

Conferenza di consenso

Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?

DOCUMENTO DEFINITIVO DI CONSENSO

1. Premessa.

1. Il presente Documento definitivo di consenso è stato deliberato dalla Giuria della Conferenza di consenso^(*) al termine della propria seconda riunione di lavoro.
2. Così come il Documento preliminare di consenso (disponibile sul sito www.partecipasalute.it), anche il presente Documento definitivo di consenso è stato redatto sulla base dell'assunzione che tutte le informazioni, i riferimenti bibliografici e i dati contenuti nei documenti pervenuti dai Gruppi di lavoro e dai giurati prima della Conferenza e durante il suo svolgimento, siano accurati, precisi, e frutto di elaborazione indipendente.

La Giuria non ha svolto al riguardo alcuna indagine o controllo autonomi e pertanto non assume responsabilità in ordine a tali informazioni, dati e riferimenti bibliografici che sono stati presi a base per la discussione e per la preparazione del presente Documento.

Il presente Documento definitivo di consenso è frutto di autonoma e indipendente valutazione e non costituisce, né intende costituire, una istruzione vincolante o un consiglio nei confronti del pubblico. Le conclusioni devono essere valutate con cura professionale, nel loro complesso, considerando che, come del resto precisato nel Protocollo della Conferenza di consenso (disponibile sul sito www.partecipasalute.it), il metodo della Conferenza di consenso presenta alcuni limiti "strutturali".

3. Conseguentemente, a fronte della futura diffusione del presente Documento, in conformità con quanto previsto dal Regolamento della Giuria, sul sito www.partecipasalute.it, si raccomanda ai medici, e comunque a tutti coloro che intendano far uso delle raccomandazioni contenute nel presente Documento, una attenta e indipendente analisi del relativo contenuto, oltre, naturalmente, alla ponderazione di quanto espresso in relazione alle particolarità dei singoli casi che, in concreto, vengano a essere esaminati.

2. I quesiti.

Ciò premesso, la Giuria ha compiuto ogni ragionevole sforzo per rispondere, in conformità con il Protocollo, ai seguenti quesiti:

- 1) Quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute?
- 2) Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo?
- 3) Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggiore informazione:
 - per i sintomi;
 - per la prevenzione cardiovascolare;
 - per la prevenzione delle fratture;
 - per la prevenzione di tumori.

- 4) Per quali quesiti è utile maggiore ricerca?
- 5) Quali bisogni informativi hanno le donne?
- 6) Come si può interpretare criticamente l'informazione su questo tema? Quali rischi comporta una cattiva informazione rivolta al pubblico e ai medici? Come evitarli?

3. Conclusioni.

Nota della Giuria

Il presente Documento è destinato al pubblico in generale e agli esperti (non necessariamente medici), nel campo della terapia ormonale postmenopausale. Per tale motivo ha richiesto il ricorso a due diversi registri comunicativi: le raccomandazioni sintetiche sono state scritte in modo da essere facilmente comprese da tutti, mentre le motivazioni (nei riquadri) richiedono maggiori competenze mediche. La giuria della Conferenza di consenso ritiene che il Documento possa essere utilizzato in forma integrale oppure nella sola forma sintetica (citando la disponibilità delle motivazioni in un documento più esteso). Si raccomanda inoltre che l'editing differenzi con chiarezza le raccomandazioni sintetiche dalle motivazioni.

La giuria ritiene che la locuzione "Terapia Ormonale Sostitutiva" implichi una concezione della menopausa come sindrome da deprivazione ormonale, suggerendo con ciò una costruzione di senso in termini di patologia. Poiché questa concezione è in contrasto con quanto espresso nel Documento, sarebbe stato preferibile parlare di "Terapia ormonale postmenopausale". Considerato tuttavia che il Documento è stato costruito come l'insieme delle risposte alle domande formulate dal Comitato organizzatore (e come tali non modificabili), non si è ritenuto opportuno modificare la terminologia utilizzata.

1. Quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute?

La menopausa è una delle tappe evolutive nella vita della donna, che talora può presentarsi in forma critica creando malessere.

I problemi per i quali è dimostrato un rapporto causale con la menopausa sono:

- sintomi vasomotori (sudorazione, vampate di calore);
- disturbi vaginali legati a secchezza delle mucose;
- disturbi del sonno.

I sintomi vasomotori e i disturbi del sonno sono generalmente temporanei e di intensità variabile, ma in alcuni casi tali da influenzare negativamente la qualità della vita della donna.

Altri problemi frequentemente associati alla menopausa (quali ad esempio irritabilità, depressione, dolori osteoarticolari, aumento di peso) non hanno con essa un sicuro nesso causale, ma sono ugualmente meritevoli di attenzione.

Un panel di esperti ha indicato quali unici sintomi causati dalla menopausa i disturbi vasomotori, la secchezza vaginale con la conseguente dispareunia (dolore nei rapporti sessuali) e forse alcuni disturbi del sonno¹ (specie quelli causati da sudorazioni notturne). Per diversi frequenti sintomi somatici o psichici, come dolori muscolo-scheletrici, rigidità articolare, lombalgie, ansia, diminuzione del tono dell'umore, disfunzioni sessuali non dipendenti da atrofia vaginale, mancano invece prove di un rapporto causa-effetto con le variazioni ormonali della menopausa, e per alcuni di questi sono plausibili spiegazioni di natura psicologica. Tutti questi problemi sono comunque meritevoli di attenzione e possono quindi richiedere un intervento medico, indipendentemente dalla loro causa o correlazione con la menopausa.

In base a questi dati, non va prospettato un beneficio diretto della TOS su tali sintomi o sulla qualità della vita, al di là di quanto atteso per la sola riduzione dei disturbi vasomotori ed eventualmente vaginali.

2. Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo?

La TOS va riservata alle donne con menopausa precoce, che va considerata un quadro patologico, e a quelle che lamentano sintomi vasomotori e disturbi del sonno percepiti come importanti e persistenti, mentre la secchezza vaginale e il dolore nei rapporti sessuali (dispareunia) non sono di per sé indicazione ad una TOS per via sistemica e dovrebbero essere trattati con preparati topici che risultano generalmente efficaci.

Il caso delle donne che, pur non avendo disturbi importanti hanno però un vissuto negativo della menopausa e perciò desiderano fare uso della TOS, non può essere oggetto di una raccomandazione generalizzabile, ma va valutato nel rapporto con il medico curante.

Le donne devono essere preliminarmente ben informate della transitorietà (salvo la secchezza vaginale) e benignità dei sintomi, dei benefici e potenziali rischi della terapia ormonale, della frequente ricomparsa dei sintomi alla sospensione del trattamento e delle alternative terapeutiche non ormonali che potrebbero ridurre i disturbi, per permettere una decisione pienamente consapevole.

Alle donne devono essere fornite informazioni relative agli stili di vita opportuni e alle terapie non farmacologiche disponibili (vedi punto 3).

Non vi sono dati di letteratura circa la durata ottimale del trattamento per il controllo dei sintomi. Si raccomanda di attenersi alle linee guida, che suggeriscono tempi di utilizzo più brevi possibili (pur senza quantificarli) e dosi minime efficaci.

Il trattamento ormonale della menopausa precoce (<45 anni) non è stato valutato con studi randomizzati per quanto attiene gli effetti a lungo termine e il rapporto beneficio-rischio, tuttavia c'è consenso sull'indicazione, sebbene neppure in questo caso sia chiaramente definita la durata.

In generale, la prevalenza e l'intensità dei sintomi vasomotori variano in base ai criteri di definizione, alle etnie e alla classe sociale². L'effetto sintomatico della TOS sui principali sintomi climaterici (vampate con sudorazioni, secchezza vaginale, peraltro efficacemente curabile con estrogeni topici) è ben documentato^{3 4}. I benefici sulla qualità del sonno lo sono meno, ma è probabile un'influenza positiva nelle donne con sintomi vasomotori notturni intensi. In assenza di controindicazioni (principalmente rischio cardiovascolare o trombotico, rischio elevato o sospetto di carcinoma mammario, sanguinamento vaginale, epatopatie) c'è un ampio accordo sull'indicazione alla TOS in presenza di gravi o comunque non tollerati disturbi vasomotori, per il più breve tempo possibile e alle dosi minime efficaci.

La durata del trattamento ormonale va stabilita individualmente, rivalutando periodicamente i disturbi e la disponibilità della donna, perché non vi sono studi clinici che forniscano indicazioni temporali definite. Vanno comunque ricordati:

- la variabile intensità e la transitorietà dei sintomi (salvo quelli vaginali) nella maggior parte delle donne, che si risolvono in pochi mesi nel 30-50% delle donne e in 4-5 anni nell'85-90%⁵;
- l'alta risposta al placebo (probabilmente correlata in parte anche alla transitorietà dei disturbi): si ha una riduzione fino al 50% dei sintomi vasomotori con placebo, contro l'80-95% con gli estrogeni in diverse dosi e modalità di somministrazione⁶;
- il notevole tasso di recidiva (fino al 50%⁷) alla sospensione della terapia o anche di insorgenza ex-novo di sintomi non presenti all'inizio⁸, per cui la necessità di affrontare i sintomi viene spesso solo rimandata;
- gli effetti avversi della TOS combinata (tensione mammaria e perdite vaginali, con conseguente notevole incremento di manovre diagnostiche e isterectomie⁹).

Circa la metà delle donne in perimenopausa si rivolge tuttavia al medico per disturbi diversi da quelli vasomotori (specie disturbi vaginali, insonnia e sintomi urinari, questi ultimi non trattabili con la TOS)¹⁰.

Per quanto attiene i disturbi urinari di origine vescicale, una revisione Cochrane di 28 trial clinici (complessivamente su meno di 3.000 donne), antecedente ai risultati del WHI¹¹, suggeriva l'utilità della TOS nell'incontinenza (più nella urge incontinenza che in quella da sforzo)¹². Lo studio WHI ha invece rilevato che estrogeni da soli o combinati a progestinici non prevengono l'incontinenza urinaria (nessuna delle due forme, né quelle miste) e la aggravano se è presente, nell'arco di un anno¹³. Questo accade in misura maggiore per l'incontinenza da sforzo o con l'uso di estrogeni da soli. I dati pubblicati non permettono una analisi differenziata per fasce di età, tuttavia non vi sono motivi plausibili per ipotizzare un diverso effetto in base all'età delle donne.

La TOS, sulla base degli studi attualmente disponibili, non è consigliabile a scopo preventivo per uno sfavorevole rapporto fra benefici e rischi in quanto:

- comporta un rischio specifico di tumore alla mammella correlato alla durata e probabilmente al tipo di trattamento estroprogestinico utilizzato;
- in ambito cardiovascolare non vi sono prove di efficacia preventiva derivanti da studi randomizzati riguardo l'infarto, mentre è provata una aumentata incidenza di ictus e di episodi tromboembolici venosi, indipendentemente dall'età;
- per quanto riguarda le fratture osteoporotiche, non è di norma consigliabile un trattamento preventivo anticipato anche di decenni rispetto all'età in cui le fratture diventano più frequenti;
- in ambito neurologico non vi sono prove di efficacia preventiva rispetto alle demenze e ai deterioramenti cognitivi.

Per quanto riguarda la scelta delle associazioni di trattamento si può tenere conto dei dati relativi alla minore incidenza di tumore al seno con progestinici naturali.

Carcinoma mammario

Sul rapporto tra cure ormonali e carcinoma mammario sono disponibili molti dati epidemiologici e studi clinici, da cui emergono complessivamente¹⁴:

- un aumento del rischio con la durata dell'assunzione di estroprogestinici, misurabile fin dal primo anno e statisticamente significativo dopo 5 anni, e che sembra tornare al rischio della popolazione generale 5 anni dopo la sospensione;
- minori rischi nel trattamento con soli estrogeni rispetto al trattamento combinato;
- un rischio ridotto nelle donne trattate con progesterone micronizzato rispetto alle donne in cura con progestinici sintetici¹⁵;
- un rischio maggiore negli studi osservazionali rispetto a quelli randomizzati (sia con l'uso di soli estrogeni sia con terapia combinata);
- dati non conclusivi sugli effetti del tipo di estrogeno e progestinico usati e delle modalità di somministrazione combinata o sequenziale.

Gli studi randomizzati hanno follow up più brevi e sono analizzati secondo l'intenzione a trattare: due fattori che tendono a ridurre la rilevanza degli effetti del trattamento. Negli studi WHI, e nei limiti della loro durata, non è emersa una differenza di mortalità per carcinoma mammario, che richiede tuttavia un follow up molto più lungo per essere eventualmente rilevata.

Va inoltre segnalato che:

- nel braccio in trattamento estroprogestinico del WHI, l'eccesso di neoplasie mammarie è emerso già nei primi 5 anni¹⁶, contrariamente a quanto si rileva negli studi osservazionali;
- sulla mancata correlazione tra TOS combinata e rischio di carcinoma mammario per trattamenti di breve durata sono stati espressi consistenti dubbi metodologici¹⁷, legati all'ovvia esclusione dagli studi delle donne con carcinoma mammario già diagnosticato. Quelle precedentemente esposte a TOS, e che avevano sviluppato la patologia a breve distanza dall'inizio del trattamento, avevano infatti meno probabilità di essere incluse, determinando un bias sistematico;
- dopo la pubblicazione dello studio WHI c'è stata una riduzione delle terapie ormonali a cui ha fatto rapidamente seguito negli U.S.A. (solo nelle donne di età superiore a 50 anni) una riduzione del 6,7% di incidenza di tumori mammari¹⁸. Analoga flessione è stata rilevata in Canada¹⁹, Francia²⁰ e in Germania²¹ e Australia²². Queste osservazioni non dimostrano una relazione di causa-effetto tra i due fenomeni, tuttavia allo stato attuale mancano del tutto spiegazioni alternative²³.

In queste condizioni, l'assenza di rischio mammario con una terapia ormonale sostitutiva estroprogestinica per un periodo inferiore a 5 anni è tutt'altro che sicura. Nel rischio mammario vanno inoltre considerati i limiti di sensibilità e specificità della mammografia nelle donne in TOS estroprogestinica. Specialmente nelle donne di età più giovane, l'aumentata densità del tessuto mammario rende meno visibili i tumori mammari eventualmente insorgenti, per cui la diagnosi può essere più tardiva ed in stadio più avanzato^{16 24}, con prognosi peggiore. Si rileva inoltre un notevole aumento di interventi diagnostici invasivi e di falsi positivi mammografici, da includere tra gli effetti avversi della TOS.

Riduzione dei tumori del colon

Nel WHI (solo nel braccio in terapia combinata) è stata rilevata una riduzione di incidenza dei tumori del colon²⁵ (circa 6 casi in meno per 10.000 donne/anno), in accordo con alcuni studi osservazionali. Alla ridotta incidenza non ha corrisposto però una riduzione di mortalità nelle donne in TOS, ma anzi una prognosi più grave per la maggiore frequenza di tumori in stadio più avanzato sin dal momento della diagnosi. Si suppone che il sintomo cardine dei tumori del colon (il sanguinamento rettale) possa nelle donne in TOS venire facilmente misconosciuto come sanguinamento vaginale²⁵.

La riduzione dei tumori del colon non può costituire evidentemente una indicazione alla TOS, sebbene possa in teoria entrare nella valutazione complessiva del rapporto beneficio-rischio. Limitandosi alle donne di età inferiore a 60 anni, il

beneficio è da considerarsi pressoché inesistente perché in questa fascia di età l'incidenza dei tumori del colon è molto bassa nelle donne a rischio normale, mentre in quelle a rischio più alto (specie per familiarità) è fortemente raccomandato lo screening endoscopico per la diagnosi precoce.

Rischio cardiovascolare e ictus

L'ipotesi che gli effetti della TOS cambino in funzione dell'età della donna (*timing hypothesis*)²⁶ è emersa dal confronto tra i risultati apparentemente favorevoli di numerosi studi osservazionali e quelli negativi dei trial clinici randomizzati. Secondo la *timing hypothesis*, gli estrogeni potrebbero avere un effetto preventivo sulla formazione di placche aterosclerotiche, ma un effetto dannoso quando si sono formate.

Non vanno dimenticati i bias di selezione degli studi osservazionali, evidenziati in una ampia metaanalisi (che non includeva lo studio WHI) nella quale i presunti benefici della TOS sul rischio cardiovascolare furono smentiti²⁷.

I risultati negativi sul rischio cardiovascolare dello studio WHI del 2002 non mostravano interazioni con l'età della donna: si rileva un incremento di incidenza di cardiopatia ischemica, specie nel primo anno dopo l'inizio della terapia, e il risultato appare più accentuato (pur con le dovute cautele) con l'analisi secondo il trattamento effettivamente seguito (cioè non in base alla "*intention to treat*"). Anche nel braccio delle isterectomizzate, in terapia solo estrogenica, non risulta alcuna protezione dalla cardiopatia ischemica e rimane un eccesso di ictus. Il trend più favorevole nelle donne di 50-59 anni non è statisticamente significativo²⁸. L'analisi degli eventi per sottogruppi di età nel WHI è stata pubblicata l'anno successivo²⁹ e mostra lo stesso risultato negativo analizzando i dati in base all'età o agli anni trascorsi dall'inizio della menopausa, confermando la mancanza di interazione con l'età della donna. Il trend per fasce di età (50-59, 60-69, 70-79 anni) non supporta quindi nel WHI una protezione né un minor rischio della TOS nelle donne più giovani.

Successivamente sono state effettuate altre analisi degli stessi dati, con metodologie statistiche finalizzate ad aumentare la potenza dello studio rispetto all'obiettivo di verificare la consistenza della *timing hypothesis*³⁰. Gli autori sottolineano che si tratta di analisi non precedentemente pianificate, quindi *con una intenzione esclusivamente speculativa* per esplorare la consistenza della *timing hypothesis*: i dati dei due bracci del WHI sono stati combinati insieme, e i risultati non sono perciò estrapolabili alla realtà clinica, in cui si farà necessariamente una terapia estroprogestinica nelle donne non isterectomizzate. Sebbene in questo modo il trend più favorevole relativo al rischio di cardiopatia ischemica e di mortalità totale risulti più evidente di quanto non avvenuto nei due singoli bracci del WHI, rimane comunque non statisticamente significativo.

Neppure l'andamento del rischio di ictus (che inizia ad aumentare dopo solo un anno e mezzo dall'inizio della terapia estroprogestinica) risulta coerente con la *timing hypothesis*, né considerando l'età inferiore a 60 anni, né il tempo intercorso dall'inizio della menopausa³¹. Combinando i dati dei due bracci del WHI, il rischio di ictus nelle donne sotto a 60 anni o a meno di 10 anni dall'inizio della menopausa non risulta infatti minore.

Più recentemente, il WHI-CACS³² ha rilevato la riduzione delle calcificazioni coronariche (un indicatore di aterosclerosi) in un sottogruppo di donne partecipanti al WHI (braccio isterectomizzate, in soli estrogeni). Lo studio, limitato alle sole donne di 50-59 anni, ha rilevato una netta riduzione delle calcificazioni coronariche nelle donne trattate con estrogeni rispetto al placebo. Si tratta di un end-point surrogato e non è noto quanto a lungo persista l'effetto, né se questo comporti una reale riduzione di eventi cardiovascolari nella fascia di età in cui la cardiopatia ischemica aumenta di incidenza (nei 7 anni di trattamento non è stata osservata alcuna variazione). Il valore predittivo delle calcificazioni coronariche nei soggetti a basso rischio (come le donne di 50-60 anni candidate alla TOS) è scarso^{33 34} e gli stessi autori dello studio WHI-CACS ribadiscono che il trial non supporta la terapia estrogenica per la prevenzione cardiovascolare.

In conclusione, la *timing hypothesis* rimane una interessante ipotesi, finora non supportata in termini di *end-point* clinici dagli studi randomizzati, che non mostrano né una significativa riduzione di eventi cardiovascolari nelle donne trattate entro i 60 anni, né una significativa interazione dell'effetto degli estrogeni con l'età³⁵. In tutti gli studi effettuati nel tentativo di documentare la *timing hypothesis* sui dati del WHI, gli autori hanno sempre esplicitamente ribadito la validità dell'indicazione alla TOS (con o senza progestinico) per il solo trattamento sintomatico a breve termine nelle donne con sintomi mal tollerati^{32 36}, in attesa di altri studi.

Va ricordato che le donne in perimenopausa senza fattori di rischio cardiovascolare e senza manifestazioni aterosclerotiche hanno un rischio cardiovascolare assoluto molto basso, e quindi non sarebbe comunque utile un trattamento farmacologico per ridurlo ulteriormente. Nessuna delle maggiori linee guida sulla TOS, né di quelle realizzate in ambito cardiovascolare, suggerisce la TOS a scopo preventivo cardiovascolare^{7 37 38 39}.

Tromboembolismo venoso

Nello studio WHI, la TOS con estrogeni coniugati per via orale e progestinici aumenta il rischio di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare⁴⁰ (circa 12 eventi in più ogni 10.000 anni/donna) in tutte le fasce di età, inclusa quella di 50-59 anni, mentre con la sola terapia estrogenica si rileva solo una tendenza (2 eventi in più per 10.000 anni/donna) che non raggiunge la significatività statistica. Il rischio aumenta subito dopo l'inizio della terapia e si normalizza alla sospensione del trattamento; aumenta con l'età e il sovrappeso, ma non vi sono correlazioni con altri fattori di rischio cardiovascolare che consentano di individuare, ed escludere quindi dal trattamento, donne a maggiore

rischio. A parte l'aumento di incidenza nelle poche donne con fattore V Leiden, la gran parte dei casi si verifica in assenza di diatesi trombofiliche documentabili. Uno screening di condizioni di trombofilia è quindi del tutto inutile se non vi sono precedenti anamnestici di TVP, che peraltro controindicherebbero di per sé la terapia. Il rischio nelle donne più giovani, relativamente modesto in termini assoluti, con l'assunzione di estroprogestinici è circa raddoppiato sulla base di analisi con l'intenzione di trattare, ed è certamente maggiore in caso di maggiore aderenza alla terapia.

Per quanto attiene le diverse formulazioni estroprogestiniche e le diverse modalità di assunzione, una recente metaanalisi ha rilevato che il rischio è significativamente minore con l'uso di estrogeni per via transdermica rispetto alla via orale⁴¹. Anche se i dati sugli estrogeni transdermici derivano solo da studi osservazionali, essi hanno una plausibilità biologica in quanto l'azione protrombotica degli estrogeni si determina prevalentemente con meccanismi epatomeciati, praticamente assenti con la somministrazione non orale. Questa metaanalisi non ha invece rilevato differenze tra l'uso di soli estrogeni e quello di estroprogestinici, a differenza di quanto emerge dal WHI.

Uno studio osservazionale ha riscontrato come tra le diverse classi di progestinici, il rischio maggiore (RR 4,0; CI95% 1,85-9,06) sia legato all'impiego di derivati del nor-pregnano (nor-etisterone, norgestrel, etc.) mentre per il progesterone micronizzato ed i derivati del pregnano (MAP, medrogestone, ciproterone acetato deidroprogesterone etc.) il rischio non sarebbe aumentato⁴².

Fratture ossee

La TOS, con estrogeni da soli o estroprogestinici, determina un incremento della densità minerale ossea vertebrale e all'anca, con una significativa riduzione delle fratture ossee. Nello studio WHI si è avuta una diminuzione del 24% delle fratture totali (-34% delle fratture dell'anca, pari a circa 1 caso in meno ogni anno su 2.000 donne, -29% dell'avambraccio, -35% vertebrali sintomatiche⁴³). La maggior parte delle donne del WHI non aveva osteoporosi. La riduzione del rischio assoluto è risultata pari al 2,5% (NNT = 40 a 5,6 anni) per una frattura qualsiasi, in una popolazione di età media 63 anni. Ciononostante, il rapporto beneficio-rischio della TOS non è vantaggioso secondo gli autori del WHI, neppure nelle donne ad alto rischio di frattura. La stessa conclusione è stata riportata anche relativamente al braccio delle donne isterectomizzate⁴⁴.

L'incremento della densità minerale ossea è ben documentato con la terapia estrogenica, ma non progredisce ulteriormente dopo 2-3 anni di terapia, anche se non sempre c'è una perdita accelerata dopo la sospensione⁴⁵. Sulla durata dell'effetto protettivo della TOS sulle fratture dopo la sospensione vi sono dati contrastanti. Mentre un piccolo studio su 347 donne suggerisce l'ipotesi di un effetto prolungato nel tempo⁴⁶, nel Million Women Study il beneficio degli estrogeni cessava rapidamente alla sospensione, e già dopo un anno l'incidenza delle fratture non permetteva più di distinguere le donne precedentemente trattate dalle altre⁴⁷.

Considerato che il rischio di fratture vertebrali e dell'anca aumenta con l'età e diviene importante ben oltre i 65-70 anni, il vantaggio della TOS sulle fratture ossee più gravi (femorali e vertebrali) in età tra 50 e 60 anni è da considerarsi in termini assoluti molto modesto. Dato che le fratture osteoporotiche sono un problema rilevante nelle donne più anziane, l'ipotesi di prevenirle con interventi farmacologici come la TOS iniziata con 15-20 anni di anticipo, e interrotta 10-15 anni prima dell'età in cui il rischio diviene sostanziale, non sembra sostenibile nelle donne a rischio normale. Per i casi a rischio particolarmente elevato, come ad esempio in prevenzione secondaria, c'è ampia disponibilità di altri farmaci efficaci. La raccomandazione in favore della TOS resta nel ristretto gruppo delle donne a rischio assoluto molto elevato di fratture (prevenzione secondaria, osteoporosi secondarie), ma che abbiano controindicazioni agli altri farmaci efficaci.

Demenza e deterioramento cognitivo minore

Gli effetti neurologici degli estrogeni sull'umore, la depressione, le funzioni cognitive e le patologie degenerative quali il Parkinson e l'Alzheimer sono oggetto di molta ricerca di base. E' stata formulata anche una *timing hypothesis* neurologica, secondo cui vi sarebbero possibili benefici della TOS iniziata precocemente⁴⁸, ma finora non è stata identificata una chiara finestra terapeutica, né vi sono criteri predittivi per la selezione di donne a maggiore rischio di queste patologie. Lo studio WHI-MS, in donne oltre i 65 anni, ha rilevato che la TOS estroprogestinica aumenta il rischio di demenza (23 casi per 10.000 donne/anno in più), non previene il declino cognitivo minore⁴⁹ e non migliora le funzioni cognitive globali⁵⁰. Non vi sono invece studi randomizzati su queste patologie circa l'influenza a distanza di tempo della TOS in donne di età inferiore. Uno studio di coorte condotto nello Utah su donne di età media 73 anni e durato 3 anni, con dati retrospettivi sulla TOS, ha rilevato una riduzione di casi di demenza in quelle che erano state trattate anni addietro⁵¹. Anche uno studio caso-controllo (in cui sono stati però inclusi i contraccettivi usati dopo i 35 anni di età) suggerisce questa ipotesi per i molto più rari casi di demenza precoce⁵². Per converso, l'ampio studio di Framingham non ha rilevato effetti protettivi⁵³. Va ricordato che negli studi non randomizzati non è possibile escludere variabili confondenti (ad esempio l'healthy user bias o – in particolare – la capacità di ricordare l'uso passato di estrogeni da parte delle donne che sviluppano demenza entro pochi anni⁵⁴).

In conclusione, anche per demenze e deterioramento cognitivo minore, non vi sono prove di un effetto preventivo della TOS.

3. Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggiore informazione?

È opportuno che le donne siano informate sulla temporaneità e benignità dei sintomi, sulla possibilità sia di trattarli con la TOS, sia di affrontarli con alternative non farmacologiche.

La menopausa va colta come occasione per proporre cambiamenti salutari e non medicalizzanti dello stile di vita, che comportano benefici al di là degli effetti sui sintomi della menopausa. In particolare, vanno raccomandati:

- l'attività fisica, che riduce il rischio di osteoporosi, il rischio cardiovascolare, il peso, l'incontinenza urinaria, i sintomi vasomotori;
- una dieta appropriata, che riduce il rischio di osteoporosi, il rischio cardiovascolare, il peso e i sintomi vasomotori.

La scelta di trattamenti non farmacologici deve essere sostenuta da programmi di formazione e counselling adeguati.

Dieta in menopausa

Si deve tener conto che:

- in menopausa la domanda di energia e di specifici nutrienti - a seguito delle modificazioni ormonali caratteristiche di questo periodo - cambia sensibilmente, tanto che, non di rado, si rende necessario ridurre il consumo di alcuni alimenti (in particolare di quelli più ricchi di grassi e di calorie);
- vi sono indicazioni che gli estrogeni vegetali contenuti nella soia, nei suoi derivati e in molti altri vegetali possano contribuire a ridurre i disturbi della menopausa⁵⁵, e in alcune popolazioni orientali i disturbi vasomotori sembrano essere molto più rari;
- opportune correzioni delle abitudini alimentari possono produrre effetti benefici nei confronti di alcune patologie che, nell'età climaterica, si fanno più frequenti: malattia coronarica^{56 57 58}, tumori (in particolare carcinoma mammario e del colon)⁵⁹ osteoporosi^{60 61 62}.

Diversi altri prodotti erboristici propagandati per i disturbi della menopausa (Cimifuga, trifoglio rosso, Dong quai o erba cinese, olio di Enotera) sono stati studiati con risultati quasi sempre nulli⁶³. La *Cimifuga racemosa* sembra poter ridurre le vampate, ma nessuno studio clinico ne ha valutato l'efficacia per più di 6 mesi e non è nota la sua sicurezza a lungo termine⁶⁴.

Attività fisica in menopausa

L'effetto più frequentemente studiato è nella riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare^{65 66}, ma positivi effetti dell'esercizio fisico (ancorché su end-points surrogati) si sono dimostrati nelle donne in postmenopausa per la prevenzione ed il trattamento dell'ipertensione^{67 68}, delle dislipidemie⁶⁹, sul sistema muscolo-scheletrico⁷⁰, sull'umore e sulla qualità di vita^{71 72} (inclusa la qualità del sonno). L'attività fisica riduce i livelli estrogenici, aumentando quelli della SHBG (Sex Hormon-Binding Globulin)^{73 74} e conseguentemente riduce i sintomi climaterici vasomotori. Particolarmente positiva è da ritenersi l'interazione tra dieta ed esercizio fisico⁷⁵. La revisione di World Cancer Research Found⁷⁶ suggerisce inoltre la protezione dell'attività fisica nei riguardi del rischio di tumore della mammella⁷⁷ e del colon^{78 79}.

La protezione e i benefici sono presenti anche per una attività fisica moderata⁸⁰: il suggerimento derivato dalla letteratura è quello di 30 minuti di attività, ad esempio il cammino, per 5 giorni la settimana o più.

4. Per quali quesiti è utile maggiore ricerca?

La Giuria ritiene che esistano numerose aree di incertezza che potrebbero essere oggetto di studi clinici randomizzati. Tuttavia, nell'ipotizzare tali studi, si debbono tenere in considerazione la fattibilità (risorse, dimensioni del campione) e la rilevanza pratica delle eventuali nuove conoscenze, anche sulla base di valutazioni di eticità in generale della ricerca clinica.

L'area di maggiore rilevanza rispetto ai bisogni informativi e terapeutici delle donne è quella relativa alla valutazione di trattamenti potenzialmente efficaci sui sintomi della menopausa o in generale per migliorare la qualità della vita. Studi di questo genere sono eseguibili con minore impegno di risorse,

richiedono ridotti numeri di donne da reclutare, e possono produrre conoscenze di utilità pratica per molte donne in tempi brevi.

Sono necessari strumenti di analisi più specifici, che riducano i limiti di quelli sino ad ora utilizzati in quanto l'attuale contraddittorietà dei dati disponibili (e quindi la loro debolezza) è legata almeno in parte alle difficoltà connesse alla misura della qualità della vita. Sono auspicabili anche studi di valutazione economica sugli effetti della TOS e studi di epidemiologia descrittiva che includano anche comportamenti, stili di vita, farmaci e terapie alternative.

I risultati di trial clinici randomizzati di maggiore consistenza sono relativi agli estrogeni coniugati, prodotti di uso limitato in Italia ed in Europa, e provengono da popolazioni non rappresentative per età e caratteristiche fisiche delle donne nell'immediata postmenopausa alle quali la TOS è indirizzata: sarebbe utile un'ulteriore area di ricerca volta a stabilire i rischi legati alle formulazioni terapeutiche di uso corrente nelle nostre realtà e nelle donne per le quali vengono correntemente utilizzate. Quest'area di indagine risulterebbe sicuramente di maggiore impegno ma risponderebbe a quesiti soprattutto di sicurezza (TVP, neoplasia mammaria) che attualmente non hanno risposte da trial clinici randomizzati.

5. Quali bisogni informativi hanno le donne?

È richiesta una informazione scientificamente fondata e indipendente, sia per le donne sia per il personale sanitario:

- sul concetto di menopausa quale evento naturale della vita;
- sui sintomi attribuibili alla menopausa, sulla loro possibile durata, e modalità di controllo;
- sulle possibili terapie, farmacologiche e non, la loro efficacia e i loro rischi;
- sugli stili di vita più opportuni

Limitatamente alle donne nel periodo di transizione alla menopausa, è necessario informare della persistente possibilità di cicli ovulatori e quindi della minore affidabilità di metodi contraccettivi naturali.

La ricerca effettuata dal Gruppo di lavoro della Conferenza di consenso sull'informazione destinata alle donne ha esaminato 78 documenti pubblicati su Internet, di cui 24 pubblicati dal sistema sanitario pubblico e società scientifiche e 54 di provenienza privata (aziende farmaceutiche, associazioni di cittadini, case editrici)⁸¹. Un'altra analisi ha esaminato 225 articoli (su quotidiani, settimanali, mensili: femminili, di attualità, salute, testate per medici)⁸².

Dall'esame della documentazione destinata alla informazione alle donne, si evince che spesso il materiale informativo è prodotto in modo non professionale, graficamente poco elaborato e curato, specie nei documenti pubblicati in Internet. Tuttavia aspetti esteriori e funzionali (frequente aggiornamento, grafica curata, alta posizione nei motori di ricerca, velocità di download) non garantiscono l'attendibilità dell'informazione, mentre è stato segnalato in altri studi⁸³ che criteri di questo genere influiscono sulla valutazione dell'informazione sanitaria reperita in rete dagli utenti.

Nella metà dei casi tali informazioni sono legate alla presenza di sponsor o pubblicità, specie di prodotti erboristici. Spesso negli articoli non vengono citate fonti scientifiche. In un quinto dei casi esaminati l'informazione è affidata a un "esperto" (anche per le informazioni disponibili in rete, molti sembrano dare per scontato che la fonte sia costituita da professionisti collegati ad organizzazioni sanitarie⁸⁴, cosa che può favorire una indebita attribuzione di credibilità).

Diversi studi condotti all'estero confermano il crescente utilizzo di Internet per ottenere almeno una "seconda opinione" su questioni legate alla menopausa rispetto a quanto riferito dai medici^{85 86}. Questo rispecchia verosimilmente un bisogno presente anche nella realtà italiana, tuttavia il Gruppo di lavoro sull'informazione, che ha esaminato siti Web, opuscoli, libretti, e documenti divulgativi che trattano di menopausa e/o terapia ormonale sostitutiva, ha rilevato che solo un quinto di tali documenti è utile per fare scelte consapevoli, inoltre che c'è carenza di informazione prodotta dal sistema sanitario pubblico, da associazioni di cittadini e società scientifiche⁸¹. Di tutti gli articoli esaminati, secondo il Gruppo di lavoro, sono utili ad aumentare la consapevolezza delle scelte circa la metà degli articoli delle riviste di attualità e di specialistica, mentre questa percentuale scende di molto nel caso degli articoli dei settimanali femminili (un quarto) e di salute (un terzo). L'esame di tale documentazione evidenzia la necessità che il Servizio sanitario nazionale si faccia sempre più carico e in modo sempre più capillare e quanto più diretto di una informazione indipendente, sia diretta ai cittadini, che al personale sanitario tramite momenti di formazione professionale (ECM).

La donna deve poter esercitare un diritto di scelta consapevole, avendo avuto l'opportunità di ricorrere a fonti qualificate di informazioni, capaci di fornire tutte le risposte alle domande connesse alla menopausa, terapie, rischi, incertezze, ed eventuali possibili alternative terapeutiche.

6. Come si può interpretare criticamente l'informazione su questo tema? Quali rischi comporta una cattiva informazione rivolta al pubblico e ai medici? Come evitarli?

L'informazione sulla TOS ne ha inizialmente enfatizzato i vantaggi, ridimensionati successivamente dalla letteratura, che ne ha evidenziato i rischi. La qualità complessiva dell'informazione sulla menopausa, dalle fonti mediche e giornalistiche evidenzia carenze metodologiche, contraddittorietà e presenza di conflitti di interesse (economici, ma anche professionali). Attualmente è presente anche il rischio che una non corretta informazione privi della TOS quelle donne che presentano disturbi non tollerati e ne potrebbero quindi beneficiare con rischi relativamente modesti.

È richiesta la diffusione di una informazione scientificamente corretta sulle conoscenze disponibili, vantaggi, svantaggi, comprese le aree di incertezza, sulle alternative, farmacologiche e non, e sulla loro efficacia o meno.

L'informazione al pubblico non dovrebbe essere finalizzata a promuovere la TOS né a suscitare timori sproporzionati. Ogni decisione terapeutica deve essere infatti presa nell'ambito di un rapporto interpersonale tra la donna e il medico, perché deve tener conto delle specifiche condizioni della donna, delle sue preferenze e priorità.

L'informazione sulla TOS, prima dello studio WHI, era fortemente sbilanciata sulla valorizzazione dei presunti effetti preventivi, in primis cardiovascolari, senza tenere conto delle numerose obiezioni che sottolineavano il probabile bias di selezione degli studi non randomizzati^{87 88} e anche del minore rischio vascolare, rispetto a quello oncologico, della popolazione italiana^{89 90} al confronto con altri paesi, per cui il rapporto beneficio-rischio sarebbe stato in Italia sfavorevole anche ammettendo gli effetti benefici prospettati sul rischio cardiovascolare dagli studi osservazionali condotti altrove. Anche effetti non dimostrati, come il beneficio sulla qualità della vita (di difficile dimostrazione al di fuori di trial clinici randomizzati in doppio cieco) venivano proposti per promuovere il trattamento.

Dopo lo studio WHI, molti presunti effetti benefici della TOS sono stati ridimensionati, e sicuramente si è tornati, pur tra polemiche e pareri discordi, a raccomandazioni più rigorosamente basate sulle prove, lasciando le suggestioni di effetti favorevoli su varie patologie all'ambito della ricerca clinica e di base. Di conseguenza il ricorso alla TOS è drasticamente diminuito quasi ovunque, ma è lecito supporre che, per la contraddittorietà delle opinioni, possano averne evitato l'uso anche donne per le quali la TOS poteva essere un'opzione ragionevole a causa di sintomi non tollerati.

Dati di letteratura evidenziano una qualità tutt'ora molto variabile delle informazioni sulla salute presenti in Internet⁹¹ e questo vale anche per l'informazione sulla menopausa, spesso di qualità scadente e gravata da conflitti di interesse⁹². In Italia, negli articoli rivolti al pubblico generale, il tema dei conflitti di interesse è esplicitato in una piccola minoranza di casi, sebbene l'opinione degli esperti, che danno una propria opinione sulla menopausa e raccomandazioni pratiche, sia la fonte di riferimento largamente privilegiata (due terzi degli articoli). Solo sulla stampa specialistica si punta maggiormente sulle prove e sulle pubblicazioni scientifiche⁸².

Anche sul materiale specificamente prodotto per le donne - siti web, opuscoli e libretti di varie fonti pubbliche e private - esaminati dal Gruppo di lavoro sull'informazione alla donna⁸¹, mancano nella maggior parte dei casi informazioni sulla presenza o meno di sponsor, e in molti casi (da un terzo alla metà) non sono citate le fonti originali delle informazioni fornite, il che è indice di scarsa trasparenza e non permette di valutare l'attendibilità di quanto dichiarato.

Nel merito, la menopausa viene descritta come una fase normale della vita in meno della metà dei documenti esaminati e in un terzo i disturbi vengono presentati come una malattia, o possono tendere a suscitare dubbi sul proprio stato di salute. L'esame degli articoli pubblicati su diverse testate di informazione ha evidenziato come spesso le immagini che corredano gli articoli sono di donne molto più giovani, di quelle a cui si riferisce l'argomento dell'articolo.

La TOS viene proposta principalmente per la cura dei sintomi, ma anche per il miglioramento della qualità della vita e del tono dell'umore, su cui gli effetti della TOS (se non correlati al miglioramento dei sintomi) non sono invece provati. Sempre nei documenti rivolti esplicitamente alle donne, la TOS viene proposta a scopo preventivo in tre quarti dei documenti farmaceutica/specialisti e in circa la metà di quelli del sistema sanitario pubblico e delle società scientifiche. L'indicazione più frequente per cui viene proposta è la prevenzione delle fratture ossee, ma nella metà dei documenti (peraltro molto spesso non databili) prodotti da società scientifiche e case editrici, la TOS viene proposta persino per prevenire eventi cardiovascolari, contrariamente a quanto affermato oggi in tutte le linee guida.

I rischi della TOS (i più riportati riguardano i tumori femminili) sono trattati dalla maggior parte (60-80% circa) dei documenti prodotti da tutte le categorie (società scientifiche, sistema sanitario pubblico, case editrici, associazioni di cittadini) ma da meno della metà delle pubblicazioni classificate nella categoria farmaceutica/specialisti⁸².

Poiché molte delle migliori fonti di informazione, soprattutto in rete, sono in lingua inglese, una migliore qualità dell'informazione distribuita implica e va di pari passo con una crescita qualitativa e quantitativa in generale del giornalismo scientifico in Italia. Sono auspicabili:

- l'aumento e la formazione di giornalisti specializzati in ambito scientifico medico;
- una migliore capacità dei giornalisti scientifici di esercitare un ruolo critico attivo, anche quando viene data la parola agli esperti;
- l'abitudine a dichiarare i conflitti di interesse, come segno di trasparenza e non per squalificare la fonte;
- l'attenzione ad evitare l'informazione sbilanciata in senso propagandistico;
- una maggiore disponibilità di informazione istituzionale, adeguatamente referenziata e facilmente reperibile, che potrebbe fornire al pubblico un riferimento con cui confrontare le altre fonti.

Analogamente a quanto è oramai assodato in ambito professionale, anche il pubblico dovrebbe essere più consapevole dell'importanza di selezionare l'informazione reperibile su Internet con criteri adeguati ad assicurarne qualità e indipendenza.

* * *

Milano, 25 giugno 2008

Per la Giuria:

Il Presidente

Angelo Benessia

(*) La giuria è composta da: *Angelo Benessia* (Presidente), avvocato, Torino; *Luisella Battaglia*, Comitato Nazionale Bioetica, Genova; *Cesare Cislighi*, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma; *Maria Corongiu*, Federazione Italiana Medici di Famiglia-Lazio, Roma; *Monica Daghio*, Laboratorio Cittadino Competente, Sistema Comunicazione e Marketing sociale, AUSL Modena; *Nicola Magrini*, CeVEAS Centro Valutazione Efficacia Assistenza Sanitaria, Modena; *Mariapiera Mano*, Dipartimento Scienze Biomediche Università degli Studi, Torino; *Daniela Minerva*, L'Espresso, Roma; *Rossella Miracapillo*, Movimento Consumatori, Osservatorio Farmaci e Salute, Roma; *Manuela Molinari*, Consultori Familiari ASL Provincia di Mantova, Mantova; *Rossella Panarese*, Radio 3 Scienza, Roma; *Amedeo Santosuosso*, Corte di Appello, Milano; *Sara Stefania Tabbone*, AIDM Associazione Italiana Donne Medico, Treviso; *Massimo Tombesi*, CSeRMEG Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, Macerata.

Comitato Promotore: Progetto PartecipaSalute (Istituto Mario Negri, Centro Cochrane Italiano, Agenzia Zadig) e Sistema Nazionale Linee Guida (Istituto Superiore Sanità). Per maggiori informazioni costa@marionegri.it

Referenze

- ¹ NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. *Ann Intern Med.* 2005;142:1003-13.
- 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;52:345-56.
- ³ MacLennan AH, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD002978.
- ⁴ Suckling JA, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001500.
- ⁵ Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci.* 1990;592:52-86, 123-33.
- ⁶ Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA.* 2004;291:1610-20.
- ⁷ Estrogen and progestogen use in peri-and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2007;14:168-82.
- ⁸ Ockene JK, et al. Symptom Experience After Discontinuing Use of Estrogen Plus Progestin. *JAMA.* 2005;294:183-93.
- ⁹ The Women's Health Initiative Investigators. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003;290:1739-48.
- ¹⁰ Connelly M, et al. Patient-identified needs for hormone replacement therapy counseling: a qualitative study. *Ann Intern Med.* 1999;131:265-8.
- ¹¹ Writing Group for the WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-33.

- ¹² Moehrer B, et al. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD001405.
- ¹³ Hendrix SL, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293:935-48.
- ¹⁴ Collins JA, et al. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Human Reproduction Update*. 2005;11:545-60.
- ¹⁵ Fournier A, et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107: 103-11.
- ¹⁶ Chlebowski RT, et al; for the WHI Investigators. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3243-53.
- ¹⁷ Berrino F. Prevenzione in menopausa: punto e a capo. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2002;26(6):269-72.
- ¹⁸ Ravdin P, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356:1670-4.
- ¹⁹ Public Health Agency of Canada. Cancer surveillance on-line. http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index_e.html (Accesso 4/2/2008).
- ²⁰ Allemand H, et al. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France : un phénomène paradoxal. *Bull Cancer*. 2008;95 (1):11-5.
- ²¹ Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(3):427-30.
- ²² Kanfell K, et al. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust*. 2008;188:641-4.
- ²³ Ravdin PM, et al. A Decline in Breast-Cancer Incidence: Authors reply (Correspondence). *N Engl J Med*. 2007;357:513.
- ²⁴ Rowan T, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Detection by Means of Mammography and Breast Biopsy. *Arch Intern Med*. 2008;168:370-7.
- ²⁵ The Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2004;350:991-1004.
- ²⁶ Grodstein F, et al. Understanding the Divergent Data on Postmenopausal Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2003;348:645-50.
- ²⁷ Humphrey LL, et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*. 2002;137:273-84.
- ²⁸ Hsia J, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-65.
- ²⁹ Manson JE. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34.
- ³⁰ Rossouw JE, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
- ³¹ Wassertheil-Smoller S, et al. for The WHI Investigators. Effects of Estrogen plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative: a randomised Trial. *JAMA*. 2003;289:2673-84.
- ³² Manson JE, et al. for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med*. 2007;356:2591-602.
- ³³ Greenland P, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-5.
- ³⁴ ACC/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:378-402.
- ³⁵ Barrett-Connor E. Hormones and Heart Disease in Women: The Timing Hypothesis. *Am J Epidemiol*. 2007;166:506-10.
- ³⁶ Manson J, et al. WHI-CACS Authors Reply (Correspondence). *N Engl J Med*. 2007;357:1254.
- ³⁷ Institute for Clinical Systems Improvement. Menopause and Hormone Therapy (HT): Collaborative Decision-Making and Management (2006). <http://www.icsi.org/> (Accesso 26/6/2008)
- ³⁸ U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Replacement Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women (2005). <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfpmho.htm> (Accesso 26/6/2008)
- ³⁹ Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update. <http://www.sogc.org/guidelines/public/171E-CONS-February2006.pdf> (Accesso 26/6/2008)
- ⁴⁰ Cushman Met al; for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80.
- ⁴¹ Canonico M, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:1227-31.
- ⁴² Canonico M, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115:840-5.
- ⁴³ The Women's Health Initiative Investigators. Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. *JAMA*. 2003;290:1729-38.
- ⁴⁴ Jackson RD, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21:817-28.

- 45 Greendale GA, et al, for the PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:665-72.
- 46 Bagger YZ, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone.* 2004;34:728-35.
- 47 Banks E, et al. for the Million Women Study Collaborators. Fracture Incidence in Relation to the Pattern of Use of Hormone Therapy in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2004;291:2212-20.
- 48 Morrison JH, et al. Estrogen, Menopause, and the Aging Brain: How Basic Neuroscience Can Inform Hormone Therapy in Women. *The Journal of Neuroscience.* 2006;26:10332-48.
- 49 The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2003;289:2651-62.
- 50 The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2003;289:2663-72.
- 51 Zandi PP, et al; for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone Replacement Therapy and Incidence of Alzheimer Disease in Older Women. The Cache County Study. *JAMA.* 2002;288:2123-9.
- 52 Henderson VW, et al; for the MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:103-5.
- 53 Seshadri S, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58:435-40.
- 54 Petitti DB, et al. Prevalence of dementia in users of hormone replacement therapy as defined by prescription data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:M532-M538.
- 55 Lethaby AE, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4).
- 56 Mosca L, et al. for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *JACC.* 2007;49:1230-50.
- 57 Anderson JW et al. Meta-analysis of the effect of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med.* 1995;333:276-82.
- 58 Church TS, et al. Effects of Different Doses of Physical Activity on Cardiorespiratory Fitness Among Sedentary, Overweight or Obese Postmenopausal Women With Elevated Blood Pressure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2007;297:2081-91.
- 59 Vainio H, Bianchini F. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Handbooks of cancer prevention. Vol 6, 2002.
- 60 Feskanich D, et al. dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health.* 1997;87:992-7.
- 61 Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol.* 1994;139:493-503.
- 62 Huang Z, et al. Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am J Epidemiol.* 1996;144:124-34.
- 63 Pinato S, Luppino MR. Fitoestrogeni e menopausa. *Dialogo sui farmaci.* 2003;n°3:173-5.
- 64 Kronenberg F, Fugh-Berrnan A. Complementary and Alternative Medicine for Menopausal Symptoms: A Review of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 805-13.
- 65 Church TS, et al. European cardiovascular disease statistics 2008, European Heart Network.
- 66 U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Your Heart. NIH Publication No. 06-5714, June 2006.
- 67 Skinner JS, et al. Effects of Different Doses of Physical Activity on Cardiorespiratory Fitness Among Sedentary, Overweight or Obese Postmenopausal Women With Elevated Blood Pressure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2007;297:2081-91.
- 68 Seals DR, et al. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 1997;80:49-55.
- 69 Stefanick ML, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998;339:12-20.
- 70 Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998;77:76-87.
- 71 Sutton GL. Quality of life in obese postmenopausal women. *Menopause Int.* 2008;14:26-32.
- 72 Pines A, Berry EM. Exercise in the menopause – an update. *Climacteric.* 2007;10(Suppl 2):42-6.
- 73 McTiernan A et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver.Spring).* 2006;14:1662-77.
- 74 Tworoger SS, et al. Physical activity and inactivity in relation to sex hormone, prolactin, and insulin-like growth factor concentrations in premenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2007;18:743-52.
- 75 Thompson JL, et al. Effects of diet and exercise on energy expenditure in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:867-73.
- 76 WCRF/ AICR Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective 2007.
- 77 Bianchini F, et al. Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes Rev.* 2002;3:5-8.

-
- ⁷⁸ Sanjoaquin MA, et al. Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2004;90:118-21, 23.
- ⁷⁹ Wu AH, et al. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer*. 1987;55:687-94.
- ⁸⁰ Manson JE, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347:716-25.
- ⁸¹ Documento del Gruppo di lavoro sull'informazione alla donna della Conferenza di consenso. http://www.partecipasalute.it/cms/files/04_tos_Colombo.pdf (Accesso 01/07/2008)
- ⁸² Documento del Gruppo di lavoro sull'informazione dei media della Conferenza di consenso. http://www.partecipasalute.it/cms/files/03_tos_Condorelli.pdf (Accesso 01/07/2008)
- ⁸³ Eysenbach G, Kohler C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. *BMJ*. 2002;324:573-6.
- ⁸⁴ Cumming GP, Currie H. The Internet and the menopause consultation: menopause management in the third millennium. *J Br Menopause Soc*. 2005; 11:103-8.
- ⁸⁵ Hope S, et al. Survey of British women's views on the menopause and HRT. *J Br Menopause Soc*. 1998; 44:33-6.
- ⁸⁶ Hope S, Rees M. Why do British women start and stop hormone replacement therapy? *J Br Menopause Soc*. 1995; 11:26-8
- ⁸⁷ Posthuma WFM, et al. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *BMJ*. 1994;308:1268-9.
- ⁸⁸ Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ*. 1998;317:457-61.
- ⁸⁹ Panico S, et al. Hormone replacement therapy may not always be the right choice to prevent cardiovascular disease. *BMJ*. 1996;313:687 (lettera).
- ⁹⁰ Panico S, et al. Terapia ormonale sostitutiva e malattie cardiovascolari: popolazioni differenti, rischi differenti. *Ann Ist Sup Sanità*. 1997;33,2:203-6.
- ⁹¹ Eysenbach G, et al. Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the world wide web: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287:2691-700.
- ⁹² Perez-Lopez FR. An evaluation of the contents and quality of menopause information on the World Wide Web. *Maturitas*. 2005; 49:276-82.