

TRATTAMENTI IN MENOPAUSA

qualcosa è cambiato

Perché occuparsene?

Nella pratica clinica per anni la terapia ormonale sostitutiva (TOS) è stata utilizzata sia per controllare alcuni dei sintomi e dei segni clinici della menopausa sia per prevenire la malattia coronarica, l'osteoporosi o la demenza.

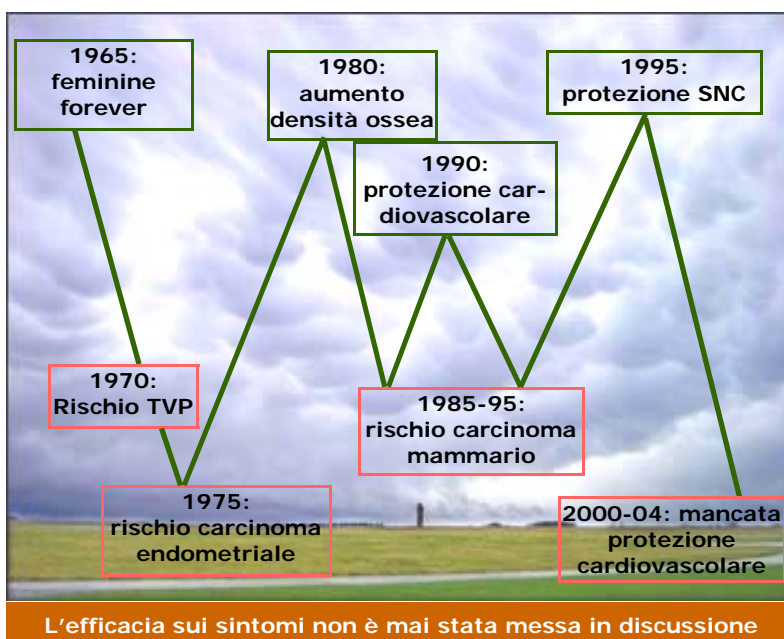
Mentre l'impiego in terapia suggerito dagli studi osservazionali era stato confermato da studi randomizzati, quello in prevenzione era basato sostanzialmente su studi osservazionali.

Gli studi randomizzati di grandi dimensioni pubblicati negli ultimi tre anni hanno però dimostrato l'inefficacia della TOS nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica ed hanno fornito ulteriori informazioni sui rischi legati al suo impiego a medio e lungo termine.

Questo documento si propone, attraverso l'analisi delle prove di efficacia, di fornire informazioni su:

- quanto è cambiato nell'uso della TOS a scopo preventivo,
- le scelte nella terapia dei sintomi (efficacia dei principali schemi e delle differenti formulazioni disponibili),
- i farmaci non ormonali e le terapie "naturali".

Non vengono affrontate situazioni cliniche specifiche quali, ad esempio, la menopausa conseguente a chemioterapia o a gravi malattie sistemiche.



| Indice | Pag. |
|---|-------------|
| TOS in prevenzione | 2-6 |
| La storia degli studi | 2 |
| Perché un cambiamento di tendenza? | 3 |
| Lo studio WHI | 4 |
| I risultati dello studio WHI | 5 |
| Lo studio HERS, una metanalisi sulla prevenzione dell'ictus, TOS e prevenzione delle fratture | 6 |
| TOS nella terapia dei sintomi | 7-11 |
| TOS e sintomi della menopausa | 7 |
| Quali proposte terapeutiche | 8-9 |
| La necessità di considerare anche i rischi | 10 |
| Alternative alla TOS | 11 |
| In conclusione... e Dati di prescrizione locale | 12 |

TOS in prevenzione

A differenza di quanto emerso dagli studi osservazionali, i grandi studi randomizzati controllati hanno dimostrato una inefficacia della TOS nella prevenzione di infarto miocardico, ictus e demenza.



Cosa sapevamo

I primi dati a favore di una efficacia dell'impiego preventivo degli estrogeni, basati su studi **osservazionali**, ne avevano incoraggiato un utilizzo ampio e prolungato.

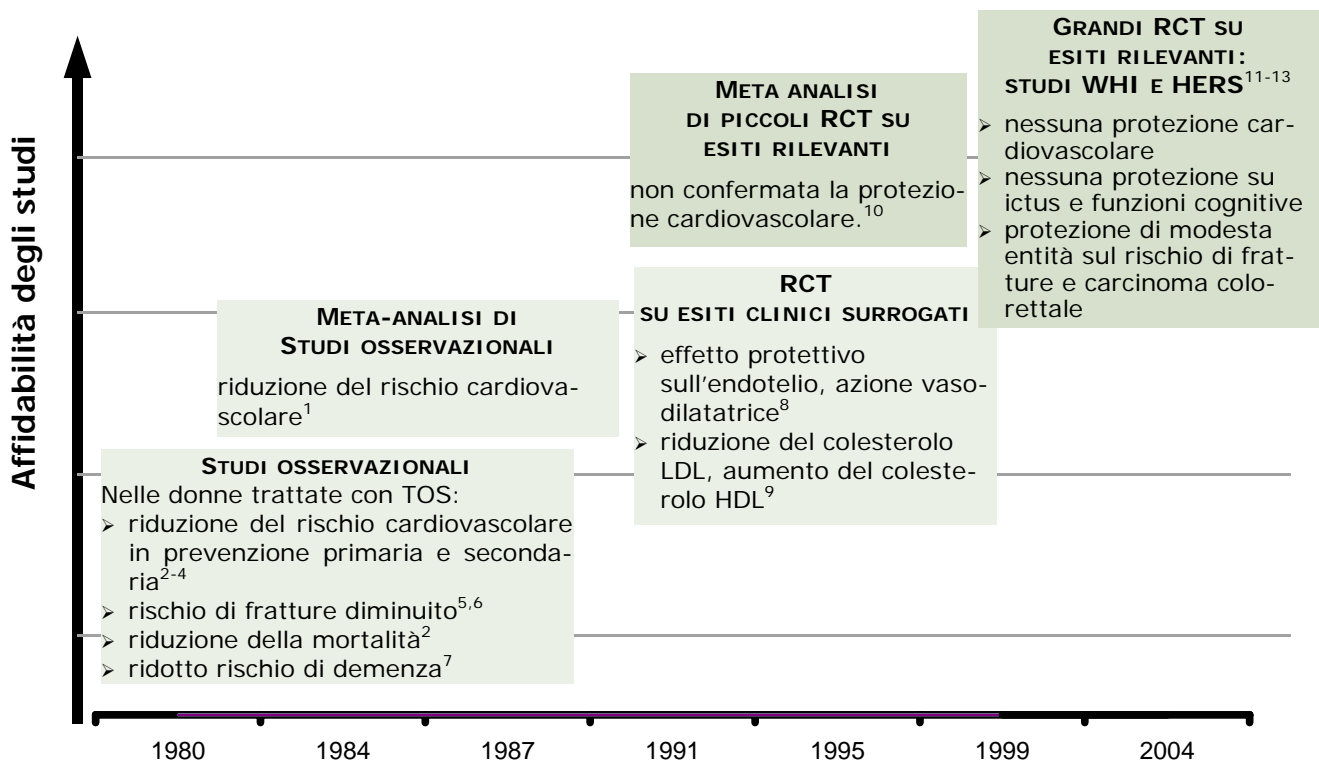
Studi randomizzati e controllati (RCT) successivi avevano dimostrato un miglioramento degli esiti clinici surrogati (come densità ossea, lipidi plasmatici, indici di funzione endoteliale), fornendo una motivazione eziopatogenetica a sostegno dei risultati degli studi osservazionali.

Quali sono le nuove evidenze?

Lo **studio WHI** (pagg. 4 e 5), disegnato per valutare l'efficacia della TOS nella prevenzione primaria della malattia coronarica in donne isterectomizzate e non, non ha dimostrato l'effetto protettivo atteso.

Lo **studio HERS** (pag. 6), che ha valutato l'efficacia della TOS nella prevenzione secondaria della malattia coronarica, non ha dimostrato alcun effetto protettivo verso nuovi eventi.

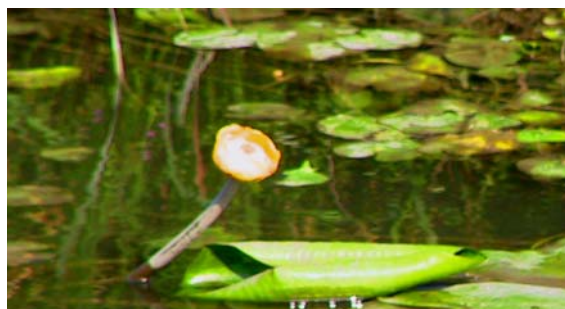
Nella pagina a fianco vengono presentate le possibili **motivazioni** alla base dei differenti risultati degli studi randomizzati e controllati rispetto a quelli degli studi osservazionali.



TOS in prevenzione

Perché un cambiamento di tendenza

I risultati più affidabili derivano dagli studi randomizzati controllati (RCT); le conclusioni derivanti dagli studi osservazionali sono da considerare provvisorie in particolare per la valutazione dell'efficacia.



Per saperne di più: le caratteristiche degli studi...

STUDI OSSERVAZIONALI

Osservano e confrontano gli esiti in diversi gruppi, ad esempio:

- pazienti che hanno assunto il trattamento
- pazienti che NON hanno assunto il trattamento

Poiché la scelta di assumere o meno il trattamento può essere influenzata dalle caratteristiche della paziente e del prescrittore, i **gruppi confrontati** potrebbero avere caratteristiche e fattori prognostici **differenti**.

STUDI CONTROLLATI RANDOMIZZATI (RCT)

Analizzano gli effetti dopo un'assegnazione casuale (randomizzata) dei pazienti ai diversi trattamenti.

Il trattamento in esame viene confrontato con un **placebo** o con un altro trattamento di riferimento.

I **gruppi** a confronto hanno una elevata probabilità di avere caratteristiche e fattori prognostici **simili**.

... e come queste caratteristiche influenzano i risultati

I risultati potrebbero dipendere anche dalle diverse caratteristiche dei gruppi studiati: ad esempio le **donne che decidono di sottoporsi alla TOS** potrebbero essere **più attente** alla prevenzione, avere una diversa condizione socio-economica e conseguentemente un **migliore stato di salute** rispetto a quelle che non assumono nessun trattamento.

Poiché i gruppi hanno analoghe caratteristiche, con ogni probabilità, i risultati vengono influenzati esclusivamente dal tipo di trattamento ricevuto.

Questi studi permettono di generare ipotesi per studi successivi.

E quindi, in pratica?

Gli **RCT** rappresentano lo strumento più **affidabile** per valutare l'efficacia di un trattamento: dati 2 o più gruppi, l'unico fattore che può influenzare l'esito è il trattamento utilizzato. I risultati sono tanto più trasferibili quanto più i pazienti arruolati nello studio hanno caratteristiche simili a quelle dei pazienti che si incontrano nella pratica clinica.

TOS in prevenzione cardiovascolare

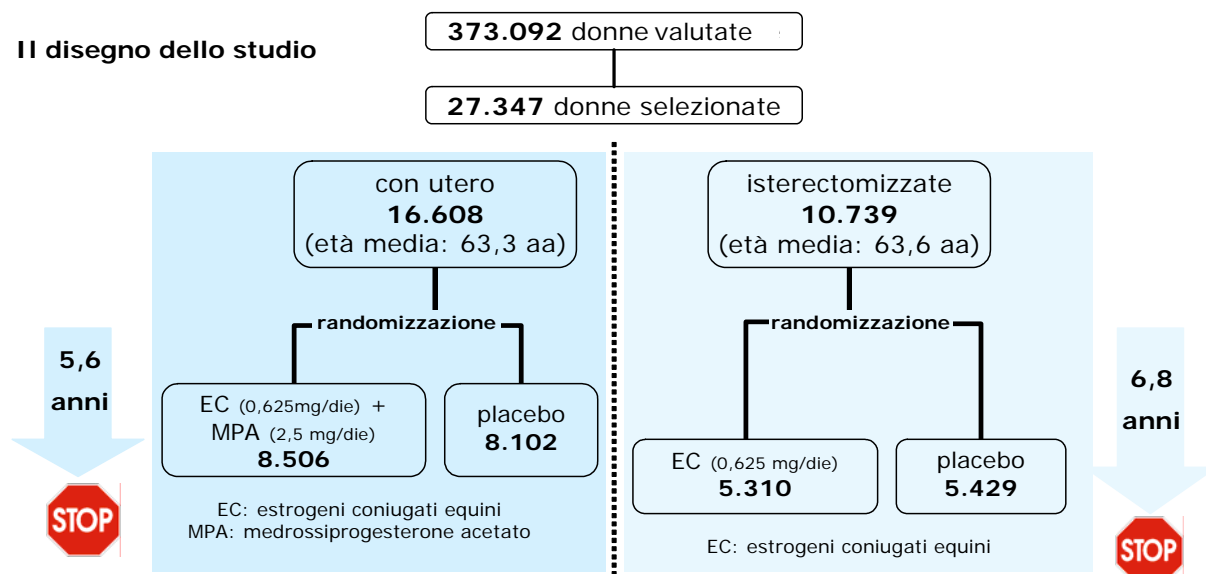
Lo studio WHI

Il **WHI (Women's Health Initiative)** è il più grande RCT sulla TOS: ha coinvolto infatti più di 27.000 donne ed è durato oltre 5 anni.

L'obiettivo primario dello studio¹⁴ è stato quello di analizzare l'efficacia dell'associazione estrogeno-progestinica (in donne con utero) o di soli estrogeni (in donne isterectomizzate) verso placebo nella prevenzione di un **primo evento coronarico**. Sono stati analizzati anche altri esiti (ictus, eventi tromboembolici, fratture, carcinoma mammario, ecc.) per valutare complessivamente i benefici e i rischi della terapia in generale.

E' stato interrotto per un **eccesso di rischio rispetto ai benefici osservati nelle donne trattate**.

Il disegno dello studio



Caratteristiche delle pazienti studiate (con relative critiche) ...

Età: tra 50 e 79 anni (media 63).

Molti sostengono che questa popolazione non sia rappresentativa delle donne che fanno ricorso alla TOS (mediamente più giovani).

BMI (Body Mass Index): la maggior parte delle donne erano in sovrappeso o obese (EC + MPA: circa 80%, EC: circa 70%).

Queste percentuali nella popolazione italiana sono inferiori.

Il 36% delle donne trattate con EC+MPA e il 44% di quelle trattate con soli estrogeni era in **terapia anti-ipertensiva** e circa il 19% di entrambi i gruppi assumeva **ASA** a basse dosi.

E' davvero un RCT di prevenzione primaria?

Le donne con sintomatologia menopausale grave sono state escluse.

Questa popolazione è quella che, nella pratica clinica, viene trattata con maggiore frequenza.

... e utilità dello studio (pensando alle donne italiane)

➔ L'analisi dei risultati è stata effettuata anche per le singole fasce d'età (50-59, 60-69, >70) (vedi pag. 5).
Circa il 30% della casistica (cioè 5.522 trattate con EC+MPA e 3.310 con soli EC) era costituita da donne tra i 50 e i 59 anni, che sono rappresentative di quelle che usano la TOS a scopo preventivo.

➔ Va considerato che le donne sovrappeso hanno maggiori rischi cardiovascolari e che quindi, nella valutazione di un intervento preventivo, probabilmente sarebbero quelle a trarre i maggiori benefici.

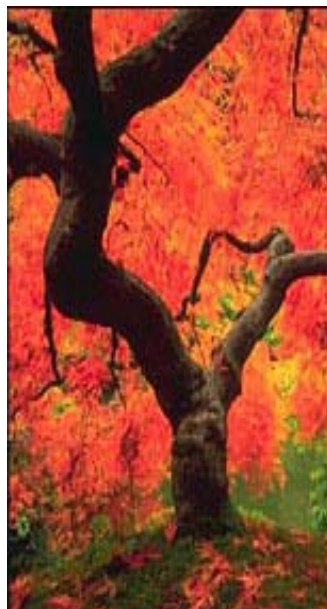
➔ Le donne cui viene proposta la TOS sono spesso ipertese o utilizzano ASA. Va nuovamente sottolineato che le donne con maggiori rischi cardiovascolari sono quelle che dovrebbero trarre maggior beneficio da tale intervento preventivo.

➔ Non ci sono prove che la presenza di sintomatologia possa influenzare gli esiti clinici analizzati nello studio. Inoltre non sarebbe stato etico includere in questo RCT donne con sintomatologia grave, per la possibilità che fossero assegnate al gruppo placebo.

TOS in prevenzione cardiovascolare

Risultati dello studio WHI

Nessun beneficio preventivo nei confronti della malattia coronarica. Benefici e rischi limitati per gli altri esiti.



Estrogeni e progestinici

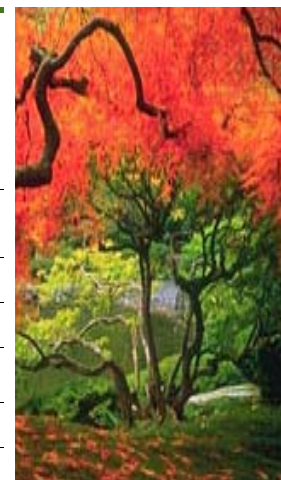
Contrariamente ai risultati degli studi osservazionali, lo studio WHI ha evidenziato che il trattamento con estro-progestinici **non previene la malattia coronarica (esito clinico principale)**.¹⁵ La mortalità totale e l'incidenza di carcinoma endometriale e ovarico non risultano modificate. Se si trattano **1.000 donne** con estro-progestinici **per un anno**, si avranno mediamente (rispetto alle donne trattate con placebo):

| Esito | Rischi (casi in più) | Benefici (casi in meno) | Aumentano/diminuiscono |
|---|----------------------|-------------------------|------------------------|
| trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) ¹⁶ | 1,8 | | da subito |
| ictus ¹⁷ | 0,7 | | dopo 1 anno |
| colecistopatie e/o colecistectomia ¹⁸ | 2,0 | | dopo 1 anno |
| demenza ¹⁹ | 2,3 | | dopo 2 anni |
| carcinoma mammario invasivo ²⁰ | 0,8 | | dopo 4 anni |
| fratture in generale ²¹ | | 4,7 | da subito |
| frattura d'anca ²¹ | | 0,5 | da subito |
| carcinoma colo-rettale ²² | | 0,6 | dopo 3 anni |

Estrogeni da soli

Anche il trattamento con soli EC **non previene la malattia coronarica** nelle donne isterectomizzate. Tuttavia non risultano modificati i rischi di demenza,²³ carcinoma mammario, carcinoma colo-rettale e mortalità totale.¹³ In sintesi, se si trattano **1.000 donne** con estrogeni **per un anno**, si avranno mediamente (rispetto alle donne trattate con placebo):

| Esito | Rischi (casi in più) | Benefici (casi in meno) | Aumentano/diminuiscono |
|---|----------------------|-------------------------|------------------------|
| ictus ¹³ | 1,2 | | da subito |
| colecistopatie e/o colecistectomia ¹⁷ | 3,1 | | dopo 1 anno |
| trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) ¹³ | 0,7 | | non specificato |
| fratture in generale ¹³ | | 5,6 | da subito |
| frattura d'anca ¹³ | | 0,6 | da subito |



Una valutazione critica dei risultati

Gli esiti potrebbero cambiare in donne più giovani?

Un'analisi per fasce d'età ha dimostrato che, nelle 8.832 donne che hanno iniziato la TOS fra i 50 e i 59 anni, i risultati non cambiano rispetto alla popolazione generale dello studio.

In contrasto con questi dati, una recente metanalisi²⁴ di 30 studi molto eterogenei ha concluso che la TOS in donne di età <60 anni riduce la mortalità totale rispetto al placebo. La metanalisi presenta un importante **limite metodologico**: l'inclusione nel gruppo di età maggiore o minore di 60 anni è avvenuta non in base all'età delle singole pazienti, bensì a quella media della popolazione di ciascuno studio. Ciò ha comportato che le quasi 9.000 donne (su un totale di 26.708 considerate nella metanalisi) di 50-59 anni arruolate nel WHI siano state incluse nella fascia di età >60 anni. Questo rende i **risultati** della metanalisi **poco attendibili**.

E' possibile estendere i risultati del WHI a tutti i tipi di TOS?

In assenza di studi randomizzati su altri tipi di preparazioni a base di estrogeni e/o progestinici, le Società Scientifiche concordano nel considerare inefficaci in ambito preventivo tutti i tipi di TOS.^{25,26}

TOS in prevenzione

Studio HERS e altri

Lo studio HERS ha mostrato che gli estrogeni non prevenono un secondo evento coronarico.

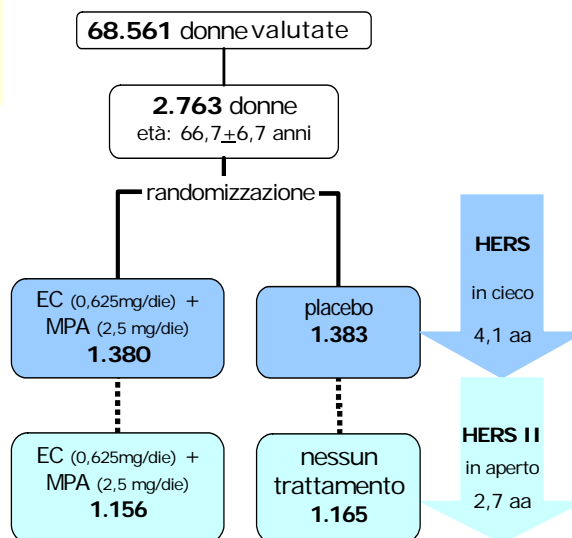
Lo studio HERS

L'HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)¹¹ è il primo RCT di grandi dimensioni effettuato sulla TOS e ha coinvolto 2.763 donne in post-menopausa, con malattia coronarica stabile.

L'obiettivo primario era di analizzare l'efficacia della TOS verso placebo nella prevenzione di un secondo evento coronarico (infarto fatale e non fatale).

Dopo la fine della fase in doppio cieco,¹¹ alle pazienti è stato chiesto di partecipare ad un ulteriore monitoraggio in aperto (HERS II), durante il quale tutte le donne decidevano se assumere o meno la TOS.^{27, 28}

Lo studio è durato complessivamente 6,8 anni.



Il disegno dello studio HERS. EC: estrogeni coniugati equini; MPA: medrossi-progesterone acetato

HERS: i principali risultati

Lo studio HERS, contrariamente a quanto precedentemente emerso dagli studi osservazionali, ha dimostrato che il trattamento con EC+MPA (estrogeni coniugati equini + medrossi-progesterone acetato), somministrato per 4,1 o 6,8 anni a donne in età avanzata con malattia coronarica stabile, non previene un secondo evento coronarico.^{27, 28}

Trattando con estro-progestinici **1.000 donne** con malattia coronarica **per un anno**, si avranno mediamente (rispetto alle trattate con placebo):

- 6,2 casi in più di **colecistopatie**¹¹ e/o **chirurgia biliare**²⁸
- 3,1 casi in più di **trombosi venosa profonda o embolia polmonare**: il rischio inizia ad aumentare dal 1° anno.²⁸

Prevenzione dell'ictus

Una recente metanalisi

Una metanalisi²⁹ pubblicata recentemente ha valutato l'effetto della TOS in prevenzione primaria e secondaria dell'ictus. Comprende 28 studi: WHI ed HERS contribuiscono per circa il 76% della casistica.

Gli autori concludono che la TOS aumenta in modo significativo il rischio di ictus del 29%, sia in prevenzione primaria che secondaria: mediamente, trattando 147 donne con la TOS invece che con placebo si ha un ictus in più (i dati si riferiscono a studi che hanno durata da 0,7 a 6,8 anni).

TOS e prevenzione delle fratture

Lo studio WHI ha confermato l'efficacia della TOS nella prevenzione delle fratture in donne in post-menopausa: trattando 1.000 donne con estrogeni e MPA invece che con placebo si sono osservate ogni anno 4,7 fratture in meno (solo 0,5 se si considerano le fratture di anca),²¹ trattando 1.000 donne con solo estrogeni anziché con placebo si sono osservate ogni anno 5,6 fratture (0,6 fratture di anca) in meno.¹³

Considerato il rapporto beneficio rischio sfavorevole e vista la disponibilità di trattamenti alternativi efficaci con rischi minori, le linee-guida non raccomandano l'uso della TOS come trattamento di prima scelta nella prevenzione primaria delle fratture.^{25, 26, 30}

Data l'importanza, questo argomento sarà oggetto di un prossimo pacchetto informativo.



TOS e sintomi della menopausa

La TOS è l'intervento più efficace nella terapia dei sintomi.

I risultati degli RCT recenti sull'impiego della TOS in prevenzione non ne hanno messo in discussione l'efficacia, contribuendo a definirne meglio il profilo di sicurezza a medio termine.



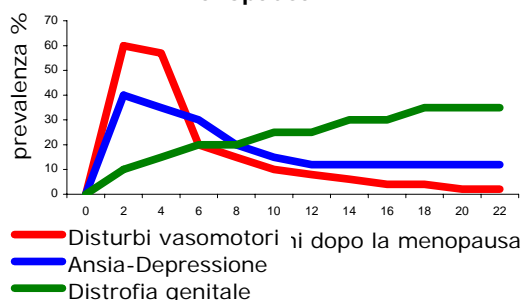
Disturbi della menopausa

La menopausa è un periodo molto particolare per la vita di ciascuna donna durante il quale si verificano importanti cambiamenti di tipo fisico e psichico accompagnati da numerosi sintomi che possono essere motivo di **forte disagio** con ripercussioni sull'attività lavorativa e sulla vita di relazione.³¹⁻³³ Alcuni sintomi quali disturbi vasomotori, secchezza vaginale, dispareunia e disturbi del sonno sono correlati alla diminuita produzione di estrogeni: in questo caso, il ricorso alla terapia consente di ridurre l'intensità o di posticiparne la comparsa di qualche anno.³¹⁻³³

Per altri sintomi quali ansia e depressione, disturbi cognitivi, calo della libido, incontinenza urinaria, astenia e sintomatologia dolorosa generalizzata, la correlazione con il calo estrogenico non è stata dimostrata in modo definitivo.³¹⁻³³

Come suggerito da linee guida e documenti di consenso (vedi pag. 10), la strategia più opportuna sarà quindi proposta dal medico **caso per caso** considerando nello specifico contesto clinico i possibili vantaggi alla luce dei rischi che ogni trattamento può avere.

Andamento dei disturbi dopo la Menopausa*



* elaborata dai dati riportati in diversi studi.³¹⁻³³



Menopausa precoce: l'approccio è diverso?

In linea di principio, l'insorgenza precoce della menopausa (<45 anni) richiede di considerare attentamente il ricorso ad una terapia ormonale sostitutiva fino all'età di 47-48 anni (quando si verifica normalmente la sospensione della attività ovarica).

Grazie ai recenti RCT (pag. 4-6) e grazie ad un importante studio osservazionale (pag. 10) è possibile avere una quantificazione dei rischi e dei benefici, utile al clinico per pianificare la strategia terapeutica e per facilitare la comunicazione e la condivisione con la donna.

TOS: ancora attuale sui sintomi

La TOS si è dimostrata efficace nel controllo di alcuni sintomi (es. disturbi vasomotori, del sonno, genitali, ecc.),³³ per altri invece (incontinenza urinaria, incremento ponderale ecc.) non ne è stata dimostrata l'efficacia.

L'efficacia della TOS sui sintomi **non è stata messa in discussione** dagli studi più recenti sulla prevenzione.

Nelle pagine successive verranno analizzate le evidenze relative all'efficacia di vari schemi ormonali, quali le preparazioni a base di estrogeni e/o progestinici (pag. 8) o tibolone (pag. 9).

Le alternative terapeutiche

L'efficacia a lungo termine di terapie non ormonali nel trattamento dei sintomi vasomotori non è stata ancora sufficientemente studiata: le evidenze disponibili vengono presentate a pag. 11.

TOS nella terapia dei sintomi

Quali proposte terapeutiche

Gli estrogeni, in diverse formulazioni, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la frequenza e l'intensità di alcuni sintomi. L'associazione di un progestinico riduce il rischio di carcinoma endometriale.

Estrogeni: quali formulazioni usare?

Solitamente la scelta tra trattamento orale o transdermico si basa sulla preferenza della paziente e su criteri di praticità.³⁴

I preparati **orali** (estrogeni coniugati, EC ed estradiolo valerato, EV), i più studiati, causano più spesso nausea (20%), mentre i **cerotti** inducono intolleranza nella sede di applicazione nel 9-20% delle donne.¹

Gli RCT che confrontano l'efficacia di cerotti e preparati orali sono pochi ed analizzano esiti surrogate.

Un recente studio osservazionale (155 casi vs. 381 controlli) ha osservato un rischio di 4 volte superiore di **trombosi venosa** associato all'uso di EC orali rispetto a EV transdermici.¹¹ In assenza di RCT, questi dati sono da interpretare con cautela.

Il **gel transdermico** a base di estradiolo può costituire una alternativa ai cerotti,⁹ ma l'assorbimento non è sempre prevedibile.

Lo **spray nasale** a base di estradiolo induce picchi ormonali elevati e di breve durata¹⁰ e i dati clinici a disposizione sono molto limitati.



Effetti terapeutici degli estrogeni sui sintomi

Sintomi vasomotori

Una riduzione significativa del numero (al di sotto del 50% dei livelli pre-trattamento) e dell'intensità (valutata con metodi analogici) dei sintomi, è stata dimostrata per:

- estrogeni **orali**: da 0,3 a 0,625 mg/die di estrogeni coniugati (EC)³⁴⁻³⁶, 1- 2 mg/die di estradiolo valerato (EV)^{34, 37}
- estrogeni **transdermici** che erogano da 25 a 100 µg di estradiolo^{34, 38} al dì

Schemi continuativi a base di **basse dosi** di estrogeni (EC 0,3 mg o 25 µg), si sono dimostrati efficaci.³⁵

E' necessario associare un progestinico in donne con utero.^{25, 39, 40}

Disturbi genitali ed urinari

La TOS si è dimostrata efficace nel trattamento dei **sintomi genitali**, ma circa 40% delle donne trattate con estrogeni orali lamenta persistente secchezza vaginale.⁴¹ I preparati topici sono tutti variamente efficaci. In un piccolo RCT, un idratante vaginale (Replens®) è risultato efficace quanto la crema estrogenica per il bruciore vaginale e la dispareunia.⁴²

Il trattamento con EC (da soli o in associazione con MPA) durante il primo anno è stato associato, nelle donne asintomatiche, ad un maggior rischio di tutti i tipi di **incontinenza urinaria** e, in quelle sintomatiche, ad un peggioramento dei sintomi.⁴³

Altri disturbi menopausali

In donne trattate con TOS orale o transdermica è stato osservato un miglioramento significativo dei disturbi del sonno.³³ Gli studi sull'efficacia della TOS sui disturbi dell'umore hanno fornito risultati contrastanti.^{33,44,45}

Perché associare un progestinico?

L'associazione di un progestinico protegge dall'aumento di rischio di carcinoma endometriale associato all'uso di estrogeni^{34, 49, 50} e potenzia l'effetto degli estrogeni sui sintomi vasomotori.

L'assunzione ciclica di progestinici orali (12-14 gg/mese)⁵⁰ nella maggior parte dei casi provoca un flusso alla sospensione³⁶ mentre quella continuativa induce solitamente amenorrea.

Il composto più studiato è il medrossiprogesterone acetato, ma sono disponibili dati attendibili anche per deidrogesterone e noretisterone acetato.

Un recente studio osservazionale (54.548 donne seguite per 6 anni) ha evidenziato un rischio di neoplasia mammaria minore con progesterone micronizzato rispetto ai progestinici sintetici.⁵¹

Il ciproterone acetato (1 mg/die per 10 giorni) è utilizzato con estradiolo valerato in caso di iperandrogenismo;^{52, 53} i campioni studiati non sono numerosi.

L'uso del progestinico per via transdermica, intrauterina o vaginale è supportato da limitate prove di efficacia.

TOS nella terapia dei sintomi

Cosa si sa sul tibolone

Il tibolone possiede efficacia analoga agli estrogeni nel controllo dei sintomi vasomotori.

Diversamente dagli estrogeni-progestinici, per il tibolone non sono disponibili RCT a lungo termine né sui benefici (prevenzione di fratture, malattie cardiovascolari e mortalità) né sui rischi (carcinoma mammario ed endometriale, tromboembolismo venoso).

Ciò non consente un bilancio affidabile dei rischi e dei benefici del tibolone.

Dati insufficienti sulla prevenzione

Sono stati pubblicati esclusivamente studi in vitro o su esiti clinici surrogati in particolare

- mancano dati sulla prevenzione delle **fratture**. Per quanto riguarda gli esiti "surrogati", i dati sulla mineralizzazione ossea^{68, 69} mostrano un incremento significativo della densità minerale ossea sia a livello vertebrale che femorale rispetto al placebo.
- mancano dati sulla prevenzione degli **eventi cardiovascolari**. Per quanto riguarda gli esiti "surrogati", contrariamente all'atteso è stata dimostrata una riduzione del colesterolo HDL⁷⁰ ed un incremento variabile dei fattori fibrinolitici.^{71, 72}

Il tibolone è uno steroide sintetico classificato nel Prontuario Terapeutico Nazionale tra i **progestinici** ma, a dose terapeutica (2,5 mg/die), è dotato anche di azione **estrogenica** ed **androgenica**.^{54, 55}

Efficace sui sintomi

Numerosi RCT dimostrano che nel controllo dei sintomi da carenza di estrogeni, il tibolone ha un'efficacia superiore al placebo⁵⁶ e simile a quella delle terapie estro-progestiniche di riferimento.^{55, 57-60}

Gli studi che ne hanno valutato l'efficacia (non sempre con strumenti validati)^{61,62} nel migliorare la vita sessuale hanno fornito risultati favorevoli versus placebo,⁶⁰⁻⁶¹ ma nel confronto con altre terapie ormonali i risultati sono contrastanti.⁶²⁻⁶⁷



Cosa si sa sui rischi associati all'uso del tibolone ?

Minore densità mammaria significa minor rischio di carcinoma?

- **3 RCT** mostrano un minore incremento della **densità mammaria** nelle donne trattate con tibolone rispetto a quelle trattate con estro-progestinici alle dosi classiche (EC 0,625 mg/die + MPA 2,5 mg/die).⁷³⁻⁷⁵ Questo può facilitare la diagnostica mammografica.
- Gli unici dati sul rischio di **carcinoma mammario** da parte del tibolone provengono da 2 studi osservazionali.^{76, 77} Nel più ampio di questi, il Million Women Study (1.084.110 donne monitorate),⁷⁶ nelle donne trattate con tibolone si è osservata un'incidenza di carcinoma minore rispetto a quella osservata con estro-progestinici ma maggiore rispetto ai soli estrogeni o a nessun trattamento (dettagli a pag. 10).

Questi dati attendono conferma da RCT.

Quali effetti sull'endometrio?

Gli studi esistenti mostrano sostanzialmente una minore incidenza di sanguinamento vaginale nelle donne trattate con tibolone rispetto a quelle trattate con altri estro-progestinici (soprattutto durante i primi 6 mesi di cura).^{78, 79}

Non sono disponibili dati sul rischio di **neoplasia endometriale**.

E il rischio di tromboembolia?

Gli unici dati disponibili riguardano effetti sui fattori della coagulazione (end-point surrogati), ma non esistono dati sul rischio di ictus, tromboflebite o embolia polmonare.

TOS nella terapia dei sintomi

La necessità di considerare anche i rischi

L'utilizzo sistemico della TOS è associato ad un incremento modesto di alcuni rischi (carcinoma mammario, ictus, tromboembolismo venoso e demenza).

Questo deve essere valutato nel contesto clinico al momento delle scelte terapeutiche.



Gli studi che hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo **sistemico** della TOS nel trattamento dei sintomi sono di breve durata e coinvolgono un numero limitato di pazienti: il suo profilo di sicurezza può essere valutato principalmente attraverso i recenti RCT di prevenzione (vedi pagg. 4-6) e gli studi osservazionali di più ampie dimensioni.^{76, 80-81}

Nei pochi studi disponibili, la somministrazione di estrogeni con effetto **topico** sulla mucosa genitale (creme e compresse vaginali) non è risultata collegata ad un incremento di rischio³³.

Come utilizzare i risultati degli studi preventivi nelle scelte terapeutiche

La numerosità degli studi WHI^{13,15-16} ed HER-S²⁷⁻²⁸ ha consentito di acquisire ulteriori informazioni sulla sicurezza della TOS.

È stato evidenziato un aumento del rischio di ictus e tromboembolismo venoso di circa 1-2 casi in più ogni 1.000 donne trattate / anno. Nello studio WHI, le donne trattate con estroprogestinico presentavano inoltre un lieve aumento del rischio di demenza¹⁹ e di carcinoma mammario²⁰ (pagg. 4-6).



Million Women Study e carcinoma mammario

È il più grande studio osservazionale⁷⁶ mai realizzato con lo scopo di analizzare gli effetti di alcuni schemi di TOS sull'incidenza di carcinoma al seno.

Lo studio ha coinvolto oltre un milione di donne inglesi di età compresa tra 50 e 64 anni (media: 55,9 anni).

I dati relativi ad un follow-up di 4,1 anni fanno osservare un rischio di carcinoma più elevato nelle donne sottoposte a TOS rispetto alle non trattate.

| Trattamento | Casi/1000 in 4,1 anni |
|--------------------|-----------------------|
| estro-progestinici | 13,5 |
| tibolone | 10,1 |
| estrogeni | 8,6 |
| nessuno | 7,4 |

Le conclusioni delle linee guida

Le linee guida sul trattamento della menopausa^{25-26, 39, 40, 82-83} raccomandano di:

- ⇒ condividere con la donna la scelta di iniziare una terapia ormonale sostitutiva valutando il profilo beneficio/rischio individuale;
- ⇒ utilizzare la dose minima efficace di estrogeno (partendo ad es. 0,3 mg/die di estrogeni coniugati oppure 1 mg di estradiolo orale o 25 µg di estradiolo transdermico) associando il progestinico se indicato;
- ⇒ impiegare preferibilmente formulazioni ad uso topico, se presenti solo disturbi distrofici genitali;
- ⇒ limitare la durata della terapia sistemica al periodo necessario per controllare i sintomi;
- ⇒ rivalutare periodicamente (ogni anno) il profilo beneficio/rischio individuale.

TOS nella terapia dei sintomi *Alternative alla TOS*

I disturbi vasomotori possono essere affrontati con farmaci non ormonali. La veralipride è l'unico farmaco autorizzato in Italia a tale scopo. L'impiego di altri principi attivi è possibile solo all'interno delle indicazioni approvate. Le conoscenze sui rimedi naturali non sono conclusive per quanto riguarda sia l'efficacia che la tollerabilità.

La presenza di controindicazioni all'impiego di ormoni ha portato alla ricerca di alternative terapeutiche per il controllo dei sintomi vasomotori quali farmaci non ormonali e prodotti a base di sostanze vegetali.

Gli studi che ne hanno valutato l'efficacia hanno generalmente coinvolto un numero **limitato** di donne trattate per **brevi periodi di tempo**.

Farmaci non ormonali

L'unico farmaco non ormonale autorizzato in Italia per la terapia dei sintomi vasomotori in donne in menopausa è la **veralipride** (benzamide con proprietà antidopaminergiche).

100 mg/die per 20 gg, ripetibili dopo 7-10 gg di sospensione riducono severità (del 50%) e numero (del 60%) degli episodi vasomotori^{84,85} anche in donne trattate con tamoxifene.⁸⁶

La disponibilità solo di studi di piccole dimensioni e di breve durata (massimo 6 mesi) e la segnalazione di effetti collaterali (sintomi extrapiramidali ed iperprolattinemia) ne limita l'impiego a lungo termine.

Altri farmaci non ormonali studiati per la terapia dei sintomi vasomotori sono:

➤ **Clonidina:** è la molecola col numero maggiore di studi. Dosi orali (0,1 mg/ die) e transdermiche (1 mg/sett) riducono in modo lieve ma significativo severità e numero (-30-40%) degli episodi⁸⁷ anche in donne mastectomizzate in terapia con antiestrogeni.⁸⁸

➤ **Antidepressivi SSRI⁸⁹ e venlafaxina⁹⁰** sono risultati più efficaci del placebo nel ridurre intensità (-40-50%) e frequenza (-40-60%) dei sintomi vasomotori. Effetti collaterali degli SSRI comprendono diminuzione della libido, insonnia, cefalea e nausea. Gli effetti a lungo termine non sono stati studiati.

➤ I risultati a disposizione per la gabapentina sono preliminari,⁹¹ per bromocriptina e beta-bloccanti contraddittori.

Prodotti di origine vegetale

Le proprietà terapeutiche del gruppo eterogeneo dei prodotti "naturali" dipendono principalmente dal loro contenuto di **isoflavoni o fitoestrogeni**, ma esistono anche sostanze (come la **Cimicifuga racemosa**) dal meccanismo d'azione sconosciuto. La North American Menopause Society riconosce loro una ipotesi di impiego per brevi periodi in donne non candidate all'uso di estrogeni.⁹²

Dong quay, miscele di erbe cinesi, olio di evening primrose non sono risultati efficaci in RCT. Attualmente, in Italia, i preparati fitoterapici sono considerati integratori alimentari; di conseguenza i controlli richiesti per la loro commercializzazione sono meno accurati rispetto a quelli dovuti per i farmaci tradizionali.

Fitoestrogeni

I fitoestrogeni sono isoflavoni in grado di legarsi ai recettori per gli estrogeni.⁹³ Sono ottenuti solitamente dalla soia e dal trifoglio rosso. Una revisione sistematica⁹⁴ ha identificato 25 RCT che ne hanno valutato l'efficacia verso placebo (durata media 17 settimane, 42-150 mg di isoflavoni/die): complessivamente, la metaanalisi non ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo nel migliorare la sintomatologia vasomotoria.



Cimicifuga racemosa (o Black Cohosh)

E' disponibile come estratto vegetale secco (non contenente isoflavoni). Una revisione sistematica⁹⁵ ha identificato 4 RCT con un numero limitato di pazienti (in totale 285 pazienti): gli autori della revisione concludono che l'efficacia della cimicifuga racemosa non è stata dimostrata da studi metodologicamente rigorosi.

Sono stati inoltre segnalati casi di epatotossicità grave.⁹⁶



In conclusione...

TOS IN PREVENZIONE Quali evidenze dagli ultimi RCT?

Rispetto agli studi osservazionali, i più recenti studi randomizzati (WHI ed HERS) forniscono informazioni metodologicamente più valide sugli effetti della TOS.

I loro risultati possono essere trasferiti alla pratica clinica, considerando l'ampia casistica studiata e la disponibilità di analisi per sottogruppi. **Negli studi WHI e HERS, la TOS non si è dimostrata efficace nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica.**

La somministrazione prolungata in prevenzione primaria di estrogeni da soli o associati a progestinici ha indotto, rispetto al placebo, una diminuzione del rischio di fratture, ma anche un aumento di rischio di malattia tromboembolica venosa, ictus e patologie della colecisti.

Solo nelle donne trattate con estro-progestinici si è osservata una diminuzione del rischio di carcinoma del colon-retto, ma anche un aumento (modesto) di rischio di carcinoma mammario e di demenza.

Complessivamente, i rischi e gli effetti preventivi della TOS sono di limitata entità, compaiono dopo tempi diversi di esposizione e non variano nelle fasce di età considerate.

TERAPIA DEI SINTOMI Efficacia confermata, ma attenzione a dose e durata

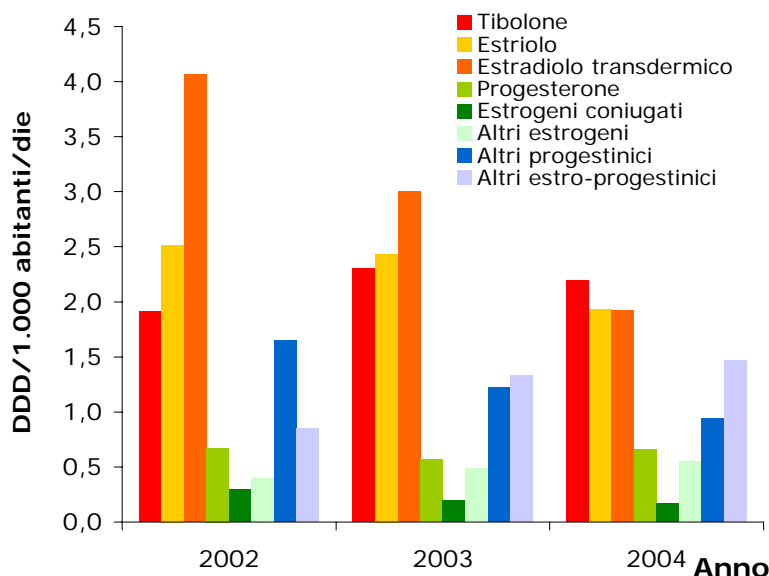
L'efficacia della TOS nel trattamento di alcuni sintomi della menopausa è documentata e non è stata messa in discussione dagli studi WHI ed HERS.

Il tibolone si è dimostrato efficace per alcuni sintomi menopausali. Mancano studi sulla prevenzione di esiti clinicamente rilevanti (fratture, eventi cardiovascolari, ecc.) e sulla sua sicurezza a medio e lungo termine.

Raccomandazioni delle principali linee-guida:

- la decisione di intraprendere la terapia ormonale sistemica deve essere **presa dalla donna** dopo avere discusso col medico il profilo di rischio-beneficio individuale;
- la terapia dovrebbe essere iniziata **con basse dosi** eventualmente incrementabili in caso di insuccesso e proseguita con la **dose minima efficace**;
- la **durata**, come per qualsiasi terapia, andrebbe **limitata** alle necessità cliniche;
- la scelta di continuare la terapia dovrebbe essere rivalutata annualmente alla luce del quadro clinico e della tollerabilità;
- in donne che presentano esclusivamente distrofia genitale è preferibile la terapia topica.

Prescrizione dei farmaci utilizzati nella TOS a carico del SSN in provincia di Modena



Altri estrogeni: promestriene, etinilestradiolo, estradiolo orale.

Altri progestinici: nomegestrolo, noretisterone, idrossiprogesterone, didrogesterone, medrossiprogesterone, medrogestone.

Altre associazioni estro-progestiniche: levonorgestrel o noretisterone o trimegestone o didrogesterone + estrogeno.

Hanno realizzato questo numero:

Contenuti scientifici e metodologia (CeVEAS)

Emilio Maestri
Vittorio Basevi
Susanna Maltoni
Giulio Formoso
Anna Maria Marata
Nicola Magrini

Revisione e discussione

Maria Grazia Bonesi, *MMG, ASL Modena*
Silvana Borsari, *Responsabile Consultori familiari Modena*
Angelo Careccia, *Responsabile fisiopatologia della menopausa, ASL Modena*
Maria Ferrante, *Responsabile UO Salute Donna, Vignola, ASL Modena*
Giuseppe Masellis, *Direttore Dipartimento Salute Donna Modena*
Paola Salvini, *Ginecologa Consultori familiari Parma*

Si ringraziano inoltre: Barbara Paltrinieri (grafica), Gioacchino Calapai (informazioni sui prodotti fitoterapici) e Angelo Menna (elaborazione dati).

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni, S. Sofia di Romagna (FC).

BIBLIOGRAFIA

1. Stampfer MJ, et al. Prev Med. 1991;20: 47-63
2. Grodstein F et al NEJM 1997; 336: 1769-1775
3. Grodstein F et al. NEJM 1996; 335: 453-461
4. Grodstein F et al. Ann Intern Med. 2000;133: 933-41
5. Ettinger B et al Ann Int Med 1985; 102: 319-324
6. Paganini Hill A et al. Epidemiology; 1991; 2: 16-25
7. Zandi PP et al JAMA 2002;288:2123-29
8. Rosano G MC et al. Lancet 1993 342: 133-36
9. PEPI trial JAMA 1995: 273: 199-208
10. Hemminki L et al. BMJ 1997; 315: 149-153
11. Hulley S et al. JAMA 1998; 606-618
12. WHI Writing Group JAMA 2002; 288: 321-333
13. WHI Steering Committee JAMA 2004; 291: 1701-1712
14. WHI Study Group, Control Clin Trials. 1998;19:61-109
15. Manson JE et al, NEJM 2003;349:523-34
16. Cushman M et al JAMA 2004; 292: 1573-1580
17. Wassertheil-Smoller S et al. JAMA 2003;289:2673-84
18. Cirillo DJ et al JAMA 2005; 293: 330-339
19. Shumaker SA et al. JAMA 2003, 2651-2662
20. Chlebowski RT et al. JAMA 2003;289:3243-53
21. Cauley JA et al JAMA 2003; 290: 1729-1738
22. Chlebowski RT et al. NEJM 2004;350:991-1004
23. Shumaker SA et al. JAMA 2004; 291: 2947-2958
24. Salpeter SR et al. J Gen Intern Med 2004;19:791-804
25. North American Menopause Society Menopause 2004;11:589-600
26. Wathen CN et al. CMAJ 2004; 170: 1535-1539
27. Grady D et al. JAMA 2002; 288: 49-57
28. Hulley S et al. JAMA 2002; 288: 58-66
29. Bath PMW et al. BMJ 2005(330): 342
30. Cheung AM et al CMAJ 2004; 170:1665-1667
31. Ricci S et al Ann Ist Super Sanità 1997; 33:183-187
32. Stearns V et al. Lancet 2002; 360: 1851-1861
33. Nelson HD et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. March 2005. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/menopstp.htm>
34. Nelson HD JAMA 2004; 291: 1610-1620
35. Utian et al Fertil Steril 2001; 75: 1065-1079
36. Greendale GA & al Obstet Gynecol 1998; 92: 982-88
37. Freedman RR et al Fertil Steril 2002;77: 487-490
38. Bacchi Modena A et al 1997; 27: 285-292
39. AACE Guidelines Endocrine Practice 1999 ; 5: 355-366
40. AACE statements www.aace.com/clin/guidelines/whims.php 2003
41. Johnston SL et al J Obstet Gynecol Can 2004; 26: 503-508
42. Suckling J et al. The Cochrane Database Syst Rev. 2003; issue 4
43. Hendrix SI et al JAMA 2005; 293: 935-948
44. Joffe N et al Biol Psych 1998; 4: 798-811
45. Hlatky MA et al. JAMA 2002; 287: 591-97
46. Scarabin PY et al. Lancet 2003; 362:428-32
47. Redational: Estradiol percutané Rev Prescr 1997; 175: 480-481
48. Lopes P Obstet Gynaecol 2000; 96: 906-912
49. PEPI trial JAMA 1996: 275: 370-375
50. Mc Nagny SE Ann Int Med 1999; 131: 605-616
51. Fournier A et al Int J Cancer. 2005; 114: 448-54
52. Paoletti A et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 608-12



BIBLIOGRAFIA

1. Stampfer MJ, et al. Prev Med. 1991;20: 47-63
2. Grodstein F et al NEJM 1997; 336: 1769-1775
3. Grodstein F et al. NEJM 1996; 335: 453-461
4. Grodstein F et al. Ann Intern Med. 2000;133: 933-41
5. Ettinger B et al Ann Int Med 1985; 102: 319-324
6. Paganini Hill A et al. Epidemiology; 1991; 2: 16-25
7. Zandi PP et al JAMA 2002;288:2123-29
8. Rosano G MC et al. Lancet 1993 342: 133-36
9. PEPI trial JAMA 1995: 273: 199-208
10. Hemminki L et al. BMJ 1997; 315: 149-153
11. Hulley S et al. JAMA 1998; 606-618
12. WHI Writing Group JAMA 2002; 288: 321-333
13. WHI Steering Committee JAMA 2004; 291: 1701-1712
14. WHI Study Group, Control Clin Trials. 1998;19:61-109
15. Manson JE et al, NEJM 2003;349:523-34
16. Cushman M et al JAMA 2004; 292: 1573-1580
17. Wassertheil-Smoller S et al. JAMA 2003;289:2673-84
18. Cirillo DJ et al JAMA 2005; 293: 330-339
19. Shumaker SA et al. JAMA 2003, 2651-2662
20. Chlebowski RT et al. JAMA 2003;289:3243-53
21. Cauley JA et al JAMA 2003; 290: 1729-1738
22. Chlebowski RT et al. NEJM 2004;350:991-1004
23. Shumaker SA et al. JAMA 2004; 291: 2947-2958
24. Salpeter SR et al. J Gen Intern Med 2004;19:791-804
25. North American Menopause Society Menopause 2004;11:589-600
26. Wathen CN et al. CMAJ 2004; 170: 1535-1539
27. Grady D et al. JAMA 2002; 288: 49-57
28. Hulley S et al. JAMA 2002; 288: 58-66
29. Bath PMW et al. BMJ 2005(330): 342
30. Cheung AM et al CMAJ 2004; 170:1665-1667
31. Ricci S et al Ann Ist Super Sanità 1997; 33:183-187
32. Stearns V et al. Lancet 2002; 360: 1851-1861
33. Nelson HD et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. March 2005. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/menopstp.htm>
34. Nelson HD JAMA 2004; 291: 1610-1620
35. Utian et al Fertil Steril 2001; 75: 1065-1079
36. Greendale GA & al Obstet Gynecol 1998; 92: 982-88
37. Freedman RR et al Fertil Steril 2002;77: 487-490
38. Bacchi Modena A et al 1997; 27: 285-292
39. AACE Guidelines Endocrine Practice 1999 ; 5: 355-366
40. AACE statements www.aace.com/clin/guidelines/whims.php 2003
41. Johnston SL et al J Obstet Gynecol Can 2004; 26: 503-508
42. Suckling J et al. The Cochrane Database Syst Rev. 2003; issue 4
43. Hendrix SI et al JAMA 2005; 293: 935-948
44. Joffe N et al Biol Psych 1998; 4: 798-811
45. Hlatky MA et al. JAMA 2002; 287: 591-97
46. Scarabin PY et al. Lancet 2003; 362:428-32
47. Redational: Estradiol percutané Rev Prescr 1997; 175: 480-481
48. Lopes P Obstet Gynaecol 2000; 96: 906-912
49. PEPI trial JAMA 1996: 275: 370-375
50. Mc Nagny SE Ann Int Med 1999; 131: 605-616
51. Fournier A et al Int J Cancer. 2005; 114: 448-54
52. Paoletti A et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 608-12





Bibliografia -2

53. Haarbo J et al. Am J Med. 1991; 90: 584-9
54. Redaction Rev Prescr 2001; 21: 807-811
55. Doren M et al. Fertil Steril 2001;75:554-9
56. Meeuwse IB et al. Maturitas 2002; 41: 35-43
57. Al-azzawi F et al Obstetr Gynecol 1999; 93:258-64
58. Egarter C et al Maturitas 1996; 23: 55-62
59. Siseles NO et al Maturitas 1995; 21: 201-210
60. Hammar M et al. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 53-56
61. Palacios S et al. Maturitas 1995; 22: 155-161
62. Kockcu et al. A Maturitas 2000; 36: 75
63. Egarter C et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 649
64. Nathorst-Boos et al Maturitas 1997; 26:15-20
65. C Castelo Branco et al. Maturitas 2000; 34: 161-8
66. Albertazzi P et al. Maturitas 2000; 36: 223-229
67. Lam PM Menopause 2004; 11: 416-22
68. Gambacciani M et al. Gynecol Endocrinol. 2004;18: 9-16
69. Gallagher JC et al J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4717
70. Baracat EC et al. Climacteric 2002; 5: 60-69
71. Morin Papunen LC et al. Eur J Endocrinol 2004; 150: 705
72. Winkler UH et al. Fertil Steril 2000;74:10-9
73. Lundstrom E et al. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 717
74. Valdivia I et al. Fertil Steril. 2004;81: 617-23
75. Colacurci et al Eur J Obst and Gyn 1998; 80:235-238
76. Million Women Study Collab. Lancet 2003: 362: 419-427
77. Stahlberg C et al Int J Cancer 2004; 109: 721-727
78. Doren M. Menopause 1999; 6: 299
79. Hanggi W et al Maturitas 1997; 27:133-143
80. Colditz GA et al N Engl J Med 1995; 332: 1589-1593
81. Grodstein F et al. Ann Intern Med. 2000;133: 933-941
82. Am Soc Repr Med Fertil Steril 2004; 81: 231-41
83. USPSTF Ann Intern Med. 2002; 137: 834-9.
84. Melis GB et al.Obstet Gynecol.1988;72:688-92
85. Zichella L, Maturitas. 1986;8:229-37
86. Morgante G et al, Gynecol Endocrinol 2004; 18:194-98
87. Rymer J, Morris P BMJ 2000;321: 1516-19
88. Pandya KJ, Ann Intern Med. 2000;132:788-93
89. Schoeber CE et al Ann Pharmacoter 2003;37:1703-7
90. Loprinzi CL et al, Lancet 2000; 356:2059-63
91. Guttuso T et al. Obstet Gynecol 2003;101:337-45
92. NAMS Menopause 2004;11: 11-33
93. Kuiper GG. Et al Endocrinology 1998;139:4252-63
94. Krebs EE et al Obstet Gynecol 2004; 104: 824-36
95. Borrelli F et al, Eur J Clin Pharmacol 2002;58:235-41
96. Rev. Prescrire. 2005;258:105



Bibliografia -2

53. Haarbo J et al. Am J Med. 1991; 90: 584-9
54. Redaction Rev Prescr 2001; 21: 807-811
55. Doren M et al. Fertil Steril 2001;75:554-9
56. Meeuwse IB et al. Maturitas 2002; 41: 35-43
57. Al-azzawi F et al Obstetr Gynecol 1999; 93:258-64
58. Egarter C et al Maturitas 1996; 23: 55-62
59. Siseles NO et al Maturitas 1995; 21: 201-210
60. Hammar M et al. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 53-56
61. Palacios S et al. Maturitas 1995; 22: 155-161
62. Kockcu et al. A Maturitas 2000; 36: 75
63. Egarter C et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 649
64. Nathorst-Boos et al Maturitas 1997; 26:15-20
65. C Castelo Branco et al. Maturitas 2000; 34: 161-8
66. Albertazzi P et al. Maturitas 2000; 36: 223-229
67. Lam PM Menopause 2004; 11: 416-22
68. Gambacciani M et al. Gynecol Endocrinol. 2004;18: 9-16
69. Gallagher JC et al J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4717
70. Baracat EC et al. Climacteric 2002; 5: 60-69
71. Morin Papunen LC et al. Eur J Endocrinol 2004; 150: 705
72. Winkler UH et al. Fertil Steril 2000;74:10-9
73. Lundstrom E et al. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 717
74. Valdivia I et al. Fertil Steril. 2004;81: 617-23
75. Colacurci et al Eur J Obst and Gyn 1998; 80:235-238
76. Million Women Study Collab. Lancet 2003: 362: 419-427
77. Stahlberg C et al Int J Cancer 2004; 109: 721-727
78. Doren M. Menopause 1999; 6: 299
79. Hanggi W et al Maturitas 1997; 27:133-143
80. Colditz GA et al N Engl J Med 1995; 332: 1589-1593
81. Grodstein F et al. Ann Intern Med. 2000;133: 933-941
82. Am Soc Repr Med Fertil Steril 2004; 81: 231-41
83. USPSTF Ann Intern Med. 2002; 137: 834-9.
84. Melis GB et al.Obstet Gynecol.1988;72:688-92
85. Zichella L, Maturitas. 1986;8:229-37
86. Morgante G et al, Gynecol Endocrinol 2004; 18:194-98
87. Rymer J, Morris P BMJ 2000;321: 1516-19
88. Pandya KJ, Ann Intern Med. 2000;132:788-93
89. Schoeber CE et al Ann Pharmacoter 2003;37:1703-7
90. Loprinzi CL et al, Lancet 2000; 356:2059-63
91. Guttuso T et al. Obstet Gynecol 2003;101:337-45
92. NAMS Menopause 2004;11: 11-33
93. Kuiper GG. Et al Endocrinology 1998;139:4252-63
94. Krebs EE et al Obstet Gynecol 2004; 104: 824-36
95. Borrelli F et al, Eur J Clin Pharmacol 2002;58:235-41
96. Rev. Prescrire. 2005;258:105