

# Conoscere la Menopausa



*In preparazione alla presentazione dei risultati del progetto ConMe è stata organizzata una revisione narrativa della bibliografia - dal giugno 2008 al febbraio 2011 - che servisse da aggiornamento rispetto alla letteratura che ha supportato il documento di consenso (giugno 2008). Abbiamo così contattato diversi colleghi coinvolti nella Conferenza di Consenso che hanno aderito al nostro invito rivedendo vari argomenti legati all'uso della terapia ormonale in menopausa.*

*Per ogni argomento è stata completata una tabella riassuntiva e messo a punto un documento di sintesi narrativa delle pubblicazioni esaminate.*

*Questi documenti sono qui di seguito raccolti e rappresentano uno strumento messo a disposizione dei partecipanti al convegno conclusivo del progetto ConMe, oltre che uno dei prodotti dal progetto stesso.*

*Il Comitato Promotore progetto ConMe*



## *INDICE - in ordine alfabetico dei revisori*

### **Tumore al seno**

Franco Berrino, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

### **Cognitività**

Marina Bosisio, CSeRMEG Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, Monza

### **Conflitti di interesse**

Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

### **Fitoestrogeni**

Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

### **Andamento prescrizioni**

Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

### **Linee guida, raccomandazioni, position statement sulla Tos in menopausa**

Maria Font, Dipartimento Farmaceutico ULSS 20, Verona

### **Osteoporosi**

Emilio Maestri, CeVEAS Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena

### **Indagini sulle donne**

Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

### **Indagini sui medici**

Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

### **Qualità della vita**

Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

### **Effetti della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di patologia cardiovascolare e neoplasie**

Fabio Parazzini, Dipartimento Materno Infantile, Università degli Studi, Milano

### **Patologia cardio-cerebro-vascolare con particolare riguardo alla timing hypothesis (TiHY)**

Roberto Satolli, Zadig Agenzia di giornalismo scientifico, Milano

### **Sintomi vasomotori**

Ludovica Tagliabue, Scuola di specializzazione in Igiene e Medicina preventiva, Università degli Studi, Milano

### **Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale**

Massimo Tombesi, CSeRMEG Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, Monza

### **Ginecologia Oncologica**

Paolo Zola, Cattedra di Ginecologia Oncologica, Dipartimento Discipline Ginecologiche e Ostetriche, Università degli Studi, Torino

### *Questa revisione narrativa si è resa possibile grazie al contributo di*

Scilla Pizzarelli e Maurella Della Seta, Esperti documentalisti, Settore Documentazione, Istituto Superiore di Sanità, che hanno sviluppato la strategia di ricerca per l'identificazione dei lavori e proceduto con l'interrogazione delle banche dati

Sabrina Senatore, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, che ha proceduto ad un primo screening degli abstracts identificando i lavori pertinenti

Gianna Costa, Laboratorio di ricerca sul coinvolgimento dei cittadini in sanità, Istituto Mario Negri, che ha coordinato la raccolta di tutto il materiale rivisto dai singoli revisori e ha redatto il presente documento.



Gli studi sul trend di incidenza confermano la solidità dell'interpretazione che la riduzione dell'incidenza osservata dopo la pubblicazione del Women's Health Initiative (WHI) è in gran parte dovuta alla riduzione della prevalenza d'uso. Gli studi di epidemiologia analitica confermano sostanzialmente l'eccesso di rischio, più marcato per l'associazione estro progestinica, per le durate lunghe e per il regime continuativo; più marcati inoltre per i carcinomi lobulari e per i tumori che esprimono i recettori per estrogeni. Interessante anche la conferma di un rischio associato al tibolone.

Le novità di rilievo di questi ultimi anni sono la dimostrazione che il rischio è più alto (o esclusivo) per le donne che iniziano la terapia nei primi anni dopo la menopausa, e che apparentemente il rischio non aumenta (se non forse per durate lunghe) con l'associazione di estrogeni e progesterone naturale. Rimangono incoerenti i risultati sull'influenza della Terapia Ormonale Sostitutiva (Tos) sui fattori biologici di prognosi e sulla mortalità o sulla sopravvivenza, ma in generale l'effetto sulla mortalità, se presente, è inferiore a quello sull'incidenza.

## **BIBLIOGRAFIA**

### Editoriali

- Banks E, Breast Cancer Research 2010; 12:103-106
- Banks E, Women's Health 2008; 4:427-431
- Bernstein L, JCO 2009; 27:5116-5119
- Santen RJ, Women's Health 2008; 4:207-210

### Opinion/ statement

- Coormarasany A, BJOG 2008:919
- Linet MS, AJE 2008; 167:1416-1420

### Studi osservazionali

- Hentschel S, Cancer Epidemiology 2010; 34:639-643
- Brewster DH, Lancet 2009; 373:459-460
- Caan B, JNCI 2008; 100:597-598
- De P, JNCI 2010; 102:1489-1495
- Hemminki E, Maturitas 2008; 61:299-304
- Vaidya JS, JNCI 2008; 100:598-599
- Parkin DM, EJC 2009; 45:1649-1653
- Katalinic A, Pathobiology 2009; 76:90-97
- Kumle M, Lancet 2008; 372:608-610
- Marshall SF, Breast Cancer Res 2010:12
- Saeki T, Int J Clin Oncol 2008; 13:8-11
- Corrao G, AO 2008; 19:150-155
- Lumachi F, Menopause 2010; 17:524-528
- Fournier A, BCRT 2008; 107:103-111
- Opatrny L, BJOG 2008; 115:169-175
- Saxena T, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:2366-2378
- Jick SS, Obst & Gyn 2009; 113:74-80
- Lyytinen HK, IJC 2010; 126:483-489
- Lyytinen H, Obst Gyn 2009; 113:65-73
- Li CI, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17:43-50
- Calle EE, Cancer 2009; :936-935
- Beral V, JNCI 2011; 103:296-305
- Fournier A, JCO 2009; 27:5138-5143
- Chlebowski RT, JAMA 2010, 304:1684-1692
- Norman SA, Pharmacoepidemiol & Drug Safety 2010; 19:440-447
- Menes TS, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18:2822-2828
- Prentice RL, AJE 2008; 167:1407-1415
- Prentice RL, AJE 2008; 167:1207-1216

### Studi RCT

- Chlebowski RT, NEJM 2009; 360:573-587
- Chlebowski RT, JAMA 2010, 304:1684-1692

- Chlebowski RT, ACP Journal Club 2009; 150:11
- Rohan TE, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17:2337-2343
- Rohan TE, JNCI 2008; 100:563-571
- Rosenberg LU, BCR 2008; 10:R78-R89
- Sener SF, Am J Surg 2009; 197:403-407

#### Revisioni/Meta analisi

- Gompel A, ANYAS 2010; 1205:268-276
- Verkooijen HM, Maturitas 2009; 64:80-85
- Pelucchi C, The Breast 2010; 19:198-201

### Area tematica: **Cognitività**

**Revisore: Marina Bosisio, CSeRMEG Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, Monza**

## BACKGROUND

Rispetto ai maschi, nelle donne anziane di pari età la demenza è più frequente. Carenze ormonali potrebbero spiegare questa differenza. Da studi su animali si può pensare che gli estrogeni possano svolgere un effetto protettivo su talune strutture cerebrali deputate alla funzione della memoria (ippocampo e gangli della base). Mantenere un alto livello di estrogeni dopo la menopausa potrebbe svolgere un effetto protettivo nei confronti della demenza e del decadimento cognitivo. Studi osservazionali hanno evidenziato come le donne trattate con la Tos hanno mostrato un rallentamento del deficit cognitivo misurato con vari test psicometrici. I dati del trial WHI invece hanno fornito risultati opposti: aumento del rischio di demenza nelle donne di età >65 anni trattate rispetto al gruppo placebo. Si è ipotizzato pertanto che la Tos possa svolgere un effetto positivo solo se iniziata subito all'inizio della menopausa.

## TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

1 Statement sulle possibili implicazioni cliniche delle attuali conoscenze sulla Tos, 2 trial di valutazione in sottogruppi di donne dello studio WHI (donne >65 anni); 4 review di cui una valuta i risultati dei 2 trial dei sottogruppi del WHI e descrive il disegno di un terzo trial sempre utilizzando un sottogruppo del WHI; una valuta su 38 trial se vengono confermate le varie ipotesi sull'effetto della Tos sulla performance cognitiva nelle donne di varia età analizzando i dati di 38 studi; una valuta gli studi che raccolgono complessivamente i dati di 10.100 donne di età compresa tra i 29 e i 75 anni che abbiano assunto Tos almeno per due settimane; uno comprende sia trial sia studi osservazionali, 5 studi osservazionali in cui vengono confrontati i dati di sottogruppi di donne (includendo in vari studi osservazionali) che avevano fatto/facevano uso di Tos confrontandolo con donne never user.

Outcome valutati: la performance cognitiva misurata con vari tipi di test; diagnosi di demenza (in base ai criteri del DSM).

## RISULTATI PRINCIPALI

Trial. Nel sottogruppo WHI studiato con la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) non è stato possibile trovare una relazione tra volume di aree ischemiche cerebrali misurate con la RMN e l'assunzione di Tos. Non è stata evidenziata relazione tra bassi valori nei test cognitivi all'inizio dello studio e dimensione delle aree ischemiche cerebrali. Nei sottogruppi di donne isterectomizzate del WHI trattate solo con estrogeni coniugati equini (Coniugate Equine Estrogens, CEE) solo il CARD Rotation test mostra score peggiorativi nel gruppo CEE rispetto al placebo ( $p=0.005$ ) all'inizio dell'osservazione. Successivamente, nell'osservazione lo stesso test mostra score migliori nel gruppo trattato ( $p<0.01$ ) anche se gli score migliorano sia nel gruppo Tos sia nel gruppo placebo. Il gruppo di donne trattate con CEE che hanno completato l'osservazione sembrano mostrare score peggiorativi rispetto alle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Review 1) Nei sottogruppi di donne del WHI - WHIMS CEE +MPA : su 4532 donne, 40 casi di probabile demenza nel gruppo Tos e 21 casi nel gruppo placebo. HR 2.05 (95% CI 1.21-3.48). La percentuale di demenza per 10.000 persone/anno era 45 per le donne Tos e 22 per le placebo per un rischio aumentato di 23 casi in più di demenza per 10.000 donne anno  $p=0.01$ . La funzione cognitiva globale misurata col Mini Mental Status Examination (MMSe) era peggiore nel gruppo Tos rispetto al placebo. Nel gruppo di 2947 donne solo CEE si conferma la maggiore frequenza di demenza nel gruppo trattato (28 casi) verso il gruppo placebo (19). Stesso risultato per il lieve deterioramento cognitivo 76 nel gruppo Tos verso 58 nel gruppo placebo. WHI-WHISCA L'associazione CEE +MPA ha mostrato impatto negativo sulla memoria verbale ma non su altre funzioni cognitive nè sull'umore. Metanalisi Cochrane: sia la terapia estrogenica da sola sia in associazione non previene il decadimento cognitivo. Il risultato è indipendente dal tempo di somministrazione breve o lungo. Gli autori non possono dire se alcuni schemi

terapeutici diano migliori risultati rispetto ad altri e neppure possono dire se particolari sottogruppi di pazienti possano trarre giovamento dalla Tos.

Nella review che aveva come obiettivo di valutare se potevano essere confermate le varie ipotesi sull'effetto della Tos sulla performance cognitiva delle donne, non c'è alcuna prova che la carenza estrogenica influenzi la cognitiv , che influenzi positivamente nella menopausa chirurgica, che la presenza o meno di sintomi vasomotori sia predittiva di risposta al trattamento, che la fase di assunzione precoce vs tardiva influenzi gli effetti, che modifichi positivamente la maggior parte dei test utilizzati per studiare le funzioni cognitive. Dopo la Tos le donne >di 62 anni mostrano un trend negativo per la memoria verbale rispetto alle donne <62 anni. La via transdermica non ha mostrato esiti negativi sulla cognitiv . L'assunzione di estrogeni da soli sembra migliore dell'associazione con progestinici (nelle donne isterectomizzate). L'assunzione di Tos al massimo per 12 settimane in qualsiasi momento venga iniziata e a qualsiasi et , non si associa a effetti negativi. L'uso del progesterone anche in giovane et  si accompagna a effetti negativi. Studi osservazionali: due studi osservazionali consideravano come outcome la demenza. Conclusioni: la Tos precoce riduce il rischio, la Tos tardiva lo aumenta. Nelle donne early user   stata osservata una riduzione del rischio di demenza del 26% HR 0.74 95% CI 0.58-0.94. Nelle donne late user aumento del rischio di demenza del 48% HR 0.48 95% CI 1.10-1.98.

In un altro studio si arriva a un risultato opposto: la Tos non riduce il rischio di demenza. Non   stata trovata correlazione tra inizio della Tos precocemente in menopausa e migliore performance cognitiva nel tempo. La Tos potrebbe avere un effetto protettivo nelle donne current user con l'allele APO-E nel ridurre il rischio di demenza. In un altro studio le donne APO E positive soprattutto se current user mostravano peggioramento del Telephone interview cognitive status (Kang).

In un altro studio osservazionale, all'inizio dell'osservazione le donne che non hanno mai usato (never user) Tos, gli score dei test (tranne il MMSe) sono peggiori ( $p < 0.001$ ). Le current user ottengono score migliori in alcuni (verbal fluency, visual memory e psicomotor speed) ma non in altri (Ryan). Al follow up: nell'analisi multivariata la Tos riduce il rischio del peggioramento del solo score della velocit  psicomotoria (OR 0.73 95% CI 0.53-0.99  $p = 0.05$ ) solo nelle donne current user. Gli altri test non mostrano alcuna riduzione di rischio significativa.

Uno studio ha mostrato come l'assunzione precoce di estrogeni da soli si associasse ad una riduzione del decadimento cognitivo misurato col MMSe mentre l'assunzione della terapia associata EP si associava a un aumento del decadimento misurato col Wechsler memory scale in 5 anni.

Uno studio ha valutato le donne in epoca pre-peri-postmenopausale includendo donne che avevano avuto almeno una mestruazione nei tre mesi precedenti. L'uso della Tos tardiva sembra avere un effetto negativo sulle performance cognitive (Symbol Digit Modalities Time misura il processing speed e East Boston Memory Time che misura la memoria verbale immediata e ritardata). Il riscontro invece di modificazioni in positivo di alcuni test dall'inizio della premenopausa alla postmenopausa indipendentemente dall'utilizzo della Tos fa ipotizzare che il deficit cognitivo possa essere transitorio.

Nel sottogruppo di donne del NHS l'assunzione di Tos indipendentemente dall'epoca di assunzione non svolgeva effetto protettivo nei confronti del decadimento cognitivo.

## **CRITICITA'**

Trial. I dati sono solo quelli dei sottogruppi di donne del WHI che aveva altri end point e non era stato pensato per valutare l'effetto della Tos sulla cognitiv  e sulla demenza. Studi osservazionali: i dati sull'utilizzo della Tos spesso sono basati solo sull'anamnesi, qualche volta manca il tipo di Tos utilizzata; i gruppi di pazienti user rispetto alle non user non sempre sono sovrapponibili e qualche volta mancano informazioni importanti (per esempio la comorbidit ). Utilizzo di end point basati sui test psicometrici. Nei vari studi vengono utilizzati numerosi test e ciascun studio usa test diversi difficilmente confrontabili, in qualche caso si utilizzano le interviste telefoniche (come risponderanno le donne anziane?).

Per quanto riguarda la review/metanalisi solo quella della Cochrane rispetta la correttezza metodologica. Le altre si limitano a raccontare i risultati commentandoli. Non sempre viene descritta la metodologia di ricerca e selezione degli studi inclusi.

## **CONCLUSIONI**

Non ci sono attualmente dati che supportino l'indicazione ad utilizzare la Tos per prevenire il deterioramento cognitivo e la demenza. Si conferma la necessit  di effettuare trial per valutare la efficacia della Tos assunta in fase menopausale precoce nel ridurre il rischio di demenza. Inoltre visto che tutti i dati a nostra disposizione derivano o da studi osservazionali o trial che sono nati per valutare end point diversi vanno pianificati studi clinici che abbiano come endpoint proprio la demenza. Per quanto riguarda il rallentamento del deterioramento cognitivo sarebbe auspicabile che nei vari studi venissero utilizzati gli stessi test per rendere confrontabili i risultati. Per quanto riguarda l'efficacia protettiva della Tos nelle donne APO E positive ci sono dati di studi osservazionali contrastanti.

## BIBLIOGRAFIA

### Opinioni/statement

- Henderson VW, Menopause International 2009; 15: 41

### Studi osservazionali

- Whitmer RA, Ann Neurol 2011; 69:163
- Greendale GA, Neurology 2009; 72:1850
- Kang JH, Neurobiology of Aging 2010; article in press
- Khoo SK, Climateric 2010; 3:259
- Ryan J, Neurology 2009; 73:1729

### Studi RCT

- Sano M, Clin Trials 2008; 5:523
- Coker LH, Neurology 2009; 72:125
- Resnik SM, JCEM 2009; 94:4152

### Revisioni/Meta analisi

- Coker LH, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2010; 118:304
- Hogervorst E, Maturitas 2010; 66:56
- Lethaby A, The Cochrane Collaboration Cochrane Library 2008: 4
- Rocca WA, Neurodegenerative Disease 2010; 7:163
- Maki PM, Human Reproduction Update 2009; 15:667

### Area tematica: Conflitti di interesse

Revisore: Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

## BACKGROUND

I conflitti di interesse influenzano i risultati degli studi che vengono pubblicati.

Quando il mercato relativo a un farmaco blockbuster e le attività prescrittive di una specialità medica sono dimostrate non giustificate da parte di prove derivanti dagli studi, sia le aziende farmaceutiche sia i medici specialisti possono cercare di mantenere lo status quo.

La Tos ha ottenuto nei decenni grande attenzione dalla letteratura scientifica e dai media, incontrando grande successo e grandi profitti di vendita. Dopo il 2002, lo studio WHI e MWS hanno mostrato i rischi della Tos.

I conflitti di interesse relativi alla Tos possono aver influenzato la pubblicazione di articoli in direzione favorevole alla terapia.

## TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

Un editoriale/policy forum, un osservazionale.

## RISULTATI PRINCIPALI

Entrambi gli articoli mostrano la presenza di conflitti di interesse nella pubblicazione, divulgazione e valutazione di dati relativi alla terapia ormonale sostitutiva.

Il primo articolo commenta il sistema di promozione di farmaci da parte delle aziende farmaceutiche (illustrato da 1.500 documenti presentati in cause legali) e documenta un sistema di diffusione di messaggi commerciali voluti dalla Wyeth attraverso la pubblicazione di articoli scientifici e revisioni, editoriali, indicazioni cliniche attraverso linee guida, la costituzione di advisory board. Il sistema si basa su *ghostwriter* che scrivono articoli o interventi, e ricercatori che figurano come autori. Sono riportati gli elenchi degli articoli scritti da *ghostwriter* e i rispettivi messaggi chiave che l'azienda voleva diffondere.

Il secondo articolo considera 114 articoli senza dati primari (58 editoriali, 16 linee guida, 37 revisioni, 3 lettere) scritti dai 5 più prolifici editorialisti che si occupano di temi clinici legati alla terapia ormonale sostitutiva e pubblicati su riviste mediche dal 2002 al 2008. 110 articoli (96%) riportano commenti favorevoli alla Tos.

Tutti e 5 gli editorialisti più prolifici hanno legami finanziari con le aziende che producono la Tos, che vengono dichiarati in soli 6 articoli su 110. Argomenti più frequenti: benefici per la menopausa e i suoi sintomi (n.74, 65%); affermazioni che criticano studi non favorevoli alla Tos: contro il WHI (n.89; 78%) - contro MWS (n.29, 25%); discussione di dati pre-clinici che mostrano effetti favorevoli alla Tos (n.57, 50%) e benefici per osteoporosi e fratture (n.56, 49%), disturbi cardiovascolari (n.36, 31%); demenza (n.28, 25%); tumore del colon retto (n.23, 20%).



## CRITICITA'

L'autore del primo articolo è stato pagato come esperto nella causa di cui parla l'articolo dalla parte che ha querelato la Wyeth, come dichiarato dall'autore, ma non ha ricevuto finanziamenti per la ricerca alla base dell'articolo.

Per quanto riguarda il secondo articolo: i criteri con cui sono stati definiti "di parte" gli articoli selezionati non sono spiegati nel dettaglio (i.e. "che riportavano critiche alla diminuzione dell'uso della Tos, o critiche alle linee guida restrittive"). Non è valutata l'associazione tra finanziamenti e opinioni favorevoli degli editorialisti: non c'è un confronto con articoli con opinioni neutre o sfavorevoli di diversi autori e finanziamenti ricevuti (non era l'obiettivo dello studio).

## CONCLUSIONI

Gli interessi economici delle aziende farmaceutiche riguardo alla terapia ormonale sostitutiva guidano un sistema di pubblicazione di studi primari, editoriali, linee guida, creazione di advisory board, che si sviluppa anche attraverso *ghostwriter* e ricercatori che fungono da firmatari degli articoli. I 5 più prolifici editorialisti che si occupano di temi clinici legati alla terapia ormonale hanno legami finanziari con le aziende produttrici, nella maggior parte dei casi non dichiarati. Istituzioni accademiche e riviste medico scientifiche dovrebbero adottare stretti criteri di controllo e selezione che impediscano la pubblicazione di articoli o interventi scritti da ricercatori diversi dai firmatari; è necessario che chi pubblica articoli, editoriali, lettere o commenti dichiari in modo completo i propri conflitti di interesse.

## BIBLIOGRAFIA

- Fugh-Berman AJ, Plos Medicine 2010; 7:e1000335
- Tatsioni A, J Gen Intern Med 2010; 25:914-19

**Area tematica: fitoestrogeni**

**Revisore: Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano**

## BACKGROUND

Vampate e sudorazioni notturne sono comuni tra le donne in menopausa, e la terapia ormonale sostitutiva è utilizzata da tempo come terapia efficace per il trattamento di questi sintomi. I rischi emersi da diversi studi (WHI, MWS) associati a questa terapia hanno portato molte donne a scegliere terapie alternative per il trattamento di sintomi legati alla menopausa. Alcune tra le terapie alternative più diffuse sono alimenti o integratori arricchiti di fitoestrogeni, o prodotti derivati da piante che hanno azione simile a quella degli estrogeni.

## TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

1 opinion statement, 1 studio osservazionale, 2 studi clinici randomizzati (RCT), 6 revisioni/meta-analisi.

## RISULTATI PRINCIPALI

Tre revisioni studiano l'efficacia delle cimicifuga racemosa e una revisione l'efficacia di alti livelli di fitoestrogeni nel trattamento dei sintomi vasomotori in menopausa, vs placebo e in alcuni studi inclusi vs Tos: nessuna differenza statisticamente significativa in termini di vampate o sintomi climaterici. Alcuni autori ipotizzano effetto benefico (vedi criticità).

Una revisione su efficacia e sicurezza di prodotti fitoterapici vs Tos per l'osteoporosi: nessuna differenza significativa nella densità minerale ossea lombare, femorale, dell'avambraccio.

Una revisione valuta gli effetti avversi dei fitostreogeni vs placebo o nessun trattamento: differenza nell'incidenza totale non è statisticamente significativa, confrontando diverse categorie effetti avversi, le donne che usano fitoestrogeni hanno maggiore frequenza di eventi gastrointestinali.

Un RCT valuta se l'assunzione quotidiana di isoflanoidi per un anno vs placebo ha effetti su densità minerale ossea, metabolismo osseo e stato ormonale delle donne nei primi anni in postmenopausa: nessun effetto.

Un RCT su effetti di tre regimi erboristici (cimicifuga racemosa; prodotti multi-erbe; prodotti multi-erbe + consigli alimentari su soia) su tessuto vaginale e endometrio e su ormoni riproduttivi, vs placebo e Tos: nessuna differenza tra placebo e prodotti a base di erbe. Nessun effetto avverso di cimicifuga racemosa, nessun beneficio. Donne in gruppo Tos hanno percentuale inferiore di cellule parabasali e secchezza vaginale vs placebo, maggior rischio di sanguinamento anormale vs placebo e vs prodotti erboristici.

Studio osservazionale su uso di terapie alternative e complementari (CAM) in un gruppo di donne italiane in menopausa: 622 donne intervistate (56%) non hanno usato nessun rimedio nei 12 mesi precedenti; 26% solo CAM; 10% solo Tos; 6,8% TOS + CAM. Stato di salute riportato: nessuna differenza tra chi usa CAM e chi Tos; migliore tra donne che non usano nessun rimedio vs CAM; 31% di chi usa CAM non lo dice al medico. Variabili associate a

uso: uso precedente per altre condizioni, sintomi gravi, essere in post menopausa, lavoro professionale e reddito maggiore.

Position paper del Royal College of Obstetrician and Gynaecologists: efficacia delle terapie alternative è inferiore alla Tos, gli studi sono piccoli e di breve durata, terapie alternative possono avere effetti avversi e rischi.

### **CRITICITA'**

La qualità delle revisioni è eterogenea: alcune non riportano numerosità totale del campione, vengono considerati esiti secondari, il reporting non è chiaro e non sempre è corretto (dati nell'abstract diversi dai dati nel testo). La qualità degli studi primari inclusi è spesso bassa: studi su campioni piccoli, a volte non riportano caratteristiche del campione, non confrontabili perché usano interventi diversi, somministrati in modi diversi e con diverse scale di misurazione dei sintomi. Spesso non è calcolata la potenza dello studio, alcuni studi non sono in cieco, molti non danno dettagli sulle tecniche di randomizzazione e allocamento, non sempre le procedure di messa in cieco sono state descritte. Alcuni studi mostrano possibili benefici, ma ne vanno considerati i limiti, inoltre va considerato che c'è una robusta evidenza di miglioramento dei sintomi dovuti all'effetto placebo.

Lo studio osservazionale sull'utilizzo delle terapie alternative e complementari non è generalizzabile, i dati su utilizzo, sintomi e stato di salute sono auto riportati.

La position paper illustra studi scelti senza un metodo rigoroso ed esplicito, rassegna narrativa.

### **CONCLUSIONI**

Gli studi a disposizione su efficacia e sicurezza di fitoestrogeni e di prodotti a base di erbe per il trattamento di sintomi vasomotori o osteoporosi - rispetto al placebo e alla terapia ormonale sostitutiva - sono eterogenei tra loro, spesso condotti su piccoli gruppi, spesso di bassa qualità. L'efficacia di questi prodotti non è provata, sono necessari studi più ampi, con metodologia più rigorosa, interventi circoscritti e ben descritti.

### **BIBLIOGRAFIA**

Opinion statement

- Royal College of Obstetrician and Gynaecologists, sept 2010

Studi osservazionali

- Cardini F, BMC Women Health 2010; 10:7

Studi clinici randomizzati

- Brink E, Am J Clin Nutr 2008; 87:761-70
- Reed SD, Menopause 2008; 15: 51-58

Revisioni/meta-analisi

- Borrelli F, Pharmacological Research 2008; 58: 8-14
- Palacio C, Drugs & Aging 2009; 26: 23-36
- Xu M, Osteoporosis Int 2009; 20:519-26
- Tempfer CB, The American Journal of Medicine 2009; 122: 939-46
- Shams T, Altern Ther Health Med 2010; 16: 36-44
- Lethaby A, Cochrane Database Systematic Reviews 2010, issue 11

**Area tematica: Andamento prescrizioni**

**Revisore: Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano**

### **BACKGROUND**

Decine di milioni di donne nel mondo da oltre 50 anni hanno assunto estrogeni per sopperire alla cessata attività ovarica. La pubblicazione dello studio WHI nel 2002 ha aperto nella comunità scientifica un dibattito acceso su indicazioni, limiti e rischi della terapia ormonale postmenopausale, che - insieme alla eco avuta sui *media* - può aver influito sull'andamento delle prescrizioni mediche e sulle scelte delle donne nel trattamento dei sintomi legati alla menopausa.

### **TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI**

Dodici studi osservazionali condotti in Francia, Svezia, Norvegia, Olanda, Italia, Germania, Spagna, Stati Uniti, Australia. Valutano l'andamento delle prescrizioni e l'utilizzo (quantità e modalità) della Tos nel tempo, prima e dopo la pubblicazione di studi che hanno mostrato rischi della Tos (HERS 1998; WHI 2002, MWS 2003), in particolare dello studio WHI. Alcuni mettono in relazione dati prescrittivi con co-morbidità, co-trattamenti, visite dal medico, caratteristiche sociodemografiche delle donne. Uno studio ha valutato se la diminuzione di incidenza di

fratture nelle donne in post-menopausa è coerente con l'andamento di utilizzo della Tos (Norvegia), uno ha valutato l'andamento prescrittivo di Tos e farmaci contro osteoporosi (Francia). 4 studi utilizzano registri o database con dati di prescrizione; 1 dati di vendita estrogeni + questionario autosomministrato e visita medica; 7 studi utilizzano questionari autosomministrati o dati raccolti da operatori sanitari in concomitanza di visite mediche.

## **RISULTATI PRINCIPALI**

La prescrizione e l'utilizzo della Tos sono diminuiti dopo il 2002 in diversi Paesi, cambiamenti nella modalità di utilizzo della Tos sono stati descritti in uno studio, che ha mostrato tra le donne che assumevano la Tos un passaggio a dosi di estrogeni minori, estrogeni per uso topico, o fito-ormoni.

Alcuni studi mostrano che le donne che usano la Tos hanno un livello di educazione più alto, un lavoro e un reddito maggiore rispetto alle donne che non la usano; uno studio mostra dopo il 2002 una diminuzione repentina in tutte le classi di età, per tutti i livelli di educazione fino al 2007; secondo uno studio la probabilità di smettere la Tos diminuisce con l'aumentare delle visite dal ginecologo nell'anno precedente.

Lo studio su Tos e fratture ha mostrato dal 1979-99 in Norvegia un aumento di vendita di estrogeni e una diminuzione di incidenza di fratture dell'avambraccio e del femore nelle donne dai 50 ai 64 anni di età (rispettivamente 33% e 39%). Sulla base delle differenze tra densità minerale ossea di donne che assumevano e non assumevano la Tos, gli autori stimano che fino alla metà del declino di fratture sia da attribuire alla Tos.

Lo studio su Tos e bifosfonati (Francia) ha mostrato una diminuzione di donne che hanno avuto prescrizione Tos dal 2004 al 2006 (da 67.241 donne a 41.024, -39%); aumento prescrizioni bifosfonati (da 39.192 donne a 47.395, +21%), aumento di raloxifene (da 10.263 donne a 12.060, +18%).

## **CRITICITA'**

Molti sono studi di coorte retrospettivi, basati su record medici, registri, o dati inseriti in database da medici, oppure su questionari compilati dalle donne. I medici possono aver classificato in modo diverso i sintomi riportati dalle persone visitate; per i questionari autosomministrati su sintomi e utilizzo Tos, è possibile un recall bias.

I campioni osservati sono spesso piccoli, con possibili bias di selezione, per esempio - nei diversi studi - inclusi MMG solo di ambito accademico, oppure donne in visita presso cliniche per la menopausa, in attesa di esami di screening, impiegate di un'azienda, abitanti in area geografica circoscritta. Spesso le donne incluse negli studi non sono rappresentative della popolazione generale di riferimento.

Studio su Tos e fratture: è stata misurata la densità minerale ossea, mentre la relazione esistente tra uso di Tos e densità minerale ossea è stata calcolata da dati cross sectional.

11

## **CONCLUSIONI**

Gli studi mostrano una diminuzione delle prescrizioni e dell'utilizzo di Tos dopo la pubblicazione dello studio WHI in molte zone di diversi Paesi. I dati vanno considerati alla luce dei limiti degli studi condotti.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Lagro-Janssen ALM, Family Practice 2010; 27:424-29
- Ringa V, Fertility and Sterility 2010; 94:1387
- Tsai SA, Menopause 2010; 18(4)
- Fournier A, Climateric 2009; 12:410-18
- Waaseth M, Maturitas 2009; 63:220-26
- Mac Lennan AH, Climateric 2009; 12:122-30
- Meyer H.E, Osteoporos Int 2009, 20:827-830
- Du Y, Climateric 2009; 12:329-40
- Vegter S, Menopause 2009; 16:329-35
- Barbaglia G, Menopause 2009; 16:1061
- Huot L, Osteoporosis Int 2008; 19:1047-54
- Parazzini F, Menopause 2008; 15:164-70

**Area tematica: Linee guida, raccomandazioni, position statement sulla Tos in Menopausa**  
**Revisore: Maria Font, Dipartimento Farmaceutico ULSS 20, Verona**

## **BACKGROUND**

Dopo la pubblicazione di alcuni studi sull'efficacia e la sicurezza della terapia estrogenica (E) ed estroprogestinica (EP) in menopausa (Tos), in particolare sul rischio cardiovascolare e oncologico, varie società scientifiche e istituzioni pubbliche hanno aggiornato le loro raccomandazioni sul ruolo della Tos in menopausa. L'analisi include

anche una Position Statement sul trattamento dell'osteoporosi in menopausa, un assessment report su tibolone e quattro contributi in forma di lettere al direttore in risposta ad un recente studio sul ruolo della Tos nella prevenzione cardiovascolare.

### **TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI**

6 Documenti da Società Scientifiche (Position Statement; raccomandazioni dagli anni 2008 al 2011, 3 documenti da istituzioni pubbliche; una Linea Guida per l'industria che produce estrogeni ed estroprogestinici per la terapia ormonale; due Assessment Report, il primo un aggiornamento sulla sicurezza della Tos, il secondo una valutazione beneficio/rischio di tibolone, tutti 3 i documenti improntati per la stesura dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei vari preparati ormonali) dagli anni 2005 al 2007, 4 commenti/lettere su un RCT del 2010.

### **RISULTATI PRINCIPALI**

Solamente in due documenti è reso esplicito che la principale indicazione della Tos è il trattamento dei sintomi vasomotori e urogenitali (EMAS 2008 update, FDA Guidance for Industry), altri documenti tuttavia, riconoscono E ed EP come il trattamento più efficace contro questi disturbi (IMS 2011; NAMS 2010).

La discordanza fra i risultati ottenuti dagli studi osservazionali rispetto a quelli d'intervento sul ruolo della Tos nella prevenzione cardiovascolare è interpretata nei vari documenti alla luce di alcuni articoli successivi ai primi risultati dello studio WHI. Tutti i documenti rilevano una differenza nella risposta agli estrogeni (E) e agli estroprogestinici (EP) condizionata all'età d'inizio della terapia ormonale in quanto la condizione vascolare/aterosclerotica è generalmente correlata all'età. La Tos avrebbe così un plausibile effetto "protettivo" in donne dai 50-59 anni (*window opportunity*), non avrebbe effetti avversi in donne con lieve aterosclerosi vascolare, invece indurrebbe eventi coronarici in donne con lesioni complesse (UK PAR 2007, che tuttavia sottolinea l'assenza di evidenze a supporto di un effetto cardioprotettivo della Tos). Vari documenti sostengono che la Tos, in particolare gli estrogeni, in donne di età <60 anni non aumenterebbe i rischi e potrebbe migliorare la morbimortalità da causa coronarica (IMS 2011, EMAS 2008; NAMS 2010). La ricerca basica, i modelli animali e gli studi osservazionali supportano l'ipotesi che la Tos può prevenire l'aterosclerosi e ridurre gli eventi coronarici (Endocrine Society 2010).

Oltre il rischio coronarico, il cancro al seno, alle ovaie e al polmone sono gli aspetti che hanno avuto un maggior numero di studi e pubblicazioni e che i documenti più recenti hanno considerato.

Il rischio di cancro al seno aumenta con la durata del trattamento EP (ma non con i soli E). L'uso di EP per una durata superiore ai 5 anni incrementa il rischio di ca al seno. I documenti del 2010-2011 supportano l'effetto "gap time" nel rischio di ca al seno (inteso come il tempo tra inizio della menopausa e inizio della Tos). Le donne che iniziano la terapia EP subito dopo la menopausa hanno un rischio aumentato di ca al seno nei prossimi 5 anni mentre quelle che lasciano un intervallo di almeno 5 anni, prima d'iniziare la terapia ormonale, hanno un minor rischio (NAMS). Lo studio WHI indica che non c'è aumento di rischio dopo 5 anni per le donne che usano per prima volta gli EP (Endocrinol Society) o addirittura dopo 7 anni (IMS). Il rischio ritorna ad essere simile a quelle delle non utilizzatrici di Tos ai 3 anni dell'interruzione del trattamento (Endocrinol) oppure ai 5 anni (IMS).

Ca Ovaio: La terapia estrogenica a lungo termine si associa con un aumento di ca all'ovaio (Endocrinol. Society, EMAS, IMS, UK PAR). Secondo la NAMS, ci sarebbe una associazione fra uso prolungato di E ed EP per di 5 anni e cancro all'ovaio.

Ca Polmone: Solamente i documenti più recenti riportano un aumento non significativo di ca al polmone con l'associazione EP, in particolare nelle donne di età >60 anni e fumatrici (IMS, NAMS, Endocrinol. Society).

### **CRITICITA'**

Solo due documenti riportano esplicitamente le evidenze sulle quali si basano le relative raccomandazioni (UK public assessment report: safety update 2007 e Santen et al 2010), tuttavia, trattandosi di due documenti con obiettivi ben diversi, sono difficilmente confrontabili.

La maggior parte delle raccomandazioni delle Linee Guida di Società scientifiche, in particolare per il rischio cardiovascolare e per il cancro al seno, sono ambigue. Il recente studio di Toh et al è interpretato in modo particolarmente ambiguo nei due documenti del 2011 che lo hanno ripreso (Endocrinologic Society, IMS). Tali raccomandazioni contrastano con l'interpretazione dei risultati dello studio che lo stesso Toh et al fanno nella lettera all'editore, nella quale ribadiscono il mancato beneficio complessivo della Tos nella prevenzione coronarica (aumentato rischio iniziale, insufficiente evidenze di beneficio nel lungo termine) ritenendo inviabile l'opzione EP nella prevenzione delle malattie croniche.

Sono frequenti le raccomandazioni non adeguatamente supportate da evidenze ad esempio il minor rischio di cancro al seno con progesterone micronizzato oppure di idrogesterone associato a estradiolo percutaneo rispetto alle forme sintetiche di progesterone (IMS), oppure l'esame clinico annuale dopo i 50 anni, in donne in trattamento con Tos e non per via dell'aumentato rischio di cancro e altre malattie (EMAS 2008). Le raccomandazioni della

società d'endocrinologia del 2011 "declassano" a livello B le evidenze dagli studi WHI (secondo il sistema GRADE) a causa di alcuni fattori quali, alto tasso d'abbandono, inadeguata rappresentanza delle donne che iniziano la terapia e influenza delle terapie ormonali pregresse. Le raccomandazioni IMS 2011 lo equiparano ad uno studio osservazionale.

Solo un documento prende esplicitamente in considerazione le modifiche dello stile di vita nella gestione dei sintomi menopausali (IMS 2011).

Le raccomandazioni da società scientifiche o non riportano né il finanziamento né gli eventuali rapporti degli autori con l'industria farmaceutica (EMAS del 2008 e 2010) oppure dichiarano di essere finanziate dalla stessa società ma le dichiarazioni di interessi degli autori non è disponibile (IMS 2011), oppure gran parte degli estensori riporta abbondanti rapporti con l'industria farmaceutica (Endocrinol Society 2011, NAMS 2010).

## CONCLUSIONI

Il rischio complessivo per le donne giovani che iniziano Tos per il trattamento dei sintomi menopausali è considerato in generale molto basso. Ciò include anche le donne in menopausa prematura, malgrado manchino evidenze adeguate per questo gruppo. La decisione per intraprendere il trattamento ormonale deve essere basata sull'accertamento del rischio individuale. Non è chiara la durata ottimale del trattamento.

I rapporti degli autori delle raccomandazioni e delle relative società scientifiche con l'industria farmaceutica non sono adeguatamente riportati nella metà dei documenti valutati. Nei casi in cui tali rapporti sono pubblicati risultano intensi e sembrano influenzare le relative raccomandazioni.

## BIBLIOGRAFIA

### Opinioni/statement

- Sturdee D, Climateric 2011; 14:302-20
- Tremollieres F, Maturitas 2011; 69:190-3
- Santen RJ, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010; 95:S1-S66
- North American Menopause Society, Menopause 2010; 17:242-55
- North American Menopause Society, Menopause 2010; 17:25-54
- Gompel S, Maturitas 2008; 61:227-32
- Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services. FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). November 2005 Labeling. revision 4
- UK Public Assessment Report, 2007
- UK public Assessment Report, 2006

### Altro

- Harman SM, Annals of Internal Medicine 2010; 153:60
- Pines A, Annals of Internal Medicine 2010; 153:61
- Sullivan JL, Annals of Internal Medicine 2010; 153:61
- Toh S, Annals of Internal Medicine; 2010; 153:61-2

**Area tematica: Osteoporosi**  
**Revisore: Emilio Maestri, CeVEAS Modena**

## BACKGROUND

La ricerca nell'ambito dell'osteoporosi postmenopausale è in continua evoluzione e negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove risorse sia in area diagnostica che nel versante terapeutico.

In area diagnostica si va affermando il ruolo dei calcolatori di rischio nella valutazione del rischio globale di frattura, questo è un elemento importante che può evolvere verso l'integrazione o la sostituzione delle metodiche densitometriche.

Si susseguono le pubblicazioni di studi che valutano l'efficacia delle terapie ormonali e non ormonali nella riduzione del rischio di frattura ma si conferma la necessità di adeguate valutazioni della qualità degli studi e del rapporto beneficio rischio degli interventi.

Sulla base delle reali novità dovrebbero anche essere aggiornati i documenti di consenso e le pubblicazioni secondarie.

## TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

Sono stati valutati :

4 documenti di consenso (un Position Statement di Società scientifica (NAMS), uno di un'Agenzia Governativa e due revisioni di Position statement a seguito di Warning del Food and Drug Administration (FDA)

- 1 studio meta-analitico finalizzato a confrontare gli effetti antifratturativi di estrogeni e fitoestrogeni
- 2 studi randomizzati in aperto sugli effetti a medio e lungo termine di diverse formulazioni ormonali sulla densità minerale ossea, di qualità molto discutibile
- 1 studio osservazionale caso-controllo sugli effetti della terapia ormonale e della sua sospensione sul rischio di frattura, di discreta qualità che fornisce un interessante dato su una popolazione di donne viventi in Lombardia

## **RISULTATI PRINCIPALI**

Gli studi “sperimentali” sono essenzialmente conferme di conoscenze già acquisite.

Aggiunge qualcosa il lavoro finlandese di Hekkinen & colleghi che mostra in uno studio di 10 anni come la densitometria durante il trattamento anche con dosi molto basse di estradiolo (0,5 mg) tenda a rispondere favorevolmente fino a 9 anni e come comunque ad un anno dalla sospensione l’incremento ottenuto tenda a vanificarsi. Il campione studiato era troppo esiguo per trarre conclusioni sulle fratture.

Invalutabile lo studio di Gambacciani che vorrebbe dimostrare lo stesso concetto dell’utilità di dosi ultra-basse di estroprogestinici, ma il follow-up è solo di 2 anni e non viene definito il campione di donne studiato del quale non viene indicato il numero.

Lo studio caso-controllo di Corrao e colleghi ribadisce l’efficacia antifratturativa della terapia ormonale sostitutiva e fa riferimento ad una popolazione italiana, confermando come l’effetto sia evidente principalmente in popolazioni maggiormente a rischio di frattura.

Di valore molto limitato la meta-analisi di Bolanos sia per problemi metodologici sia per una scarsa chiarezza espositiva. I dati di una pari (in)efficacia tra effetto degli estrogeni e dei fitoestrogeni non possono essere condivisi.

I documenti di revisione e position statement sono importanti per vari aspetti:

- il documento NAMS e la sua attualizzazione dopo l’alert FDA esprime una revisione sistematica ed un ottimo sforzo di aggiornamento includendo anche trattamenti non ancora approvati per l’uso negli USA e trattamenti non farmacologici dando il giusto rilievo a problematiche ritenute marginali come la prevenzione delle cadute e la durata delle terapie

- il documento dell’università del Michigan si colloca su un gradino inferiore sviluppando una vera Linea Guida con grading delle raccomandazioni, anche se non del tutto esauriente

- il documento del UK Public Assessment Report è un’ottima revisione delle evidenze riguardo tematiche di sicurezza coi trattamenti ormonali che raccoglie studi sperimentali ed osservazionali ed agevola il clinico nella elaborazione di una valutazione benefici/rischi accurata.

Le conclusioni di questi documenti relegano comunque la terapia ormonale ad una seconda scelta nel trattamento dell’osteoporosi (prevenzione delle fratture), da valutare solo in caso di inefficacia di altri trattamenti.

## **CRITICITA’**

Numerosi quesiti pratici non hanno ancora risposta mentre continuano ad essere sfornati studi (spesso di bassa qualità) che rispondono a domande non più controverse o non rispondono a nulla; viene da chiedersi a che cosa servono i referees.

Mancano i dati sugli effetti a lungo termine dei bisfosfonati e sull’effetto della eventuale ripresa della terapia o di quale terapia alternativa proporre alla loro sospensione.

Mancano dati di conferma sul ranelato di stronzio: gli unici vengono da un solo trial (denominato con due sigle diverse) molto sponsorizzato e solo su donne di età avanzata, mentre sul maschio non esistono dati sulle fratture.

Mancano trials sulla vitamina D a dosi “fisiologiche”.

## **CONCLUSIONI**

Al di fuori del controllo dei sintomi della menopausa, il ruolo degli estrogeni nella riduzione del rischio di frattura è limitato alle donne con rischio elevato di frattura e non in grado di seguire altri trattamenti: resta da stabilire il profilo di sicurezza delle dosi basse ed ultra-basse a lungo termine.

Il ruolo di dosi adeguate di calcio e vitamina D, dopo un periodo di contraddizioni, necessita di un’importante opera di implementazione per uniformare le conoscenze ed i comportamenti dei clinici.

I bisfosfonati, nonostante l’immissione in commercio di nuove molecole, restano la classe di farmaci maggiormente studiata e con le migliori evidenze (soprattutto alendronato) nella riduzione del rischio di frattura: ne resta da stabilire adeguatamente il profilo di efficacia e sicurezza oltre i 5 anni.

Le esperienze con le molecole di altre classi (nuovi SERM, denosumab) necessitano di ulteriori dati, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza.

Essendo la frattura un evento che si verifica più spesso in donne non osteoporotiche, l’attenzione alle cadute rimane l’area meno sperimentata ma dal maggiore potenziale di utilità.

## **BIBLIOGRAFIA**

Opinioni-statement



- The North American Menopause Society, Menopause 2010; 17:22-54
- UK Public Statement Report, 1:50 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2032228.pdf>
- Linea Guida emessa dalla Università del Sistema sanitario del Michigan (giugno 2010) con inserimento dell'alert FDA del 13 ott. 2010
- The North American Menopause Society, Menopause 2010; 17: 22-54 con inserimento dell'alert FDA del 13 ott. 2010

#### Studi osservazionali

- Corrao G, Br J Clin Pharmacol 2007; 65:123-129

#### Revisioni/Meta analisi

- Bolanos R, Menopause 2010; 17:1201-1205

#### Altro

- Heikkinen J, Menopause International 2008; 143:70-77
- Gambacciani M, Maturitas 2008; 59:2-6

**Area tematica: Indagini sulle donne**  
**Revisore: Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano**

## BACKGROUND

L'allungamento della vita media, in questo caso quella delle donne, ha inevitabilmente portato all'allungamento del periodo in cui la donna è in menopausa. Questa considerazione comporta un interesse continuo verso la valutazione/conoscenza di attitudini, conoscenza e comportamento delle donne sulla menopausa. L'immagine e il ruolo della donna in menopausa, nonché altri fattori socio-economici hanno inoltre spinto ulteriormente verso questa area di indagine.

Alcune grandi survey sulle donne (Avis, 1991) hanno dimostrato notevole variabilità di comportamenti e attitudini legate, ad esempio, a una visione positiva o negativa del periodo pre-peri menopausale. Nella valutazione di questi parametri hanno inoltre notevole rilevanza anche aspetti di tipo culturale legati al ruolo della donna nella società.

## TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

Sono inclusi in questa revisione 7 studi che hanno preso in considerazione campioni di donne europee, americane (USA), sudamericane ed asiatiche.

Gli studi sono tutti di natura osservazionale, cross sectional e hanno utilizzato un questionario per lo più auto somministrato per la raccolta dei dati. Uno studio è specifico per l'atrofia vaginale.

Uno di questi studi non aggiunge nulla perché è una overview descrittiva di uno studio molto ampio i cui risultati sono stati presentati con altri lavori prima del 2008.

Un ultimo studio è una revisione su utilizzo Tos in donne con diagnosi di tumore ginecologico, quindi esula rispetto alla tematica presa in considerazione dagli altri studi considerati.

## RISULTATI PRINCIPALI

Dai diversi studi - pur sottolineando le differenze tra metodi di indagine, campionamento e area geografica - emergono sostanzialmente questi punti:

- la menopausa è un periodo della vita che le donne conoscono, si parla sempre di un periodo fisiologico, normale della vita delle donne
- numerosi sono i sintomi riportati dalle donne (anche elenchi di una trentina di sintomi) con una maggior frequenza delle vampate, perdita di libido, problemi di umore, problemi di insonnia. Va sottolineato che non tutte le donne riportano la presenza di sintomi, quindi non per tutte le donne la menopausa significa "un nuovo problema"
- la conoscenza di farmaci e rimedi è molto variabile in relazione all'area geografica dove è stata fatta l'indagine, chiaramente legata agli aspetti socio-economici e al sistema assistenziale. C'è attenzione anche verso i rimedi cosiddetti naturali. La Tos è richiesta per i sintomi, alcuni studi (ma sono osservazionali) riportano opinioni sui benefici della Tos
- le donne individuano il periodo di menopausa anche con l'accentuarsi di alcuni rischi di malattia, come il tumore al seno o il cardiovascolare. Le donne inoltre riportano dati sul rischio legato all'uso della Tos, in particolare il tumore al seno
- in generale le donne con maggior reddito e maggior livello educativo hanno migliori conoscenze, in uno studio utilizzano di più la Tos
- si evidenzia in generale una minor conoscenza dei trattamenti locali (creme vaginali)

- uno studio indaga le difficoltà incontrate dalle donne nel parlare di problemi legati alla menopausa, in particolare per quanto riguarda l'atrofia vaginale.

## **CRITICITA'**

Ci sono diverse criticità da sottolineare in questi studi:

metodologiche: • il campione e la sua rappresentatività • il tipo di strumenti considerati e il loro percorso di validazione • la carenza di valutazioni tra rispondenti e non rispondenti nelle diverse indagini. Tra gli studi considerati ci sono notevoli differenze che non permettono una visione complessiva del tema in oggetto

culturali: le popolazioni sono molte diverse e a volte alcuni campioni prendono in considerazione situazioni assistenziali, economiche e sociali molto diverse tra di loro per cui i dati poi, anche se valutati per sottogruppi, restano comunque poco significativi

indipendenza: differenti studi sono totalmente sostenuti da finanziamenti aziendali e pertanto i risultati tendono ad essere più favorevoli nella considerazione della Tos.

## **CONCLUSIONI**

L'impressione è che le indagini su "conoscenza, attitudini e comportamenti" contribuiscano alla definizione di un puzzle i cui pezzi combaciano con difficoltà. Praticamente, cercando in modo così poco sistematico (uso di questionari diversi) ed eterogeneo (popolazioni) si trova tutto ed il contrario di tutto. Difficile quindi poter disporre di un quadro ben chiaro, gli studi danno piuttosto suggestioni interessanti che necessitano verifiche ed approfondimenti.

L'influenza degli aspetti culturali e socio economici è notevole ed è evidenziata da tutti gli studi, così come è influente la diversa organizzazione dell'assistenza sanitaria.

La necessità e l'importanza di un'informazione chiara e trasparente sono valori imprescindibili in India come in Svezia e questo è l'aspetto di maggior rilievo, sottolineato tra l'altro dalla maggior parte degli studi. Certamente è fondamentale che questa informazione sia di buona qualità, indipendente e fruibile dai diversi target di donne.

## **BIBLIOGRAFIA**

Studi osservazionali

- Malik SH, J Pak Med Assoc 2008; 58:164-168
- Deeks A, Menopause 2008; 15:304-309
- Heinemann K, Journal of Women's Health 2008; 17:1151-1165
- Nappi RE, Maturitas 2010; 67: 233-238
- Huang K, Maturitas 2010; 65: 275-283
- Tserotas K, Gynecological Endocrinology 2010; early online, 1-8
- Samsioe G, Maturitas 2010; 65: 37-45

Revisione/metanalisi

- Hinds L, Menopause International 2010; 16:89-93

**Area tematica: Indagini sui medici**

**Revisore: Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano**

## **BACKGROUND**

E' chiaro che il medico, di medicina generale o specialista ginecologo, ha un ruolo fondamentale nella gestione del periodo menopausale, uso della Tos incluso. Pertanto è ovvio che siano state promosse diverse survey per capire le loro attitudini, conoscenze e comportamenti. Lo studio WHI, nolenti o volenti, rappresenta un momento dal quale partire per qualsiasi riflessione sulla prescrivibilità della Tos.

## **TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI**

Sono inclusi in questa revisione 6 studi, condotti in diversi paesi tra Europa, bacino mediterraneo ed USA.

Interessante uno studio condotto su donne medico in Israele.

Gli studi sono tutti di natura osservazionale, cross sectional e hanno utilizzato un questionario per lo più autosomministrato per la raccolta dei dati.

## **RISULTATI PRINCIPALI**

C'è un documentato cambiamento prescrittivo dopo la pubblicazione dello studio WHI. Gli studi mettono in evidenza molte differenze tra i differenti gruppi di medici considerati: difficile quindi trarre conclusioni di carattere generale quando così diverse sono le situazioni culturali e assistenziali dove vengono condotti gli studi. Da



sottolineare poi che esiste sempre per gli studi un bias di risposta, poiché risponde sempre una percentuale del campione selezionato inizialmente.

In generale i medici riconoscono la menopausa come un periodo caratterizzato da sintomatologia variabile e non c'è omogeneità di vedute nel considerare solo i benefici della Tos. Le pubblicazioni degli studi WHI sono in generale conosciuti dai medici e hanno influenzato la loro prescrizione. Uno studio sottolinea l'importanza del tempo del consulto medico per la discussione di benefici e rischi con le donne.

Tra gli studi esaminati si sottolinea uno studio sulla tendenza a sospendere la Tos, tendenza più facile per le donne medico e che comunque viene proposta alla donna in modo graduale.

Il secondo studio degno di particolare nota è quello sulle donne ginecologo Israeliane, la maggior parte di queste (68%) non raccomanda in genere la Tos e una quota ha cambiato queste abitudini dopo la pubblicazione dello studio WHI.

## CRITICITA'

Così come nel settore delle indagini per le donne, anche per questi sei studi considerati si mettono in evidenza alcuni importanti problemi:

- metodologici: • il campione e la sua rappresentatività • il tipo di strumenti considerati e il loro percorso di validazione • la carenza di valutazioni tra rispondenti e non rispondenti nelle diverse indagini
- culturali: le popolazioni sono molte diverse e a volte alcuni campioni prendono in considerazione situazioni assistenziali, economiche sociale molto diverse tra di loro per cui i dati poi, anche se valutati per sottogruppi, restano comunque poco significativi
- indipendenza: uno studio è sostenuto da finanziamenti aziendali, gli altri studi hanno finanziamenti istituzionali.

Sarebbe interessante poter avere studi che confrontano le opinioni di medici e donne soprattutto relativamente a come è vissuta la menopausa, argomento su cui i medici possono certamente dare un contributo però fortemente filtrato dalle proprie attitudini e conoscenze.

## CONCLUSIONI

Difficile trarre delle conclusioni da questi studi causa eterogeneità.

Si può dire che sintomi e difficoltà sono evidenziate (a volte enfatizzate) dai medici rispondenti. L'effetto dello studio WHI è evidente nella prescrizione dei farmaci che, in generale, è un ambito più degli specialisti che non dei medici di medicina generale.

In molti articoli si sottolinea la necessità che siano messe a punto delle linee guida di comportamento comuni alle quali fare riferimento.

## BIBLIOGRAFIA

Studi osservazionali

- Birkhauser MH, Climacteric 2008; 11:192-200
- Sievert LL, Maturitas 2008; 59:7-21
- Spangler L, Menopause 2009; 16:810-816
- Newton KM, Menopause 2010; 17:734-740
- Weissmann-Brenner A, Med Sci Monit 2010; 16:PH35-39
- Power ML, Menopause 2009; 16:500-508

**Area tematica: Valutazione Qualità della Vita**

**Revisore: Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano**

## BACKGROUND

La valutazione della qualità della vita ha evidentemente una grande rilevanza per un tema importante come quello della menopausa in cui diversi sono i fattori da prendere in considerazione, quali la sintomatologia, l'avanzare dell'età con relativo impatto psicologico e sociale, nonché la perdita della funzione riproduttiva.

Il termine qualità della vita resta comunque, in questo ambito, così come in generale in medicina, un contenitore dalle svariate funzioni. E' quindi sempre difficile parlare di qualità della vita essendo certi di corrispondere a concetti universalmente condivisi.

## TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

Degli 8 studi considerati in questo gruppo, ci sono 2 articoli su studi osservazionali, 4 articoli su studi clinici randomizzati (due articoli fanno riferimento allo stesso studio presentando risultati diversi), 1 editoriale e 1 revisione sulla Tos.

## RISULTATI PRINCIPALI

Nella tabella che segue sono riassunte alcune caratteristiche dei quattro studi clinici randomizzati compresi in questo aggiornamento. Gli studi sottolineano alcuni effetti del trattamento in particolare sui sintomi vasomotori, il sonno e la funzione sessuale.

Post menopausa con utero 50-69	Tos verso placebo	Tos: migliori sintomi vasomotori, sonno e vita sessuale peggiore tensione seno e perdite vaginali no differenze per qol generico
Post menopausa 50-64	Tos verso placebo	Tos: migliori sintomi vasomotori, sonno peggiore perdite vaginali no differenze per qol generico
Post menopausa 50-64	Tos verso placebo	no differenze per sociale, relazione partner, vita sessuale
Post menopausa sessualmente attive 45-65	Tos verso placebo	Tos: migliori vita sessuale, dispareunia, qol

Più facilmente non si riscontrano differenze quando vengono utilizzati questionari generici. Come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento di uno di questi studi, la Tos può dare degli indubbi benefici alle donne sintomatiche e l'importanza di questi studi va cercata nella possibilità di fornire alle donne e ai clinici dati migliori per poter discutere sulla possibilità o meno di iniziare un trattamento.

Va sottolineato che nessuno degli studi clinici randomizzati considerati è indipendente, per tutti è segnalato un qualche possibile conflitto di interesse con aziende farmaceutiche.

## CRITICITA'

Per quanto riguarda gli studi sul campo va rilevata la problematica della scelta del questionario di valutazione della qualità della vita: questionari specie-specifici orientati ai sintomi e alla menopausa assieme o meno a questionari generici come EuroQol o SF-36. Certamente gli strumenti specifici sono più sensibili, certamente gli strumenti generici, meno sensibili, danno più informazioni su scale appartenenti di più al concetto di qualità della vita.

Va comunque sottolineato che gli studi adottano questionari noti e validati.

Un altro problema è la descrizione delle popolazioni partecipanti, spesso non ci sono informazioni sui criteri/modalità di selezione del campione, a volte manca una valutazione prima/dopo che potrebbe aiutare nel capire la forza del risultato trovato, oppure una migliore quantificazione (numero e intensità) dei sintomi, aspetto rilevante ad esempio nel caso dei sintomi vasomotori.

Anche per questi studi va sottolineato che gli articoli fanno riferimento a popolazioni diverse tra loro (Uk, USA, Finlandia, Cile...) per le quali non si può non escludere anche la considerazione di aspetti culturali e socio-economici differenti che possono influenzare anche la valutazione della qualità della vita.

## CONCLUSIONI

La valutazione della qualità della vita è indubbiamente un parametro molto importante da valutare per mettere a fuoco il reale impatto di un trattamento Tos nelle donne. Numerose le difficoltà per fare studi corretti metodologicamente e con un solido e trasferibile significato. La qualità della vita è un concetto multidimensionale ma non tutti gli strumenti indagano le stesse dimensioni e non tutte le dimensioni rispondono muovendosi nella stessa direzione (fenomeno comune a tutti gli studi di valutazione della qualità della vita, indipendentemente dal problema medico considerato).

I dati qui commentati riportano, pur con tutti i problemi segnalati, che la Tos può portare a migliorare alcuni sintomi del periodo menopausale.

Pertanto, ancora una volta, va sottolineata l'importanza di partire da questi dati per confrontarsi con le donne rispetto alla valutazione personale di benefici e rischi, in accordo alla propria storia e alle proprie aspettative sul periodo.

## BIBLIOGRAFIA

### Editoriali

- Nachtigall L, Menopause 2008; 15: 407

### Sudi osservazionali

- Aedo S, Maturitas 2008; 61:248-251
- Hess R, Menopause 2008; 15: 422

### Studi clinici randomizzati

- Welton AJ for WISDOM, BMJ, 2008; 337: a1190
- Veerus P, BMC Women's Health 2008; 8: 5
- Hemminki E, BMC Women's Health 2009; 9:16
- Gast MJ, Menopause 2009; 16:247

### Revisioni/metanalisi

- Sarkar NN, Scripta Medica 2010; 83:177

**Area tematica: Effetti della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di patologia cardiovascolare e neoplasie**  
**Revisore: Fabio Parazzini, Dipartimento Materno Infantile, Università degli Studi, Milano**

La ricerca bibliografica condotta dal gruppo di coordinamento ha identificato 8 articoli pubblicati nel periodo 2008-2010. Nel periodo considerato non sono stati pubblicati studi di particolare rilievo che possano portare ad una revisione delle sintesi preparate per la Conferenza di consenso di Torino.

Accanto ad alcune re-analisi dello studio WHI, il contributo più importante è probabilmente la pubblicazione da parte della Cochrane Collaboration della revisione “Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women” che ha sintetizzato nel 2009 i risultati dei RCT condotti sull’uso della terapia ormonale sostitutiva. Inoltre sono stati pubblicati due studi prospettici di coorte ed una analisi di un vasto database inglese basato sulle prescrizione dei GP.

Qui di seguito brevemente sintetizzati gli studi considerati (Tab 1).

#### Van Staa et al, 2008

Van Staa e colleghi hanno analizzato le donne di 40+ alle quali era stata prescritta Tos, utilizzando i dati raccolti nel UK General Practice Research Database. L’uso di Tos per 5 anni iniziata ad una età di 45 anni aumentava il rischio assoluto di infarto del miocardio dello 0.004% e di carcinoma mammario dello 0.3% e riduceva il rischio di fratture di femore di 0.03%. Nella maggior parte delle donne giovani il rischio era maggiore dei benefici sebbene la differenza fosse molto limitata

#### Marjoribanks et al, 2009

La revisione della letteratura pubblicata dalla Cochrane Collaboration ha offerto una sintesi dei risultati degli studi clinici controllati.

Tale analisi ha incluso 19 studi e 41904 donne. I principali risultati sintetizzati dagli autori sono:

- la Tos combinata aumenta significativamente il rischio di tromboembolismo venoso od eventi coronarici (dopo un anno di assunzione), carcinoma mammario e calcolosi della colecisti.
- l’uso di estrogeni da soli per lungo termine aumenta significativamente il rischio di tromboembolismo venoso, stroke e calcolosi della colecisti, ma non di carcinoma mammario.
- Il solo beneficio statisticamente significativo era la riduzione di incidenza di fratture e per la terapia combinata assunta per lungo periodo di carcinoma del colon

#### Pasco et al, 2009

Pasco et al hanno pubblicato i risultati di uno studio di coorte prospettico population based che ha incluso 588 donne (239 con fratture non vertebrali non patologiche e non da incidente autostradale) e 349 controlli. La durata del follow up era pari a 5-8 anni. L’ OR per overall mortality nelle donne che avevano fatto uso di Tos era pari a 0.8 (LC 95% 0.3-2.0) e l’OR per malattie cardiovascolari a 1.3(LC 95% 0.7-2.0)

#### Prentice et al, 2009

Prentice et al hanno rianalizzato le donne incluse nello studio clinico controllato randomizzato WHI e nello studio WHI osservazionale (Prentice et al, Am J Epidemiol, 2006; 163:589-599) per valutare l’effetto dell’uso della terapia ormonale sostitutiva in relazione agli anni intercorsi dalla menopausa. Tale aspetto è di particolare interesse in quanto è stato suggerito che le donne che assumono la Tos nel periodo immediatamente successivo alla menopausa possano avere una riduzione di rischio di patologia cardiovascolare, mentre un maggior rischio possa osservarsi se l’uso della Tos inizia tardivamente rispetto alla menopausa (la cosiddetta estrogen timing hypothesis). Gli autori concludono tale rianalisi suggerendo come la sfavorevole bilancia benefici-rischi osservata nello studio WHI per le donne che assumevano Tos combinata non fosse sostanzialmente differente nelle donne che avevano iniziato l’assunzione di Tos combinata nell’immediato dopo la menopausa

### Michael et al, 2010

La ri-analisi di un sottogruppo di donne senza disabilità (922 isterectomizzate e 1458 non isterectomizzate) incluse nello studio WHI è stata pubblicata nel 2010. La durata del follow up era pari a 6 anni.

La terapia estrogenica od estro progestinica non ha ridotto a 6 anni il declino funzionale in donne non disabili di 65 anni o più.

Tale analisi è stata commentata da Richardson in un editoriale pubblicato su Menopause: la principale critica si concentrava sulla scelta dei tre end point utilizzati nello studio. In tale editoriale vengono elencati alcuni studi epidemiologici che hanno mostrato risultati contrastanti sulla relazione tra Tos e decadimento cognitivo e funzionale. In generale i dati della letteratura non mostrano un quadro consistente al proposito.

### **CONCLUSIONI**

Nel periodo considerato sono stati identificati un numero limitato di studi che hanno valutato l'effetto della Tos sul rischio cardiovascolare e neoplastico. In generale non sono emersi risultati di rilievo che possano cambiare le evidenze della letteratura sul profilo rischio benefici della Tos. In generale tutti gli studi hanno mostrato un aumento di rischio cardiovascolare e neoplastico nelle donne che assumevano Tos, ma l'aumento di rischio era estremamente limitato ed il bilancio rischio benefici in considerazione dei potenziali benefici sul rischio di frattura di femore di difficile valutazione. Inoltre non sono emersi dati convincenti relativi ad un differente profilo di rischio associato all'uso di Tos nelle donne che hanno fatto uso di tale terapia nell'immediato dopo la menopausa.

### **BIBLIOGRAFIA**

- Pasco JA, Current Drug Safety 2009; 4:169-172
- Van Staa TP, Menopause 2008; 15:374-381
- Shifren JL, Obstet Gynecol 2010; 115:839-855
- Prentice RL, Am J Epidemiol 2009; 170:12-23
- Santoro N, J Sex Med 2009; 6:2133-2142
- Michael YL, Menopause 2010; 17:295-302
- Richardson M, Menopause 2010; 17:235-236
- Major Banks, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, issue 2 Art No. CD004143 DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub3

**Area tematica: Patologia cardio cerebro vascolare con particolare riguardo alla timing hypothesis (TiHY)  
Revisore: Roberto Satolli, Zadig Agenzia di giornalismo scientifico, Milano**

### **BACKGROUND**

L'uso della HRT (meglio MHT) è cresciuto negli anni '90 in seguito agli studi epidemiologici che mostravano un effetto protettivo per CHD. Questa prospettiva è stata capovolta dalla pubblicazione degli RCT HERS (in donne cardiopatiche) e WHI, che non evidenziavano nessun effetto protettivo, semmai un aumento del rischio nei primi anni d'uso. La discrepanza tra osservazioni ed esperimenti era dovuta probabilmente alla diversa capacità degli studi di catturare gli eventi iniziali, subito dopo l'inizio del trattamento. In seguito, sulla base di analisi per sottogruppi degli stessi studi, o di dati di minor qualità, si è avanzata l'ipotesi che l'MHT possa essere protettiva per gli eventi CHD solo in donne più giovani (< 55 anni) o che iniziano presto dopo la menopausa (timing hypothesis, TiHy).

### **TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI**

32 pubblicazioni così suddivise: 8 editoriali (7 di commento a lavori contestuali); 5 opinioni e statement; 6 studi osservazionali; 1 RCT; 4 revisioni narrative, 4 metanalisi, 1 revisione sistematica Cochrane; 3 nuove analisi di studi precedenti (2 da WHI e 1 da HERS).

### **RISULTATI PRINCIPALI**

Tra gli 8 editoriali: 3 smontano la TiHy (Rossouw, 2010), 2 (di cui con sponsor farmaceutico) la sostengono più o meno esplicitamente, gli altri 3 riguardano la variabilità delle prescrizioni e i rapporti tra rischio CV e sintomi.

Tra i 5 statement/opinioni: 4 riportano la TiHy come dimostrata, 1 conferma che la MHT non deve essere usata in nessun caso a scopo preventivo.

Tra i 6 studi osservazionali: 3 hanno confermato l'aumento di rischio di TEV (solo per la via orale, non per la transdermica, in 2 studi); 1 ha confermato l'aumento di rischio di stroke, indipendentemente dall'età e dalla precocità rispetto alla menopausa; 1 non ha indicato aumento di CHD nelle esposte (con un evidente bias di

selezione delle coorti); 1 ha confermato i risultati del WHI (per CHD, stroke, TVE, cancro mammario e del colon retto, fratture e mortalità generale) in una coorte di GP UK di donne < 55 anni (Weiner 2008).

L'unico RCT è fallito nel reclutamento e non merita commento.

Tra le 4 revisioni narrative: 1 (Alexandersen, 2009) sostiene la TiHy e l'utilità della MHT per la prevenzione di CHD (salvo donne anziane o obese) e osteoporosi; le altre 3 smontano criticamente la TiHy.

Tra le 4 metanalisi: 3 analizzano il rischio di TEV in rapporto a via orale o transdermica, che risulta a minor rischio; 1 analizza tutti i rischi vascolari e trova aumento per stroke e TEV, non CHD, con difetti metodologici (Sare 2008).

La revisione Cochrane (2009) dimostra aumento di rischio di TEV e stroke, e nessun effetto protettivo vascolare. Si basa per lo più sui dati HERS e WHI.

Tra le 3 nuove analisi degli studi HERS e WHI: 1 dimostra aumento di rischio CHD nelle donne HERS con sintomi vasomotori e solo nel primo anno (ampi CI); 1, con i dati del WHI RCT e osservazionali non conferma la TiHy (Prentice, 2009); 1 analizza il rischio CHD in rapporto alla durata della terapia (maggiore sino a 8 anni) e alla sua precocità dalla menopausa (nell'uso entro 10 anni, il rischio si azzerava a 6 anni).

## **CRITICITA'**

Dopo gli studi HERS e WHI non sono stati pubblicati altri dati sperimentali con i quali confermare o smentire la TiHy. Lo stesso vale per l'ipotesi che la via transdermica comporti un minor rischio di TEV. Alcuni RCT sono in corso per valutare la TiHy, come il KEEPS e l'ELITE, ma con un basso numero di partecipanti (5-700) possono usare solo end point surrogati come la progressione dello ispessimento carotideo (CIMT).

## **CONCLUSIONI**

L'insieme dei dati successivi al 2008 conferma che la MHT produce un aumento del rischio di stroke e di TEV che non dipende dall'età della donna né dalla precocità di utilizzo. E' possibile che la somministrazione transdermica possa attenuare il rischio di TEV, anche se ciò è supportato solo da dati osservazionali, con ampie possibilità di bias. Il rischio di CHD è aumentato nelle donne più anziane o con patologie cardiovascolari (soprattutto se sono presenti sintomi vasomotori e all'inizio del trattamento, ma con una persistenza del rischio per molti anni), mentre l'impatto è impercettibile nelle donne giovani e sane. In nessun caso vi è dimostrazione di una efficacia preventiva della MHT sugli eventi cardiovascolari.

## **BIBLIOGRAFIA**

### Editoriali

- Allison M, Menopause 2009; 16: 619
- Allison M, Menopause 2011; 18:243
- Banks E, Am J Epidemiol 2009; 170:24
- Brett A, J Women's Health 2010; 19:2153
- Brinton E, Menopause 2010; 17: 223
- Browne A, Menopause 2010; 17:682
- Mascitelli L, Italian Federation of Cardiology 2009; 10:657
- Rossouw J, Maturitas 2010; 65: 179

### Opinioni-statement

- Committee on gynecologic practice, Obstet & Gynecol, 2008; 112:1189
- Hodis H, Menopause Manag 2008; 17:27
- Rosano G, Italian Federation of Cardiology 2009; 10:85
- Kornacewicz-jach Z, Gynecological Endocrinology 2008; 24:261
- Stevenson J, Best Practice & Research Clinical Obs and Gynecol 2009; 23:109

### Studi osservazionali

- Canonico M, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30:340
- Grodstein F, Arch Intern Med 2008; 168:861
- Ohira T, British Journal of Haematology 2010; 149:606
- Mares P, Gynecological Endocrinology 2008; 24:696
- Renoux C, J of Thrombosis and Haemostasis 2010; 8:979
- Weiner M, Menopause 2008; 15:86

### Studi RCT

- Merz CNB, Am Heart J 2010; 159:987

### Revisioni/Meta analisi

- Alexandersen P, Women's Health 2009; 5:637

- Canonico M, BMJ 2008; online first
- Bittner V, Expert Opinion Pharmacother 2009; 10:2041
- Derry P, Health Care for Women International 2008; 29: 720
- Sare G, European Heart Journal 2008; 29:2031
- Hemelaar M, Fertility and Sterility 2008; 90:642
- Sanchez G, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 2. Art. No.: CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub2
- Oliè V, Curr Opin Hematol 2010;17:457
- Stefanick ML, Nutrition, metabolism & Cardiovascular diseases 2010; 20:451

Altro

- Huang A, Menopause 2009; 16:639
- Prentice R, Am J Epidemiol 2009; 170:12
- Toh S, Ann Int Med 2010; 152:211

#### Area tematica: Sintomi vasomotori

**Revisore: Ludovica Tagliabue, Scuola di specializzazione in Igiene e Medicina preventiva, Università degli Studi, Milano**

### BACKGROUND

Le evidenze hanno mostrato la transitorietà e la benignità dei sintomi vasomotori correlati alla menopausa, l'efficacia sugli stessi della terapia ormonale sostitutiva (Tos) e la loro frequente ricomparsa alla sospensione della cura. Visti potenziali rischi della Tos e la necessità per alcune donne di trattare i sintomi, sarebbe auspicabile avere a disposizione efficaci alternative terapeutiche non farmacologiche.

### TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

Per la presente revisione narrativa sono stati esaminati 3 studi osservazionali (due studi cross sectional e uno di coorte basato su un campione della popolazione inclusa nel WHI) che avevano l'obiettivo di valutare la storia naturale ed i fattori determinanti dei sintomi vasomotori; una metanalisi Cochrane sull'efficacia della Tos nel trattare i sintomi vasomotori; un RCT che valutava la dose minima efficace di estrogeni esterificati associati a metiltestosterone per il trattamento dei sintomi vasomotori. Sono state inoltre analizzate tre revisioni narrative: una prima sull'efficacia dell'estradiolo somministrato per via nasale, una seconda sulle evidenze di efficacia delle alternative non ormonali della Tos ed una terza che analizzava in modo generico lo stato dell'arte sulla Tos.

### RISULTATI PRINCIPALI

Gli studi osservazionali evidenziano che la sintomatologia vasomotoria che accompagna la menopausa, ricompare dopo la sospensione della Tos e che, comunque, nel tempo tutti i sintomi ed in particolare le vampate, tendono a ridursi come frequenza.

In particolare, nello studio di Brunner basato sul campione di donne isterectomizzate della popolazione inclusa nel WHI, si rivela che gli estrogeni coniugati non associati a progesterone (CEE) sono efficaci nel ridurre i sintomi menopausali ma i sintomi possono ricomparire con maggiore frequenza dopo la sospensione della terapia, soprattutto in chi non li presentava al baseline. Gli autori concludono che, probabilmente, i CEE aiutano a posticipare l'insorgenza dei sintomi.

La metanalisi Cochrane (MacLenna 2009) include 24 trials e 3329 pazienti, e analizza l'efficacia della Tos (in diverse formulazioni) versus placebo sul controllo delle vampate. La popolazione inclusa comprende un ampio ventaglio di età di donne in menopausa. In generale la metanalisi conferma che l'utilità della Tos nel controllo delle vampate.

L'unico RCT analizzato (Liu 2011) segnala la disponibilità sul mercato della preparazione contenente CEE e metiltestosterone. Il trial (con molti limiti, vedi sotto) ne ha valutato l'efficacia sui sintomi vasomotori.

Nella revisione narrativa di Brock Woodis viene trasmesso una sorta di alert sulla scarsa validità esterna degli studi WHI e HERS perché, secondo gli autori, la popolazione inclusa negli studi presenta un'età maggiore e con più fattori di rischio della media della popolazione delle donne in menopausa, sulla conseguente scarsa applicabilità dei risultati di questi studi e, come corollario, si suggerisce che la Tos possa essere applicata senza rischi nella popolazione più giovane. Un'altra revisione narrativa (Castelo-Branco 2010) commenta l'equivalenza dell'estradiolo per via nasale versus quello orale o transdermico per la riduzione dei sintomi vasomotori, nell'ultima vengono presentati come trattamenti efficaci e alternativi alla Tos nella cura delle vampate la clonidina, gli SSRI e la gabapentina.



## CRITICITA'

Gli studi osservazionali presentano elevato rischio di selection bias dovuto ai metodi di scelta del campione e di attrition bias a causa delle perdite di pazienti al follow up tra una valutazione e l'altra.

Dai dati della metanalisi Cochrane si evidenzia come le alte perdite al follow up e l'assenza di analisi intention to treat (ITT) negli studi inclusi possano sottostimare gli effetti collaterali. La breve durata degli studi disponibili, inoltre (massimo 6 mesi), non permette di valutare gli effetti avversi della Tos a lungo termine.

La qualità dell'RCT sulle associazioni CEE e metiltestosterone è molto scarsa (non viene praticamente descritta la metodologia).

Dalle revisioni narrative si può evincere la tendenza a continuare a considerare la menopausa come una vera e propria malattia e la propensione a non attribuire affidabilità ai risultati degli studi WHI e HERS. Non si possono trarre molte conclusioni sulla reale efficacia dei prodotti illustrati in questi papers (estrogeno per via nasale e trattamenti non ormonali) dato che non vengono esplicitati criteri di selezione della letteratura citata.

## CONCLUSIONI

I sintomi vasomotori collegati alla menopausa possono essere trattati efficacemente con la Tos, ma c'è il rischio che ricompaiano dopo la sospensione della terapia. Nella loro storia naturale, comunque, i sintomi che accompagnano la menopausa, ed in particolare le vampate, tendono a ridursi come frequenza.

## BIBLIOGRAFIA

### Editoriali

- Shulman L, Menopause 2010; 17:898

### Lettera

- Pines A, Menopause 2010; 17:1207 + risposta di Brunner

### Studi osservazionali

- Brunner RL, Menopause 2009; 17:946
- Lindh-Astrand RN, Menopause 2009; 16:1213
- Huang A, Arch Intern Med 2008; 168:840

### Studi RCT

- Liu J, Fertility and Sterility 2011; 95:366

### Revisioni/Meta analisi

- MacLennan AH, Cochrane Library 2009; Issue 1

### Altro

- Castelo-Branco C, Gynecological Endocrinology 2010; 26:23
- Brock Woodis C, Journal of Pharmacy Practice 2010; 23:540
- Sassarini J, Menopause International 2010, 16:81

**Area tematica: Terapia ormonale sostitutiva post menopausale**  
**Revisore: Massimo Tombesi, CSerMEG Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, Monza**

## BACKGROUND

Dopo lo studio randomizzato WHI sulla terapia ormonale postmenopausale, diversi studi (e analisi post-hoc dello stesso WHI) hanno esplorato le aree di persistente incertezza sugli effetti della terapia ormonale: l'ipotesi di una differenza di effetti (e quindi un diverso bilancio rischio/beneficio) in base all'età delle donne, l'effetto complessivo sulla mortalità e sull'incidenza di tumori mammari, del colon e polmonari.

## TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI

Dieci studi sul tumore del colon, 5 sui tumori della mammella, 4 sui tumori polmonari, 7 studi sulla mortalità, incluse due metanalisi. Alcuni lavori esaminati si occupano di più end-points. Studi epidemiologici, di coorte, caso controllo, più una analisi post-hoc del trial randomizzato WHI. Sono stati esaminati anche alcuni articoli pubblicati su riviste scientifiche (lettere, editoriali, news, pubblicazioni secondarie), ma non sono considerati in questa sintesi.

## RISULTATI PRINCIPALI

L'ipotesi di una differenza di effetti in base all'età della donna (minori rischi o addirittura riduzione del rischio cardiovascolare e della mortalità totale nelle donne al di sotto dei 60 anni) risulta plausibile e compatibile con i risultati degli studi analizzati, ma non si può dare per certa. Il rischio di ictus aumenta invece indipendentemente dall'età. I tumori mammari aumentano significativamente, almeno con la terapia combinata estroprogestinica, e l'incremento è evidenziabile già dopo due anni di trattamento. Quasi tutti gli studi sull'incidenza di tumori del

colon mostrano una riduzione con la terapia ormonale; l'effetto è evidente con la terapia combinata estroprogestinica rispetto ai soli estrogeni. I dati sulla mortalità sono meno consistenti, ma la prognosi dei tumori del colon che si manifestano sembra peggiore. I dati sull'incidenza dei tumori polmonari sono più variabili; in prevalenza (ma non tutti) mostrano un aumento, e comunque ne è aumentata la mortalità. Non è invece possibile trarre conclusioni sugli effetti differenziali delle diverse modalità di assunzione della terapia ormonale, né su eventuali associazioni con diversi tipi istologici.

## **CRITICITA'**

La maggior parte degli studi di rilevanti dimensioni non è randomizzata; si tratta di studi osservazionali (epidemiologici, di coorte, o caso-controllo) non scevri dal rischio di bias per variabili non considerate o bias di selezione (healthy bias in particolare), nonostante i vari aggiustamenti, in genere abbastanza accurati, e il fatto che alcuni studi di coorte riguardino donne con caratteristiche socioeconomiche e culturali omogenee. Alcuni studi sono di piccole dimensioni e con pochi eventi. I dati provenienti da studi randomizzati (essenzialmente il WHI) sono analisi post-hoc con intento dichiaratamente solo esplorativo. Le due metanalisi della Salpeter includono studi che non possono comprovare alcuna conclusione pratica utile, per la tipologia delle donne incluse e la breve durata dell'esposizione alla terapia ormonale in molti di loro; inoltre la metodologia bayesiana valorizza i risultati degli studi osservazionali (favorevoli alla terapia ormonale, ma con importanti bias di selezione) in modo tale che la probabilità a priori di beneficio è molto alta. La riduzione di mortalità rilevata è comunque in termini assoluti minima e probabilmente anche sopravvalutata per l'esclusione degli studi in cui non si sono avuti decessi.

## **CONCLUSIONI**

E' possibile che la terapia ormonale postmenopausale sia nettamente meno rischiosa, o abbia anche vantaggi in termini di mortalità e ridotta incidenza di eventi cardiovascolari o tumori del colon nelle donne più giovani. Tuttavia al di sotto dei 60 anni il rischio di morte, di eventi cardiovascolari e di tumori del colon è molto basso ed una eventuale ulteriore riduzione ha poco significato per la singola donna che debba decidere se praticare o meno la terapia in assenza di indicazioni specifiche (essenzialmente disturbi vasomotori mal tollerati). Il rischio di ictus e di tumori polmonari aumenta, ma in misura modesta se valutata in termini assoluti. Il rischio mammario aumenta in misura modesta per brevi esposizioni e non sembra aumentare con soli estrogeni, tuttavia la riduzione di incidenza emersa in quasi tutti gli studi epidemiologici dopo la riduzione dell'uso della terapia ormonale, suggerisce che non sia trascurabile.

## **BIBLIOGRAFIA**

### Editoriali

- Another nail in the coffin for hormone-replacement therapy? Lancet 2009; 374: 1217.
- Allison MA, Menopause 2009; 16: 619
- Allison MA, Menopause 2011; 18: 243.

### Opinioni-statement

- Hodis HN, Menopause Manag. 2008; 17: 27

### Studi osservazionali

- Corrao G, Annals of Oncology 2008; 19: 150
- DeLellis Henderson K, Am J Epidemiol 2010; 171: 415
- Hemminkia E, Maturitas 2008; 61:299
- Hildebrand JS, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18:2 835
- Hoffmeister M, Clinical Pharmacology & Therapeutics 2009; 86: 416
- Johnson JR, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 196
- Rennert G, J Clin Oncol 2009; 27: 4542
- Slatore CG, J Clin Oncol 2010; 28: 1540
- Rodriguez C, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 655
- Pasco JA, Current Drug Safety, 2009; 4: 169
- Stram DO, Menopause 2011; 18: 253

### Studi RCT

- Prentice RL, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 1531
- Ritenbaugh C, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 2609
- Chlebowski RT, Lancet 2009; 374: 1243
- Rossouw JE, JAMA 2007; 297: 1465

### Revisioni/Meta analisi

- Salpeter S, J Gen Intern Med 2004; 19: 791



- Salpeter S, The American Journal of Medicine 2009; 122: 1016
- Greiser CM, Maturitas 2010; 65: 198

Altro

- Fugh-Berman AJ, PLoS Med 2010; e1000335. doi:10.1371/journal.pmed.1000335

**Area tematica: Ginecologia Oncologica**

**Revisore: Paolo Zola, Cattedra di Ginecologia Oncologica, Dipartimento Discipline Ginecologiche e Ostetriche, Università degli Studi, Torino**

## **BACKGROUND**

L'impatto della Tos sull'incidenza delle neoplasie ovariche e endometriali era noto da tempo. In realtà il punto è sempre stato il tipo di Tos utilizzata e il tempo di esposizione. L'uso di estrogeni da soli è noto essere alla base di un aumento di rischio di incidenza di neoplasie ovariche e endometriali. La combinazione con progestinici ha indotto un effetto di protezione per quel che riguarda entrambe le neoplasie con un effetto di presenza di fattori prognostici di minor aggressività nel tumore endometriale.

## **TIPO E NUMERO STUDI INCLUSI**

Dodici pubblicazioni, così suddivise: 9 studi osservazionali caso-controllo di cui 3 relativi al rischio di ammalare di neoplasie ovariche, 5 rivolte alla correlazione tra Tos e carcinoma endometriale, 1 dedicato a entrambi i tumori esteso però anche alla mammella; 1 meta-analisi ; 2 commenti a documenti OMS.

## **RISULTATI PRINCIPALI**

Gli studi osservazionali sia quelli riguardanti le neoplasie ovariche che quelli riferite al carcinoma endometriale sono concordi nel sottolineare l'aumentato rischio di incidenza di queste patologie in caso di esposizione a Tos con estrogeni senza progestinici. Tutti gli studi esaminati sono di qualità buona con un corretto Follow Up e una numerosità del campione adeguata. Va sottolineato il fatto che la via di somministrazione è irrilevante al fine dell'incremento di rischio, mentre la durata di esposizione in particolare se > a 10 anni gioca un ruolo importante. In 2 su 5 lavori sul carcinoma endometriale è discusso il ruolo della Tos nel condizionare i fattori prognostici dei tumori endometriali Tos-correlati. In questi casi la neoplasia appare più differenziata e con caratteristiche di aggressività meno evidenti.

L'effetto di protezione sulla diminuzione di rischio di insorgenza di ca endometriale si riduce con l'aumentare del periodo di esposizione arrivando a essere nullo se si è esposti per 10 o più anni.

I 2 lavori che confutano, sotto forma di "articoli commento", il documento dell'OMS sulla correlazione tra assunzione della Tos e insorgenza di neoplasie, concludono che non è corretto definire la Tos come cancerogena differentemente da quanto definito nella monografia dello IARC compilata su mandato dell'OMS.

## **CRITICITA'**

Gli studi disponibili hanno in comune la impossibilità di capire il trattamento eseguito e se ad esempio in quelle neoplasie con fattori prognostici negativi meno presenti, si sono ottenute % di controllo di malattia più elevate rispetto alla popolazione non esposta a Tos.

Un altro punto di debolezza è il relativo basso numero di casi riscontrati in campioni spesso >1000 pazienti.

Le prese di posizione sono supportate da letteratura di cui non si riescono a definire le modalità di selezione. In altri termini i vari punti discussi hanno riferimenti bibliografici la cui scelta è affidata all'autore senza possibilità di controllarne la completezza ed esaustività.

## **CONCLUSIONI**

L'insieme dei dati è concorde nel sottolineare il ruolo della Tos nell'incremento di rischio di insorgenza delle neoplasie ovariche e endometriale. Questo è particolarmente evidente se la Tos non comprende un'associazione di estrogeni e progestinici.

Il tempo di esposizione gioca un ruolo favorente soprattutto se superiore a 5 anni.

La via di somministrazione non è rilevante.

La Tos sembra giocare un ruolo nell'indurre tumori endometriali con fattori prognostici meno aggressivi e più differenziati.

Per quel che riguarda le sostanze studiate, va sottolineata la necessità di studiare il Tibolone accreditato per un rischio basso ma non nullo, a differenza di quanto considerato in passato.

## **BIBLIOGRAFIA**

Studi osservazionali

- Morch LS, JAMA 2009; 302:298
- Wernli KJ, Cancer Causes Control 2008; 19:605
- Orgéas CC, Eur J Can 2009; 45:3064
- Jaakkola S, IJC 2011; 128:1644
- Razavi P, Cancer Epidemiology Biomarkers Prev 2010; 19:475
- Karageorgi S, IJC 2010; 126:208
- Allen NE, Am J Epidemiol 2010; 172:1394
- Epstain E, Int J. Cancer 2009; 125: 451
- Schnaider C, Climateric 2009; 12:514

Revisioni/Meta analisi

- Pearce CL, Cancer 2009; 115:531

Altro

- Mueck AO, Gynecological Endocrinology 2008; 24:129
- Shneider HPG, Climateric 2005; 8:311



