

5 I sintomi

5.1 Comparsa, durata e sintomi

Le alterazioni endocrine che caratterizzano la perimenopausa si manifestano principalmente con **alterazioni del ritmo e della quantità del flusso mestruale**. Le notevoli variazioni dei livelli plasmatici di estradiolo, la minore o assente produzione di progesterone da parte del corpo luteo possono portare non solo ad alterazioni dei flussi ma anche a comparsa di iperplasia endometriale per una azione non bilanciata degli estrogeni sull'endometrio. Quindi, sebbene l'alterazione dei flussi sia un reperto normale in perimenopausa, vanno comunque escluse eventuali cause organiche ad essa associate. Circa il 90% delle donne prima della menopausa sperimenta irregolarità mestruali che possono durare dai 4 agli 8 anni.

In ordine di frequenza subito dopo le irregolarità mestruali in perimenopausa, e al primo posto una volta cessati i flussi, vengono i **sintomi vasomotori**, tipici della carenza estrogenica, (**vampate, sudorazioni notturne**) e i **disturbi del sonno** ad essi conseguenti, definiti anche come sintomi a breve termine poiché tendono a comparire in prossimità della completa cessazione della produzione estrogenica ovarica. Per i sintomi vasomotori si stima che ne soffrano fino all'85% delle donne, il 15% in modo molto grave (1). Per le vampate fattori scatenanti possono essere: caldo, stress, cibi caldi e/o piccanti, alcool, caffeina, bevande calde; altre cause distiroidismi, epilessia, insulinooma, infezioni, feocromocitoma, sindromi carcinoidi, leucemie, disordini autoimmuni, tumori del pancreas.

Più tardi in postmenopausa possono comparire i **disturbi del trofismo urogenitale** (irritazione vaginale, secchezza e dispareunia conseguenti all'atrofia vaginale, **prurito e irritazione vulvare; disturbi della minzione** conseguenti all'atrofia uretrale), definiti come sintomi a medio termine che, a differenza dei sintomi vasomotori che tendono a scomparire, con il passare degli anni possono peggiorare (vedi anche cap.10). Questi disturbi oltre al disagio interferiscono con la funzione sessuale al cui declino può inoltre contribuire in varia misura la **riduzione della libido** legata alla riduzione del testosterone. Altri disturbi quali l'**urge incontinece** e la **stress incontinece** aumentano con l'età più che con la menopausa, in

USA si calcola che ne soffrano dal 10 al 30% delle donne tra i 50 e i 64 anni (vedi anche cap. 11).

Altri sintomi inclusi nella sindrome climaterica quali **cefalea, irritabilità, disturbi dell'umore (ansia e depressione), insonnia, senso di affaticamento, ridotta capacità di concentrazione, diminuzione della memoria, dolori articolari, tensione mammaria**, non sono esclusivamente riconducibili alla carenza estrogenica. Ovviamente cambiamenti d'umore, irritabilità, senso di affaticamento e mancanza di concentrazione possono essere conseguenti alla deprivazione di sonno dovuti alle vampate con sudorazioni notturne. L'insonnia può dipendere anche da cause organiche che interferiscono con una buona respirazione (fino all'apnea notturna) che vanno quindi indagate e trattate. Con il termine depressione si intendono spesso una varietà di condizioni che vanno dall'umore depresso alla depressione clinica vera. *L'umore depresso* viene riferito in genere a un breve periodo in cui ci si sente tristi, la *depressione come sintomo* rappresenta una reazione a una varietà di problemi, in cui si può incorrere, di tipo medico o psicologico, in genere non richiede trattamento sebbene può sfociare nella *depressione clinica* che merita invece un intervento specifico. L'umore depresso è più frequente se già presente in premenopausa così come il ritorno della depressione clinica in soggetti che ne hanno già sofferto.

La maggior parte degli studi epidemiologici ha evidenziato che solamente i sintomi vasomotori e l'atrofia vaginale aumentano in modo significativo nella fase della transizione postmenopausale suggerendo per gli altri sintomi l'importanza di altre variabili distinte dalla carenza estrogenica (2-5).

È emerso da diversi studi epidemiologici come la varietà e la gravità dei sintomi siano influenzate sia da fattori psicosociali che dallo stile di vita. Fattori psicosociali avversi, ipotizzava Greene, predispongono la donna a sviluppare sintomi fisici e psicologici non specifici in questa fase della vita (6). Nel periodo delle modificazioni ormonali legate alla menopausa la donna può trovarsi a vivere in condizioni di per sé stressanti capaci di ripercuotersi sulla sfera sessuale, emotiva e psicologica: fine di una relazione, preoccupazione per figli piccoli da un lato e genitori anziani dall'altro (*sandwich*

generation), problemi lavorativi, cambiamento del concetto di sé e dell'immagine corporea che possono ripercuotersi sull'autostima. I cambiamenti legati a questa fase della vita per alcune forniscono un'occasione di crescita per altre no.

La varietà, la frequenza, la gravità, l'insorgenza e la durata dei sintomi variano ampiamente da individuo ad individuo e tra differenti gruppi etnici, e classi socioeconomiche, e possono continuare a lungo nella postmenopausa. Ad esempio i tipici sintomi vasomotori risultano assenti nelle donne Maya in Messico, mentre risultano presenti nel 18% delle donne cinesi ad Hong Kong, nel 70% delle donne nordamericane e nell'80% delle donne olandesi. Le vampate mediamente durano da 0.5 a 5 anni dopo l'insorgenza della menopausa ma possono persistere fino a 15 anni dalla menopausa. La menopausa chirurgica sembra associarsi più frequentemente a sintomi vasomotori severi e con durata maggiore (7).

Nelle differenze che si trovano tra le varie casistiche circa la frequenza, i tipi di sintomi e i loro possibili determinanti, intervengono limitazioni legate al tipo di studio condotto (esempio longitudinali vs cross-sezionali) e agli strumenti di cui ci si avvale per *cogliere* la sintomatologia. Se viene usata una checklist di sintomi le donne risultano più frequentemente sintomatiche, infatti alcuni sintomi possono non venir riferiti spontaneamente. D'altro canto le checklist anche quando utilizzate possono differire nel peso dato ai sintomi vasomotori piuttosto che a quelli psicologici/emotivi o a quelli urogenitali/sexuali. Ad esempio lo storico Indice di Kupperman, (derivato dall'esperienza clinica condotta a New York negli anni '50) utilizzato in molti studi, si riferisce a 11 sintomi (disturbi vasomotori, parestesie, insonnia, nervosismo, malinconia, vertigini, fatica, mialgia e artralgia, cefalea, palpitazioni e formicolio) non prevedendo nessuna misura relativa ai disturbi del trofismo urogenitale (secchezza, dispareunia).

L'attitudine verso la menopausa varia ovviamente fra le diverse culture e all'interno di ciascuna cultura in funzione della storia. È emblematico come in un campione di 2.181 donne d'età media 53.0 +/- 6 anni, afferite ad un ambulatorio specialistico tra il 1990 e il 1994 a Roma, tra diversi sintomi (vampate, sudorazioni, palpitazio-

ni, disturbi del sonno, depressione, irritabilità, cefalea, mastodinia, dolori ossei, secchezza vaginale, dispareunia, prurito vulvare, incontinenza urinaria, autovalutati come lievi, fastidiosi o insopportabili) al primo posto fossero risultati i dolori ossei, ritenuti erroneamente possibile sintomo di osteoporosi, seguiti poi dalle vampate, quasi a testimoniare una sensibilizzazione delle donne nei confronti dell'osteoporosi, oggetto di numerose campagne informative in quegli anni (8). Fra le stesse donne, che mediamente avevano trascorso circa 4 aa dalla menopausa, è risultato che il 95% aveva almeno un sintomo. Considerando l'entità dei sintomi il 50% ne aveva almeno 1 insopportabile e il 10% ne aveva ben 5 contemporaneamente. Questo testimonia un malessere diffuso, pur in assenza di malattia che ha bisogno di essere riconosciuto e considerato.

La conoscenza crescente da parte dei medici sui disturbi che possono alterare la qualità della vita in menopausa e da parte delle donne la maggiore attitudine a denunciare ciò che le affligge e a voler star bene, mantiene quanto mai vivo l'interesse su quelle che possono essere le strategie per minimizzare tali sintomi.

5.2 Terapia ormonale sostitutiva

I sintomi vasomotori sono i più frequenti in menopausa e possono comportare disturbi del sonno e dell'umore tali da inficiare anche gravemente in alcune donne la qualità di vita. La frequenza delle vampate diminuisce con il tempo. Nel PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) trial dopo un anno di osservazione le donne trattate con placebo che soffrivano di sintomi vasomotori erano passate dal 56% al 30% (9). È noto d'altra parte come vi sia per i sintomi vasomotori in diversi studi controllati una risposta relativamente alta (circa il 40%) al placebo. In studi controllati con placebo comunque dopo circa 15 anni dalla menopausa ancora un 3% delle donne riporta vampate molto frequenti e un altro 12% le riferisce moderate o severe (10, 11). L'HRT è il trattamento più efficace per le vampate e riduce anche i disturbi del sonno ad esse correlati migliorando conseguentemente la qualità di vita. La sua efficacia è stata testata in numerosi trial clinici randomizzati controllati

con placebo (RCTs). Nel PEPI trial, condotto su 875 donne trattate per 3 anni con placebo o con soli ECE (estrogeni coniugati equini 0.625 mg/die) o con ECE + MAP (medrossiprogesterone acetato) in regime combinato continuo o sequenziale, o ancora con ECE + progesterone micronizzato, tutti i trattamenti ormonali si sono dimostrati più efficaci del placebo nel ridurre le vampate (9). La riduzione ottenuta nei gruppi trattati rispetto al placebo è risultata più spiccata nel primo anno (RR = 0.22, 95% CI, 0.17-0.30) rispetto a quanto osservato nel 3° anno di trattamento (RR = 0.40, 95 % CI, 0.30-0.53) (9). RCTs condotti in donne giovani in postmenopausa hanno dimostrato miglioramenti simili nella severità e frequenza delle vampate e un miglioramento della qualità di vita (12, 13). Nei primi trials gli estrogeni erano risultati accrescere il senso di benessere, tale impatto favorevole veniva attenuato dalla combinazione con il progestinico (14, 15). Nel PEPI dopo un anno di trattamento le percentuali di pazienti che riferivano all'ingresso perdita di memoria (34%), il riscoprirsi facilmente distratta (25%) e la difficoltà di concentrazione (24%) non sono risultate significativamente modificate sia dal trattamento con soli estrogeni che con estrogeni e progestinici (9). Nel WHI (*Women's Health Initiative*), trial di prevenzione primaria, sebbene non disegnato per valutare il trattamento dei sintomi menopausali, sono stati raccolti i dati ad un anno sulla qualità di vita in tutte le 16.608 donne con utero randomizzate a ricevere placebo o ECE+MAP, e a 3 anni in un sottogruppo di 1.511 pazienti. Un anno di trattamento con HRT non ha comportato un effetto significativo sulla salute generale, sulla vitalità, sullo stato mentale, sui sintomi depressivi o sulla soddisfazione sessuale, mentre ha comportato un piccolo ma significativo beneficio sui disturbi del sonno, sulla funzione fisica e sul dolore corporeo. Fra le donne di età 50 – 54 anni con sintomi vasomotori moderati o severi l'HRT ha migliorato i sintomi e i disturbi del sonno ma non gli altri parametri scelti per valutare la qualità di vita (11). L'HERS (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), trial di prevenzione secondaria, condotto con la stessa terapia ormonale del WHI, controllato con placebo, ha invece dimostrato che gli effetti sulla qualità di vita dipendono dalla presenza o meno dei sintomi menopausa-

li. Il trattamento riduce le vampate i disturbi del sonno e la secchezza vaginale più del placebo e il beneficio è maggiore nelle donne più giovani che erano sintomatiche all'inizio dello studio (10).

Le maggiori informazioni sul bilancio rischio/beneficio della terapia ormonale sostitutiva provengono dai 2 trial del WHI (16, 17) nei quali le donne con sintomatologia severa non erano sufficientemente rappresentate, per cui mancano informazioni su possibili differenze sul rischio cardiovascolare, osteoporotico e oncologico in donne affette da sintomi da deficienza estrogenica rispetto a quelle non affette.

- L'**HRT** (estrogeni o estrogeni più progestinico) è il trattamento più efficace per i sintomi tipici da carenza estrogenica (sintomi vasomotori e atrofia urogenitale per i quali è specificamente indicata) (**Livello I, Forza Raccomandazione A**), può migliorare anche i sintomi meno specifici, determinando un miglioramento della qualità di vita (**Livello I, Forza Raccomandazione A**).

- Va particolarmente considerata nei casi in cui la sintomatologia può essere più severa (come nella menopausa chirurgica) e nel caso di menopausa precoce.

- L'HRT è comunque efficace per i sintomi suddetti sia se somministrata per via orale, transdermica, percutanea, intranasale, sotto forma di impianti sottocute (non disponibili in Italia), iniettiva (ormai obsoleta). Per i sintomi conseguenti all'atrofia urogenitale si è dimostrata efficace anche la somministrazione di estrogeni per via vaginale (**Livello I, Forza Raccomandazione A**) (vedi anche capitoli 10 e 11).

- Il miglioramento dei sintomi vasomotori è di tipo dose-dipendente.

- Il dosaggio di riferimento per il controllo dei sintomi è 0.625 mg di estrogeni coniugati orali o suoi equivalenti, tuttavia essendo l'effetto di tipo dose-dipendente, in alcuni casi il controllo dei sintomi viene raggiunto con dosaggi inferiori ed in altri possono essere necessarie dosi più elevate. Recentemente è stato dimostrato che anche le basse dosi risultano efficaci non solo per il controllo della sintomatologia (18) ma anche per la prevenzione della perdita ossea (19) (**Livello I – Forza Raccomandazione A**).

Nel caso di mancato controllo dei sintomi con il dosaggio di riferimento orale, anziché aumentare la dose è opportuno considerare il passaggio alla somministrazione non orale, perché consente il raggiungimento di livelli plasmatici di estradiolo più stabili (20).

Oppure potrebbe essere utile dividere la stessa dose sempre per via orale in 2 somministrazioni per ovviare alla possibilità di una metabolizzazione più rapida dell'ormone. Circa gli schemi terapeutici i regimi ciclici (21 giorni estrogeni con l'associazione o meno del progestinico negli ultimi 10-12 giorni se con utero e 7 giorni di pausa) tendono ad essere meno utilizzati dei continui (combinato continuo se l'associazione del progestinico è prevista tutti i giorni, sequenziale continuo se è prevista solo per 12-14 gg/mese) poiché le vampate potrebbero tornare prima della fine della settimana di pausa.

5.3 Tibolone

È uno steroide di sintesi il cui effetto ormonale dipende dal suo metabolismo e attivazione nei tessuti periferici acquisendo caratteristiche estrogeniche, progestiniche e androgeniche. Ha effetti simili agli estrogeni sui sintomi vasomotori e sull'umore (21-23) senza stimolare l'endometrio ove il suo effetto è prevalentemente progestogenico (24). Si comporta quindi come una terapia ormonale sostitutiva combinata continua che non reinduce la mestruazione determinando atrofia endometriale. In realtà dati molto recenti provenienti dal Million Women Study indicano un aumento del rischio del cancro dell'endometrio, peraltro non trovato in altri studi e di cui manca una conferma nei RCTs (25). A livello vaginale normalizza la maturazione cellulare alleviando le vaginiti atrofiche sintomatiche (26, 27) riducendo la secchezza vaginale e dispareunia. Grazie alle proprietà debolmente androgeniche determina un miglioramento della funzione sessuale maggiore di quanto osservato con l'HRT classica (28). Nonostante la sua efficacia su diversi sintomi il tibolone non è la terapia sintomatica perfetta per tutte le donne in menopausa. Alcune possono avere un'insufficiente controllo dei sintomi vasomotori, altre un'inadeguato ripristino dell'umore o della libido, e

qualcuna può lamentare disturbi simili a quelli riportati con i progestinici. Non è noto se tali diverse risposte riflettano differenze individuali nel metabolismo del tibolone a livello tissutale.

Tale farmaco, come l'HRT, oltre al controllo dei sintomi (**Livello I, Forza Raccomandazione A**) si è dimostrato efficace nella prevenzione della perdita di massa ossea ma non vi sono dati circa la riduzione del rischio di frattura. Con l'HRT sembra invece condividere l'aumento di rischio per tumore della mammella mentre non vi sono al momento dati sul rischio cardiovascolare (vedi anche capitoli 7 e 9).

In Italia è in commercio in compresse da 2.5 mg/die (dosaggio medio). Per quanto riguarda l'effetto sui sintomi e la perdita di massa ossea anche per il tibolone come per l'HRT l'effetto è dose-dipendente e vi sono lavori che ne documentano l'efficacia anche con 1.25 mg/die (bassa dose).

5.4 Androgeni e HRT

Diversi lavori clinici indicano come l'aggiunta di androgeni all'HRT (in particolare metiltestosterone orale a basse dosi da 1.25 a 2.5 mg) migliori il controllo dei sintomi vasomotori in alcuni casi resistenti all'HRT, e i sintomi psicologici (quali mancanza di concentrazione, depressione, stanchezza) e sessuali (diminuzione della libido e difficoltà a raggiungere l'orgasmo). Attualmente vi è carenza di dati provenienti da studi clinici controllati circa gli effetti sul rischio cardiovascolare e oncologico. In Italia inoltre non sono ancora disponibili adeguati prodotti commerciali.

5.5 Altri farmaci con effetti sui sintomi vasomotori

I progestinici da soli sono in grado di ridurre le vampate sia dati intramuscolo (MAP 150 mg/mese) che per os (MAP 20 mg/die). La via intramuscolare provoca in quasi il 50% dei casi sanguinamenti uterini anormali. Ma in particolare i possibili effetti sfavorevoli sull'apparato cardiovascolare e sul seno oltre ai loro effetti collaterali (sindrome premenstruale simile) ne limitano l'uso. Circa gli effetti del

progesterone per via vaginale e orale micronizzato sono necessari ulteriori studi.

Qualche effetto è stato osservato con un antipertensivo la clonidina, l'effetto è però sovrapponibile a quello del placebo alla dose di 0.05 mg/die per os e può dare insonnia, bocca secca e in pazienti non ipertese ipotensione ortostatica. Per via transdermica qualche effetto è stato osservato con il rilascio di 100 mcg/settimana.

Un altro antipertensivo, anch'esso con effetto sovrapponibile a quello del placebo alla dose di 500 mg/die è l'alfa-metil-dopa che comporta però nausea e senso di affaticamento.

La veralipride, più utilizzata in passato rispetto al presente nel nostro Paese ed ancora in commercio con l'indicazione per i sintomi della menopausa sebbene non supportata da letteratura scientifica, è un antidopaminergico con proprietà neurolettiche ed effetto iperprolattinizzante. Non sempre è efficace e non è scevro da effetti collaterali. La posologia è di una cp al dì da 100 mg per 20 gg seguita da 10 gg di pausa.

Fra le alternative terapeutiche i preparati che si sono dimostrati più efficaci per alleviare i sintomi vasomotori, in studi randomizzati controllati con placebo, sono: la venlafaxina (*), un inibitore del reuptake della serotonina e della norepinefrina, con dosaggi tra i 25 e i 150 mg/die (29); la paroxetina a 10 mg/die la prima settimana e poi 20 mg/die (30) e la fluoxetina 20 mg/die che sono invece inibitori selettivi del reuptake della serotonina (31) (vedi anche capitolo 7). Per tutti i farmaci che non hanno l'indicazione esplicitata sul foglietto illustrativo per i sintomi vasomotori la prescrizione va preceduta da adeguata informazione e consenso della paziente.

(*) In Italia il dosaggio disponibile più basso è di 37,5 mg, nella pratica clinica si consiglia di iniziare con una dose bassissima, 1/4 di tale cp per 7 gg, aumentando di 1/4 la settimana fino ad una compressa intera da 37,5 mg, in genere sufficiente per il controllo dei sintomi).

Bibliografia

1. The North American Menopause Society. *Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of the North American Menopause Society*. Menopause 2000; 7: 5-13.
2. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. *Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups*. Soc Sci Med 2001; 52 (3): 345-356.
3. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, et al. *Mood and the menopausal transition*. J Nerv Ment Dis 1999; 187(11): 685-691.
4. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. *A prospective population-based study of menopausal symptoms*. Obstet Gynecol 2000; 96 (3): 351-358.
5. Longcope C, Crawford S, McKinlay S. *Endogenous estrogens: relationships between estrone, estradiol, non-protein bound estradiol, and hot flashes and lipids*. Menopause 1996; 3: 77-84.
6. Greene JG. *The cross-sectional legacy: an introduction to longitudinal studies of the climacteric*. Maturitas 1992; 14 (2): 95-101.
7. JA Bachmann *Vasomotor flushes in menopausal women* Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (3): S312-S316.
8. Ricci S, Manna P, Piscicelli C, Serra GB. *Sintomi, abitudini di vita e fattori di rischio nella donna italiana in menopausa*. Ann Ist Super Sanità 1997; 33 (2): 183-187.
9. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. *Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial*. Obstet Gynecol 1998; 92: 982-988.
10. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. *Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy*. Obstet Gynecol 2002; 100: 1209-1218.
11. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. *Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life*. N Engl J Med 2003; 348: 1839-1854.
12. MacLennan A, Lester S, Moore V. *Oral estrogen replacement versus placebo for hot flashes: a systemic review*. Climacteric 2001; 4: 58-74.
13. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA. *Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double blind placebo controlled study*. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 824-830.
14. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. *Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women*. Obstet Gynecol 1991; 78: 991-995.
15. Magos A, Brewster E, Singh R, et al. *The effects of norethisterone in menopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the*

premenstrual syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 1290-1296.

16. Writing Group for the Womens' Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens' Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288: 321-333.

17. The Womens' Health Initiative Steering Committee. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Womens' Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2004; 291: 1701-1712.

18. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. *Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate*. Fertil Steril 2001; 75: 1065-1079.

19. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. *Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women*. JAMA 2002; 287: 2668-2676.

20. Lobo RA. *Clinical aspects of hormonal replacement. Routes of administration*. In: *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects*, Second Edition, edited by R.A. Lobo, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. pp: 125-139.

21. Kicovic P, Cortes-Prieto J, Luisi M, et al. *Placebo controlled cross over study effects of Org OD 14 in menopausal women*. Reproduction 1982; 6: 81-91.

22. Siseles N, Halperin M, Benecia H, et al. *A comparative study of two hormone replacement regimens on safety and efficacy variables*. Maturitas 1995; 21: 201-210.

23. Moore R. *Livial A review of clinical studies*. Br J Obstet Gynaecol 2001; 106 Suppl 19: 1-21.

24. Tax L, Goorissen E, Kicovic P. *Clinical profile of Org OD 14*. Maturitas 1987; Suppl 1: 3-13.

25. Million Women Study Collaborators. *Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet 2005; 365:1543-1551.

26. Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, et al. *Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low dose oestrogen or tibolone treatment: a comparison*. Maturitas 1997; 26: 57-62.

27. Morris E, Wilson P, Robinson J, Rymer J. *Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women*. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 954-959.

28. Castelo-Branco C, Vicente J, Figueras F, et al. *Comparative effects of oestrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women.* Maturitas 2000; 34: 161-168.
29. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. *Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial.* Lancet 2000; 356: 2059-2063.
30. Stearns V, Isaacs C, Rowland J et al. *A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors.* Ann Oncol 2000; 11: 17-22.
31. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et al. *Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes.* J Clin Oncol 2002; 20: 1578-1583.