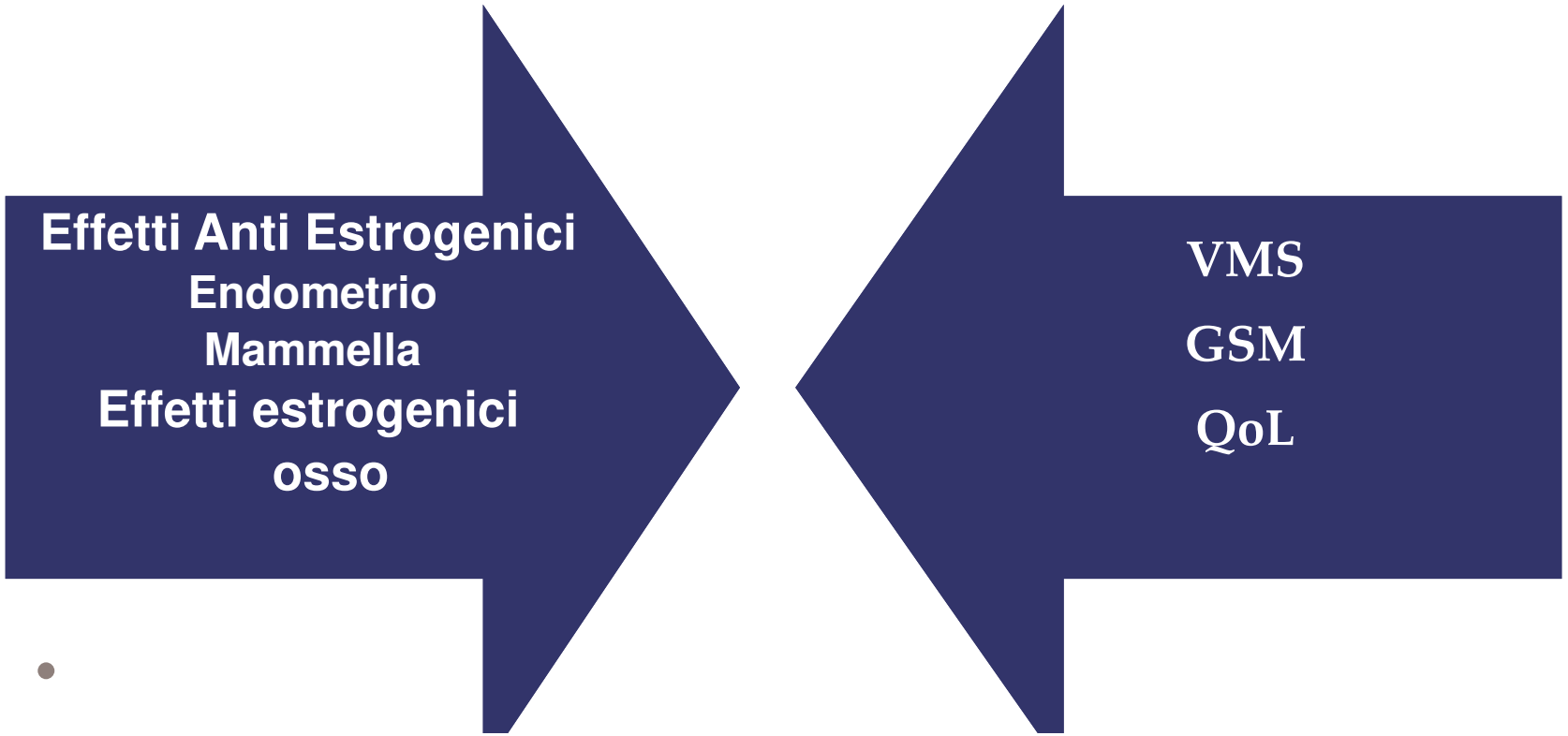
Invasive breast cancer with HRT vs never-users



Gompel , Climacteric 2012 (adapted from Fournier A, et al., *Breast Cancer Res Treat 2008;107:103–11)*

Tissue Selective Estrogen Complex

SERM	Estrogeni



TSEC

BDZ

- **Estrogen Antagonist on**
  - **Endometrium**
  - **Breast**
- **Estrogen agonist on Bone**
  - **Fx Reduction**

+

CE

- **VMS**
- **GSM**
- **QoL**
- **Fx Reduction**
- **No increase in BC risk**

- estrone sulfate(49.3%)
- equilin sulfate (22.4%)
- 17a-dihydroequilin sulfate (13.8%)
- 17a-estradiol sulfate (4.5%)
- 8,9-dehydroestrone sulfate (3.5%)
- equilenin sulfate (2.2%)
- 17β-dihydroequilin sulfate (1.7%)
- 17a-dihydroequilenin sulfate (1.2%)
- 17β-estradiol sulfate (0.9%)
- 17β-dihydroequilenin sulfate (0.5%)
- 8,9-dehydroestradiol sulfate (small amounts)

BZA/Incidence of Select Breast-Related Aes

7-Year data

Subjects, n (%)	BZA + CE (n = 3,758)	PBO (n = 1,885)
Breast carcinoma	**22 (0.6)**	**11 (0.6)**
Breast cyst	22 (0.6)	16 (0.8)
Fibrocystic breast disease	19 (0.5)	16 (0.8)
Breast neoplasm[a]	38 (1.0)	22 (1.2)
Breast pain	112 (3.0)	52 (2.8)

BZA, bazedoxifene; PBO, placebo.
[a]Includes breast mass, breast lump, solid formation, lipoma, fibroadenoma, tumor, nodule, microcalcification, intracanalar papilloma, and cyst

Palacios S, et al. Maturitas. 2013 Sep;76(1): 81-87.

Principi Generali per una corretta TOS

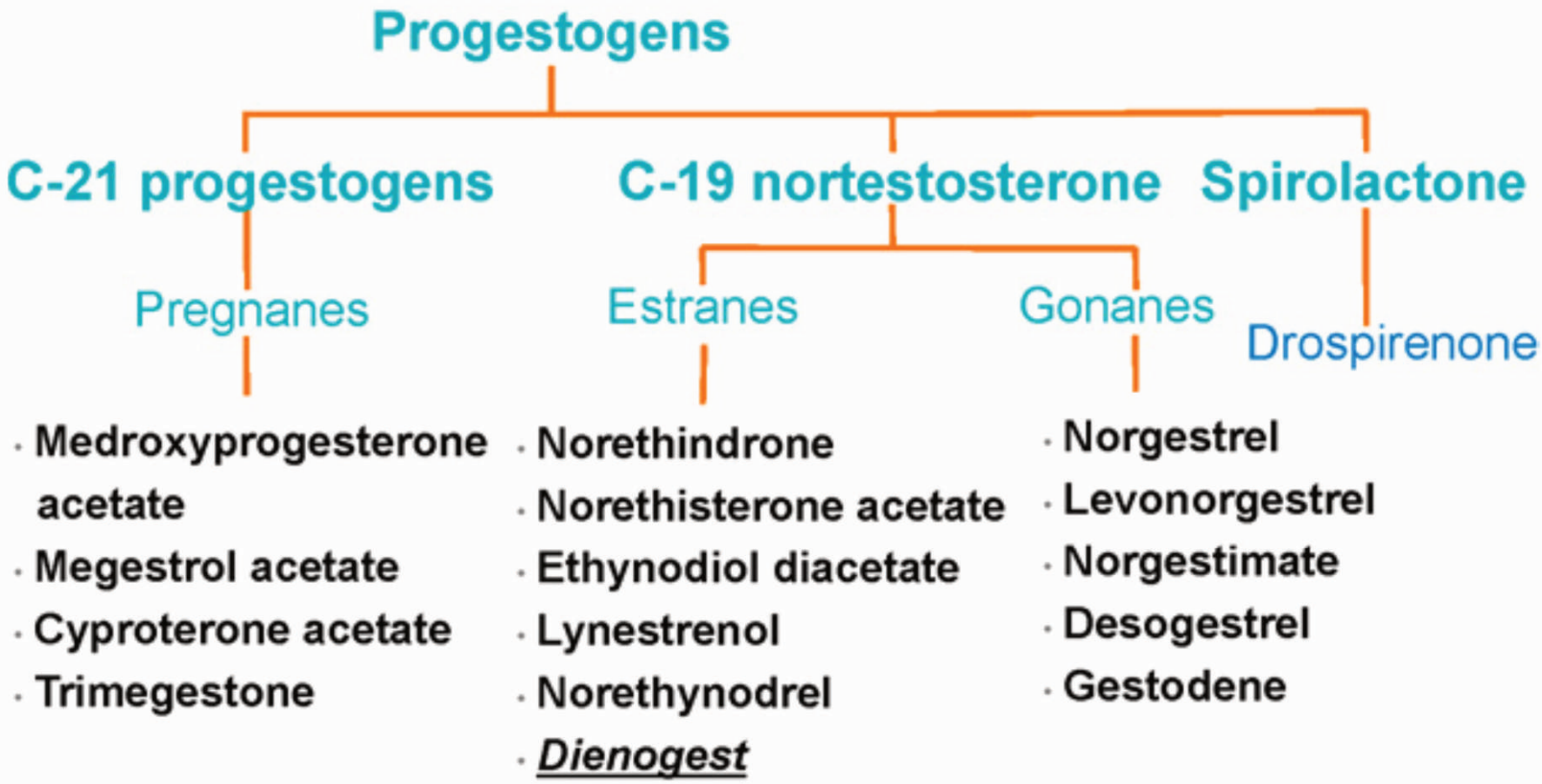
- **Selezione delle donne**
  - Trattare le donne sintomatiche
- **Timing**
  - Mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni
  - Inizio precoce
- **Personalizzazione**
  - Non esiste il dosaggio ideale
  - Diverse combinazioni hanno caratteristiche peculiari
  - Ridurre il dosaggio con l'età

PRINCIPI GENERALI

- 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**



Chemical classification of progestogens



CLIMACTERIC, 2016
VOL. 19, NO. 4, 349–356
http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2016.1183624

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

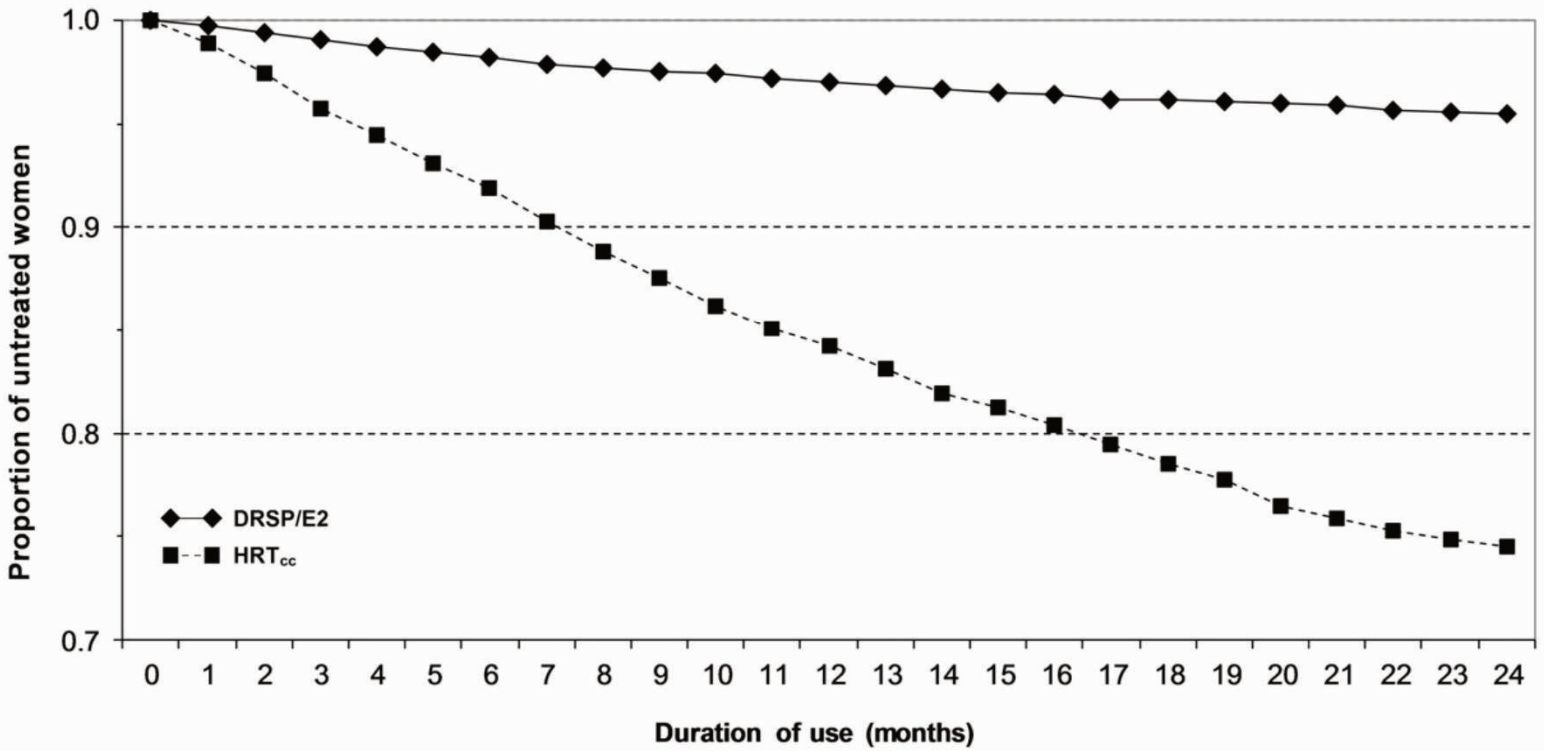
Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women

J. Dinger[a], K. Bardenheuer[b] and K. Heinemann[b]

[a]Pharmacoepidemiology Berlin, Berlin, Germany; [b]ZEG, Berlin Center for Epidemiology and Health Research, Berlin, Germany

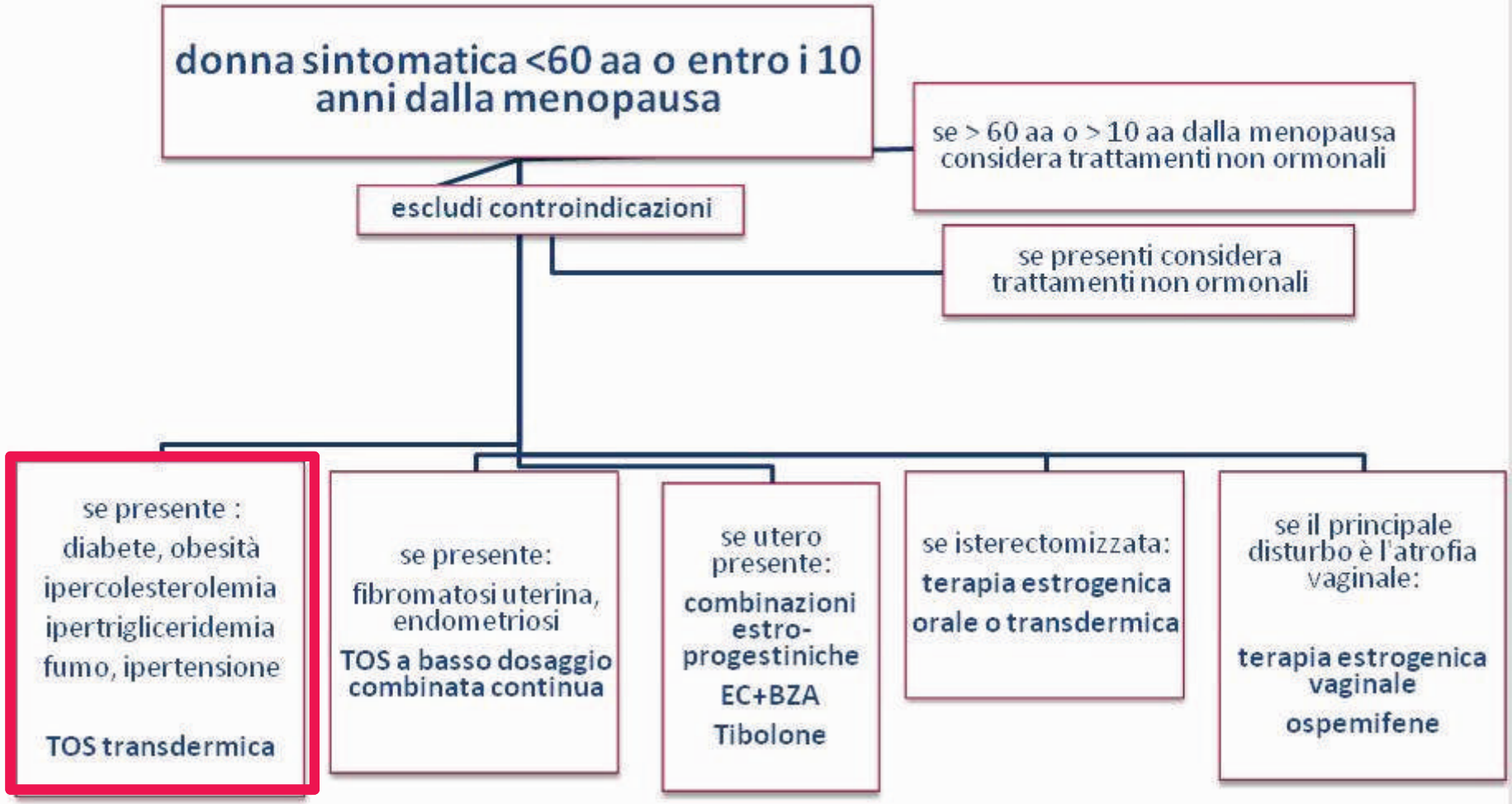
HRT and New Onset Hypertension

J. DINGER ET AL.



J. Dinger, K. Bardenheuer & K. Heinemann Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women, Climacteric, 19:4, 349-356, 2016

Procedimento operativo per la prescrizione della TOS

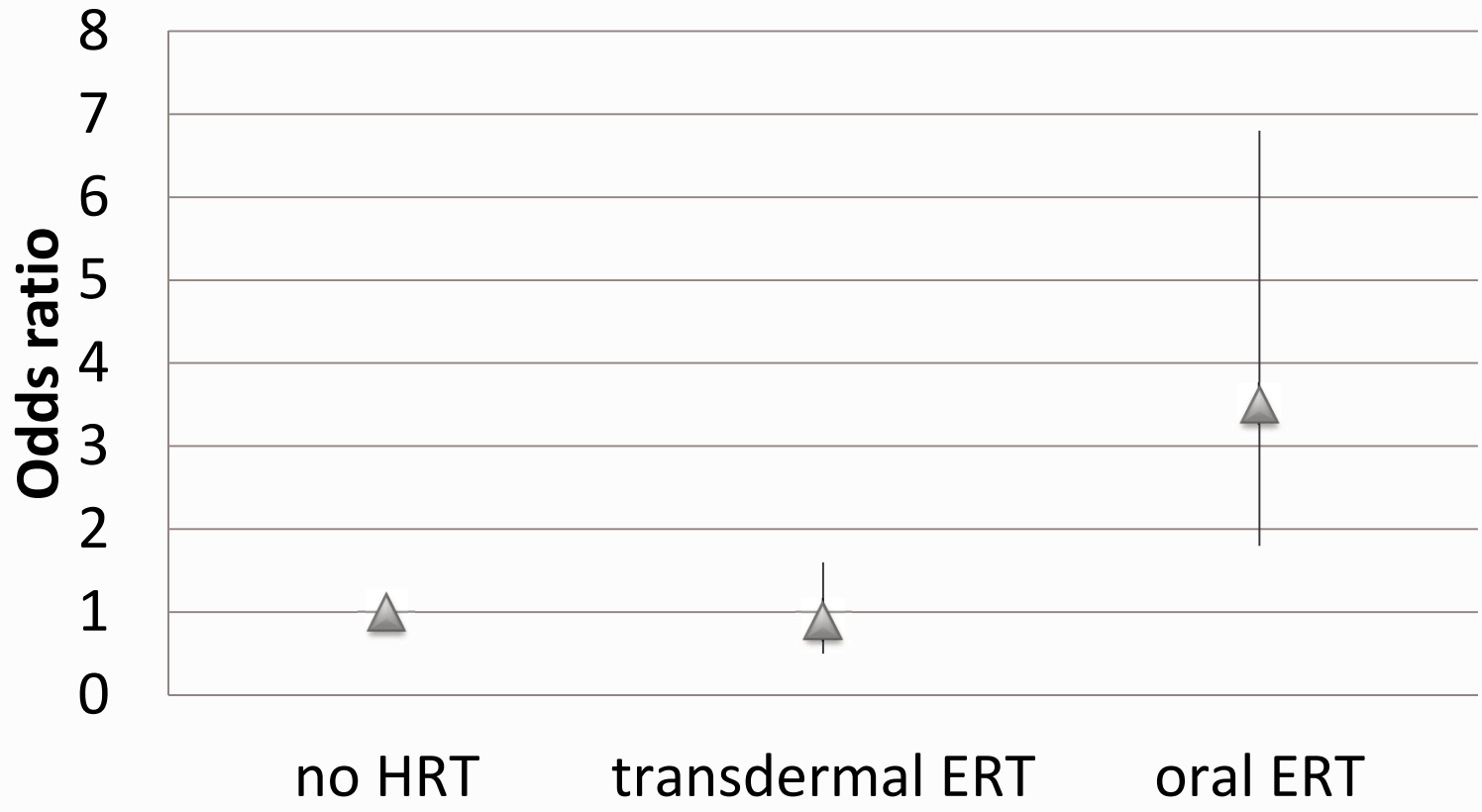


EFFETTI DELLA TOS A LUNGO TERMINE

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.

HRT ROUTE & VTE



Scarabin et al. Lancet 2003; 362: 428-32

HRT, Obesity and risk of venous thromboembolism

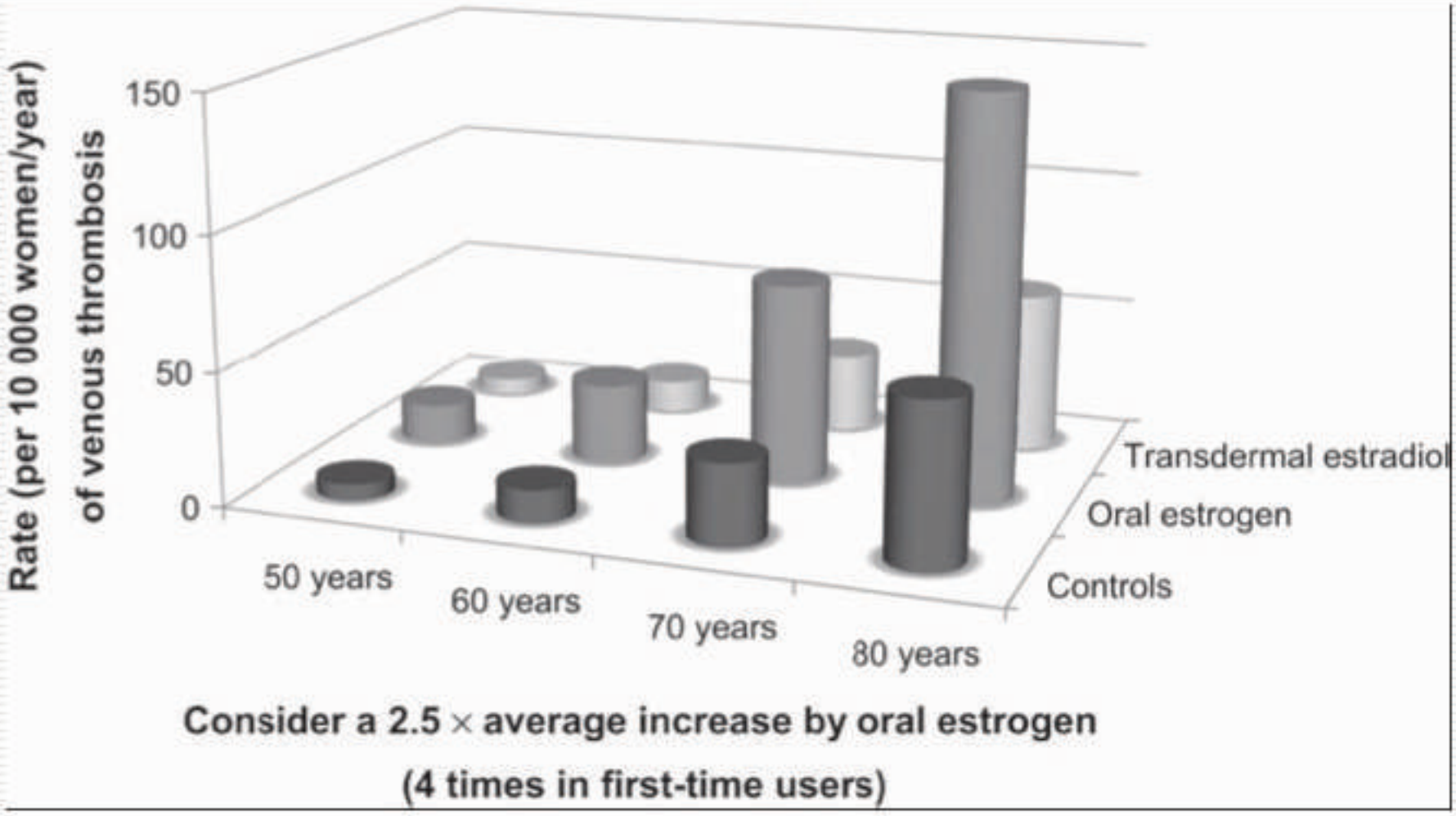
the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study

Compared with non-users with normal weight

	overweight	obesity
no HRT	2.7 (1.7-4.5) NS	4.0 (2.1-7.89) NS
TD HRT	2.9 (1.5-5.8)	5.4 (2.1-14.1)
oral HRT	**10.2 (3.5-30.2)**	**20.6 (4.8-88.1)**

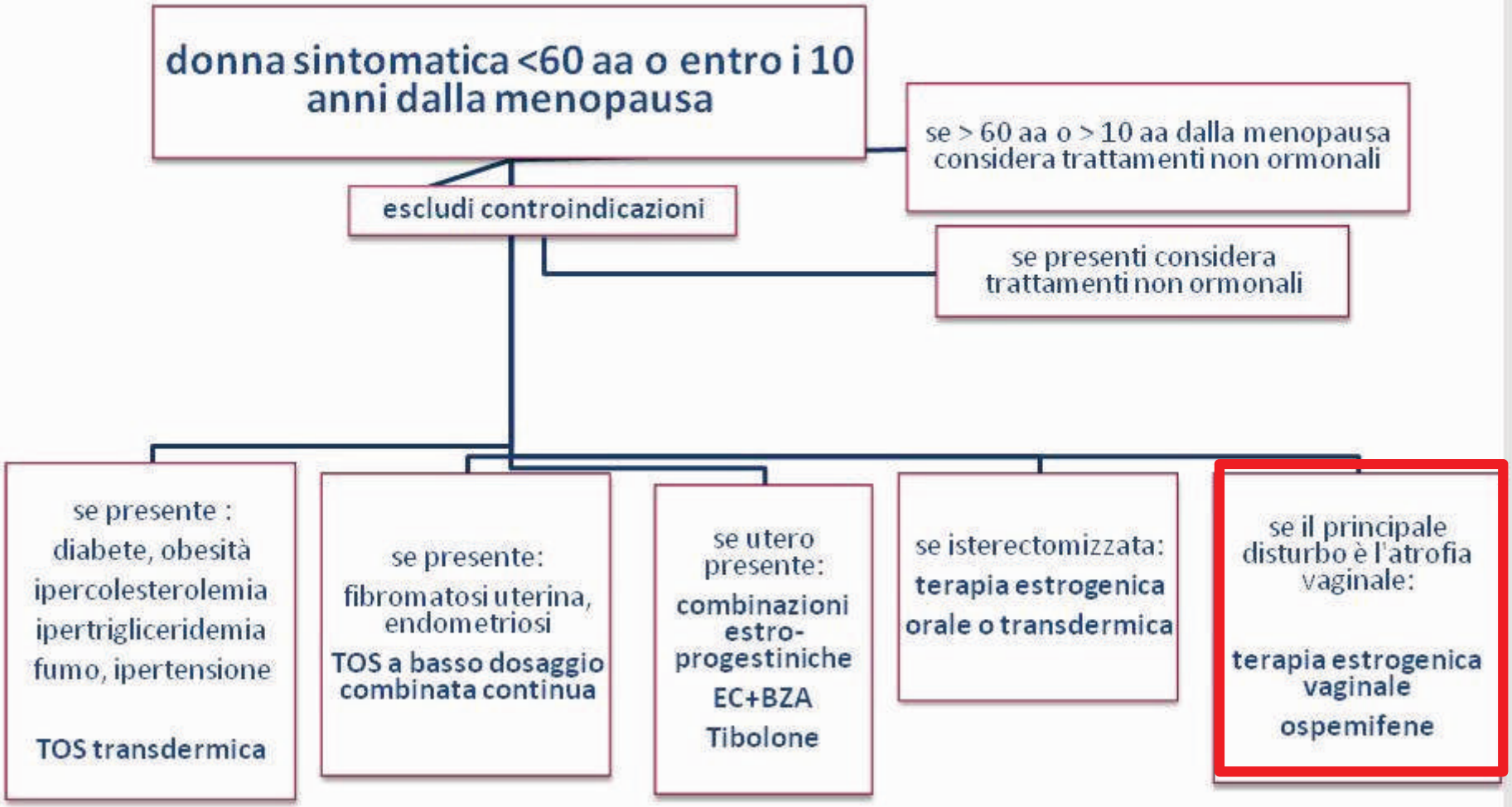
Canonico M, et a., J Thromb Haemost. 2006 Jun;4(6):1259-65

Effects of aging on the absolute risk of venous thromboembolism events



L'Hermite, CLIMACTERIC 2013;16(Suppl 1):44–53

Procedimento operativo per la prescrizione della TOS



GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE
the magnitude of the problem

ACC MED
ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA

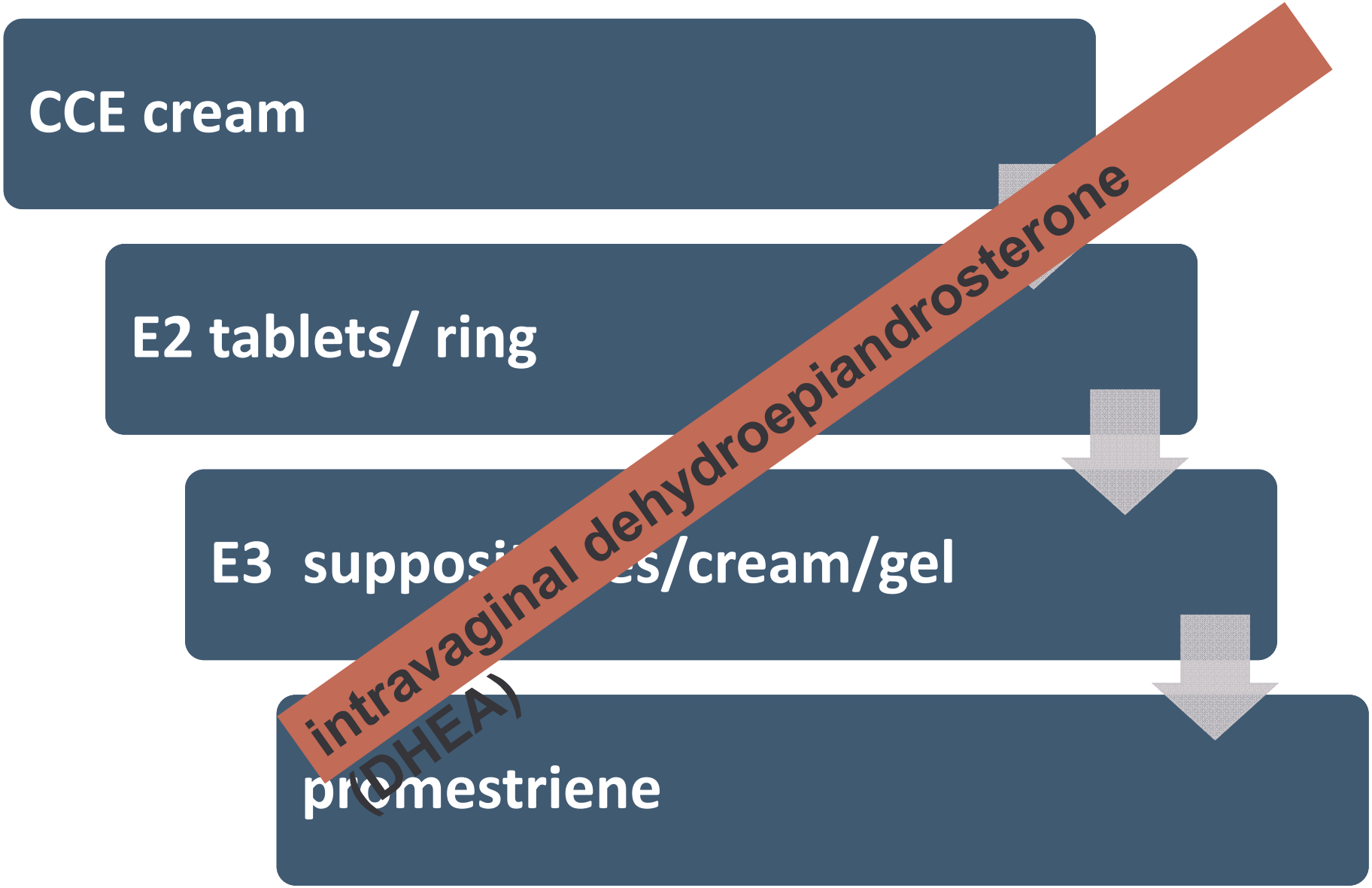
- 75% of postmenopausal women suffer from GSM their lifetime
- 20% or less seek treatment



- Under-reported
- Under-recognized
- Under-treated

NAMS. 2007 Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007;14: 357–69
Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Am J Med Sci 1997;314:228–31

Potential systemic effects of vaginal ERT



Intimate care is a treatment

ACC MED
ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA

- No soap
- only oil for intimate care
  - very effective for superficial dyspareunia
  - good compliance













GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE
SYMPTOMATIC VULVOVAGINAL ATROPHY

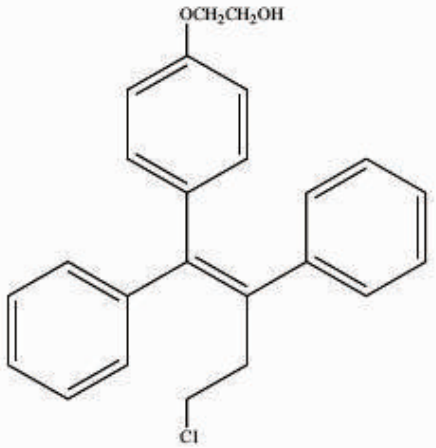
nonhormonal vaginal lubricants and moisturizers

- Effective for dyspareunia
- Altering sex
- Poor long-term compliance
- Costs



OSPEMIFENE was originally developed as a treatment for postmenopausal OP

The only oral SERM EMA and FDA approved for GSM treatment.

Ospemifene Drug Summary	
Drug Name:	Ospemifene
Phase of Development:	NDA Submitted April 2012
Indication:	Postmenopausal Vulvovaginal Atrophy
Pharmacology/Mechanism of Action:	Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) (estrogen receptor agonist/antagonist)
Route of Administration:	Oral
Chemical Structure:	

Wurz, Maturitas 2012

Ospemifene - Special warnings and precautions

No evidence of negative endometrial effect
NO contra-indication after treatment for breast cancer

Breast cancer
Senshio has not been formally studied in women with a prior history of breast cancer. No data are available on its concomitant use with medicinal products used in the treatment of early or advanced breast cancer. Therefore Senshio should be used for the treatment of VVA only after the treatment of breast cancer, including adjuvant therapy, has been completed.

http://www.ema.europa.eu.

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.

HRT- Molteplici scelte per la QoL

Personalizzazione Dinamica della terapia

- Dosaggio
- Progestinico
- Via di somministrazione

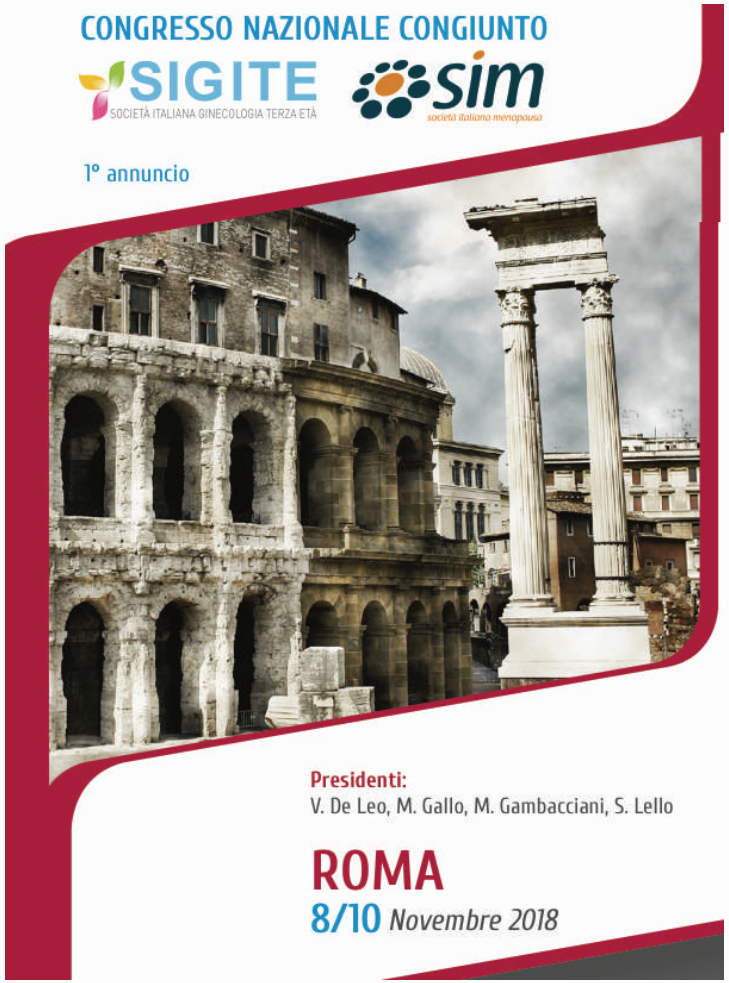
in base alle caratteristiche, obiettivi e preferenze della donna per garantire:

- Eccellente efficacia
- Massima sicurezza



- ❑ **HRT Seq/ c.c.**
- ❑ **TSEC**
- ❑ **Tibolone**
- ❑ **SERMS**
- ❑ **ERT locale vaginale**

Arrivederci a Roma



VELA

Vaginal Er:Smooth Laser (VEL™) Academy

Fourth International Focus Meeting

ROME ***November 10th-11th, 2018***

HOTEL THE BUILDING - *Via Montebello, 126*

Scientific Secretariat

M. Cervigni *(Italy)*, **M. Gambacciani** *(Italy)*



CLIMACTERIC, 2016
VOL. 19, NO. 4, 349–356
http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2016.1183624

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

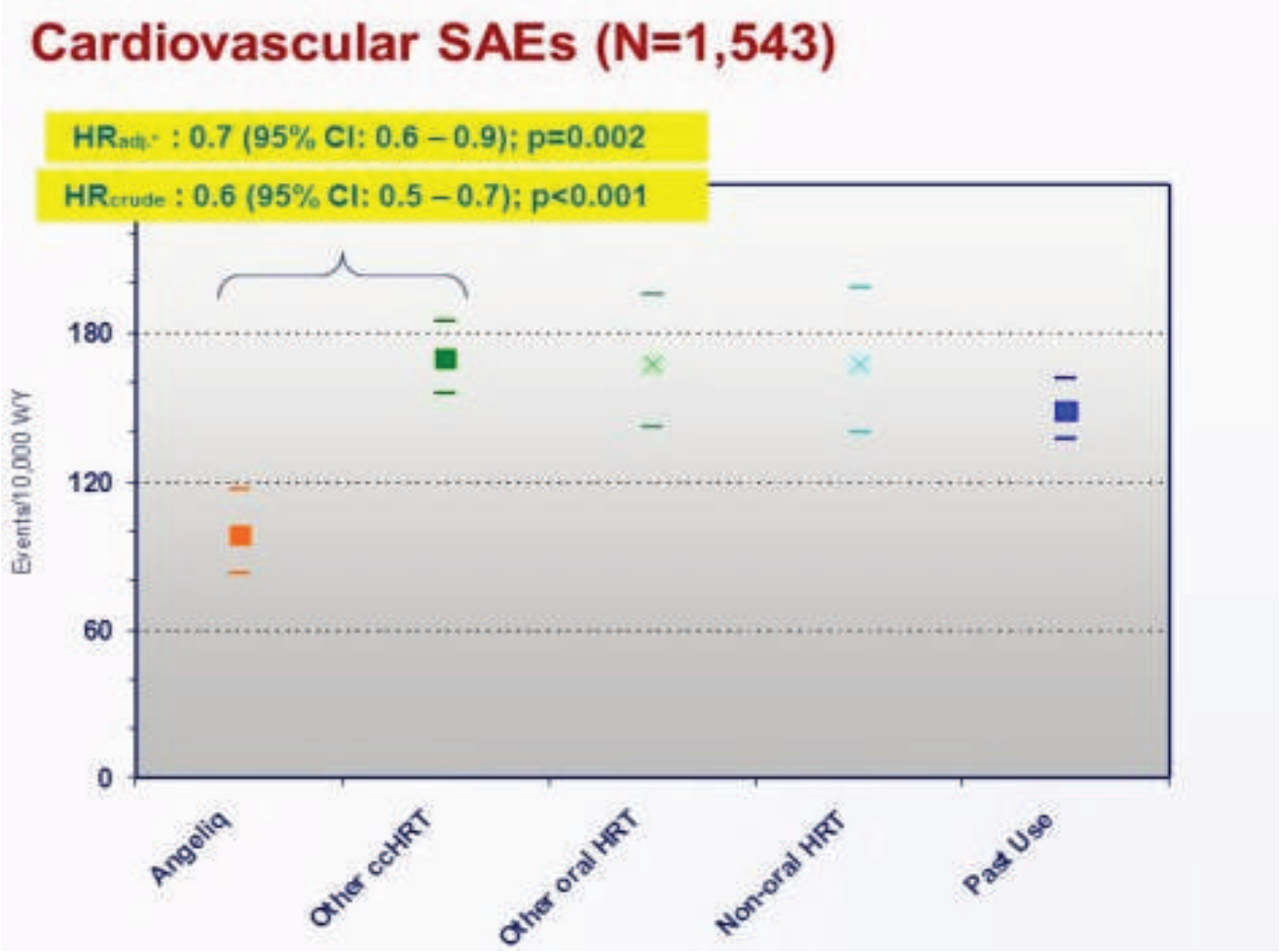
Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women

J. Dinger[a], K. Bardenheuer[b] and K. Heinemann[b]

[a]Pharmacoepidemiology Berlin, Berlin, Germany; [b]ZEG, Berlin Center for Epidemiology and Health Research, Berlin, Germany

EURAS HRT: eventi cardiovascolari

nelle donne trattate con E2/DRSP si è registrato un 30% in meno di eventi cardiovascolari



WHI : RCT di bassa qualità

1. **Età media 63 aa, alta prevalenza di obesità & ipertensione**
2. **Molte terapie concomitanti (fattori di confondimento)**
3. **Dosaggio elevato per la popolazione selezionata**
   - Randomizzazione e assegnazione (allocation concealment)
   - Alta percentuale di drop-outs
   - Cecità?
     - 0.625 mg CE+2.5 mg MPA

Non applicabile alla pratica clinica

	WHI (%)	Menopause Clinic, Pisa (%)
Age (yrs)	**63 yrs**	**53 yrs**
<60	**33.4**	**86**
60-69	**45.3**	**10**
70-79	**21.3**	**4**
BMI	**28.5**	**24.5**
<25	**30.4**	**64**
25-29	**35.3**	**27**
>30	**34.2**	**7**
Hypertensive	**35.7**	**14**
Symptoms	**no**	**yes**

Gambacciani SIGO 2003

la Repubblica.it

L’analisi di Umberto Veronesi



LA POLEMICA

L'allarme negli Usa per le cure contro la menopausa è un attacco irrazionale al mondo femminile

Ormoni, l'inganno americano

Genova, oggi no global in piazza

La verità di Placanica "Sparai in aria non a Giuliani"

CALANDRI, GINORI e VALLI

ALLE PAGINE 10 e 11

UMBERTO VERONESI

LE CONTROVERSIE sull'uso degli estrogeni in menopausa mettono in gioco il benessere delle donne italiane, per cui dobbiamo essere molto precisi sulle vere indicazioni che emergono dagli studi che si susseguono su questo tema, fra cui ultimo lo studio americano della Women's Health Initiative (WHI). Così come è stato divulgato, questo studio è un attacco irrazionale al mondo femminile che noi ricercatori italiani ed europei non possiamo accettare.

SEGUE A PAGINA 17

CON REPUBBLICA

"L'uomo che guardava passare i treni" di Georges Simenon

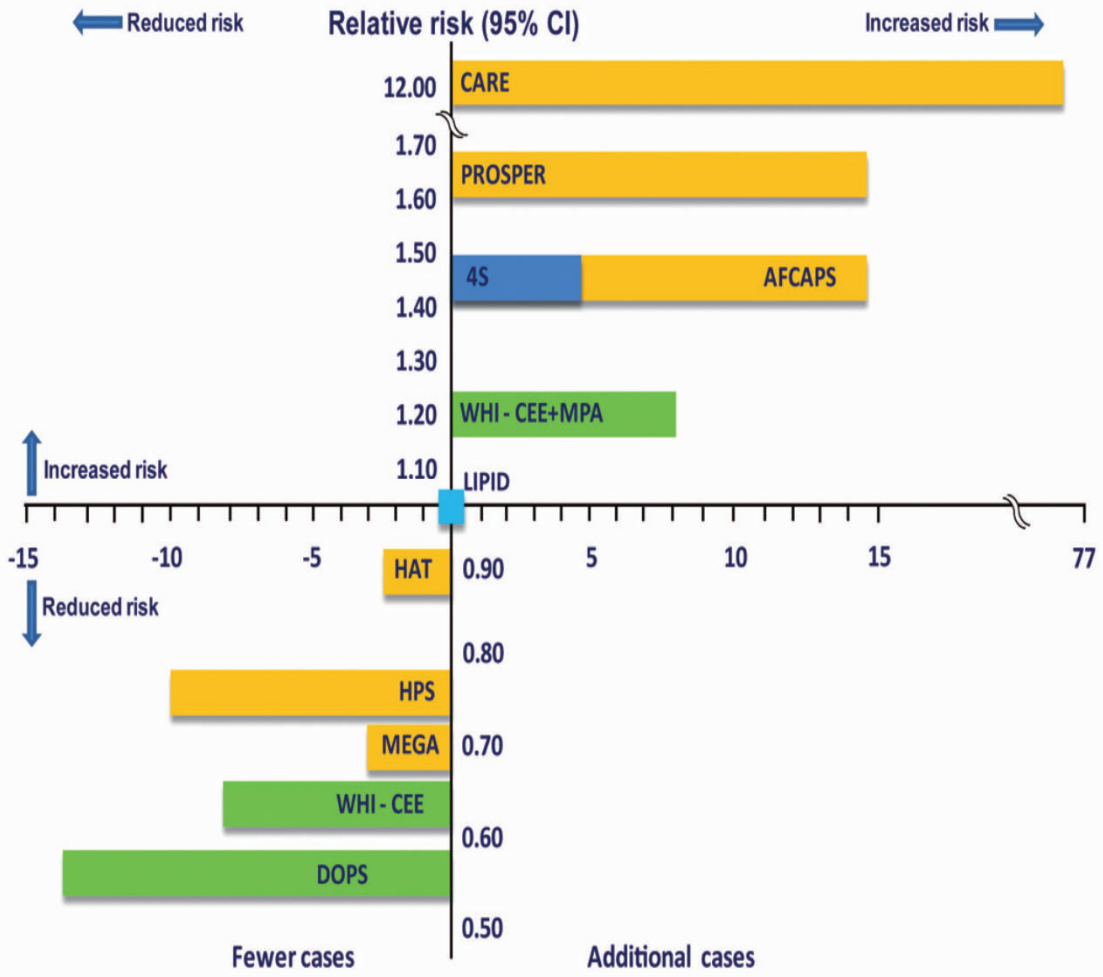
In edicola il libro a richiesta con Repubblica a soli 4,90 euro in più. Per gli arretrati telefonare al 199 130 130

- **Così come è stato divulgato, questo studio è un attacco irrazionale al mondo femminile che noi ricercatori italiani ed europei non possiamo accettare.**
- **Bisogna quindi rileggere le conclusioni della ricerca con una mentalità da esperti della salute delle donne e non da esperti statistici.**

20 Luglio 2002

Breast Cancer in PMW taking HRT or statin therapy

Absolute number (difference from placebo) x10 000 persons per year



Langer et al., Climacteric, 20:5, 402-413, 2017