

Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

Terapia ormonale sostitutiva in menopausa? Se la conosci...

Domanda La terapia ormonale sostitutiva (TOS) si invocava per prevenire malattie croniche in postmenopausa, ma ricerche valide ne hanno dimostrato seri effetti avversi. Ora è indicata a dosi e per tempi minori se i sintomi menopausali limitano la qualità di vita. Nuove raccomandazioni ne ridurranno l'uso?

n. 138-139/2018

Introduzione. Per molto tempo ricerche di disegno inadeguato han fatto credere che la terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa garantisse miglior salute con meno fratture, danni cardiovascolari (CV), declino cognitivo e mortalità¹. La protezione CV sembrava persino maggiore nelle donne cardiopatiche. Anche ricerche più valide (cioè randomizzate controllate → RCT) ma solo su parametri di laboratorio hanno contribuito all'equivoco, perché la TOS riduce i livelli di colesterolo e aumenta quello *buono* o HDL. Così si è diffuso l'entusiasmo per la TOS. Il primo RCT pubblicato¹ su donne cardiopatiche ha però messo in dubbio i benefici CV degli estrogeni. In seguito il grande RCT WHI su donne senza malattie CV ha chiarito che non le può prevenire¹, dimostrando anzi un eccesso di rischi che ha fatto interrompere lo

studio prima del termine prestabilito. Infatti c'è stata una riduzione significativa di fratture, ma assenza di protezione cardiaca e più rischi di ictus e di demenza (con estrogeni). Altri RCT hanno confermato l'inefficacia preventiva CV degli estrogeni, che oggi non si raccomandano più neppure per prevenire osteoporosi e fratture, preferendo terapie con pari efficacia e meno effetti avversi. In pratica, miglioramenti in alcuni esami di laboratorio spesso non si traducono in vera prevenzione.

Precedenti Pillole² hanno già parlato di TOS, ma è tempo di ritornare sul tema con ulteriori aggiornamenti.

La posizione dell'US Preventive Services Task Force

L'USPSTF è un'Agenzia indipendente, leader mondiale in tema di prevenzione e cure primarie, che formula raccomandazioni su interventi preventivi.

Nel 2018, dopo una nuova revisione di tutte le prove disponibili¹, ha riconfermato un giudizio negativo: **grado D** → **scoraggiare la TOS** per la prevenzione di condizioni croniche. Ecco le motivazioni.

Benefici della TOS preventiva

TOS con estrogeni+progestinici (estrogeni+progestinici): prove convincenti di moderato beneficio nel **ridurre fratture** in postmenopausa, e prove adeguate di un piccolo beneficio nel ridurre il rischio di **diabete**.

TOS con soli estrogeni (limitata a donne senza più utero, per evitare forti aumenti di tumori al corpo dell'utero): prove convincenti di beneficio moderato nel **ridurre fratture**; prove adeguate di beneficio moderato nel **ridurre** il rischio di **cancro al seno invasivo**^a e di un piccolo beneficio nel ridurre il rischio di **diabete**. Prove convincenti di assenza di benefici per il cuore.

Danni della TOS preventiva

TOS estrogenica: prove convincenti di danni

Tab. 1 - Stima di eventi con estrogeno + progestinico rispetto al placebo in postmenopausa

Esito		Differenza assoluta eventi per 10.000 donne/anno
Danni	Incontinenza urinaria	+876 *
	Demenza (se ≥ 65 anni)	+22 *
	Tromboemb. venosa**	+21 *
	Malattia colecistica	+21 *
	Ictus	+9 *
	Cancro al seno invasivo	+9 *
	Malattia coronarica	+8 *
	Cancro al polmone	+1
	Cancro alle ovaie	+2
	Cancro alla cervice	+1
	Mortalità tutte le cause	+1
Benefici	Fratture osteoporotiche	-44 *
	Diabete	-14 *
	Cancro coloretale	-6 *
	Cancro endometriale	-1

971 danni
65 benefici

* statisticam. significativa ** trombosi profonda ed emboli polmoni

Risposta **No.** L'ultima revisione dell'USPSTF ribadisce le conclusioni del 2012 **contro** la TOS (con estrogeni+progestinici, o soli estrogeni nelle isterectomizzate) nella prevenzione primaria di patologie croniche. Ma il modo di presentare i dati e alcune omissioni consentono ancora informazioni parziali ed eccessi prescrittivi.

Si ringrazia



Regione Lombardia

moderati, che includono **aumento di cancro al seno invasivo** e di **tromboembolismo venoso (TEV)**, e un danno da piccolo a moderato per aumentato rischio di **malattia coronarica**. Anche prove adeguate di altri danni moderati, come aumentato rischio di **ictus, demenza, malattia colecistica e incontinenza urinaria**. **TOS con soli estrogeni:** prove adeguate di associazione con danni moderati, inclusi aumentato rischio di **ictus, demenza, malattia colecistica, incontinenza urinaria, TEV**.

Valutazione complessiva. L'USPSTF conclude con moderata certezza che la TOS estroprogestinica o con soli estrogeni **non ha alcun beneficio netto nella prevenzione primaria di condizioni croniche** nella maggior parte delle donne, con o senza utero.

Commenti

La posizione dell'USPSTF è netta, ma è probabile che le nuove raccomandazioni, pur coerenti con quelle dell'analoga Agenzia Canadese e dei medici di famiglia USA, non ridurranno in modo definitivo l'uso di TOS. E ciò per vari motivi, due dei quali dovuti al modo con cui ha formulato le raccomandazioni.

1) Le tabelle della revisione sistematica di supporto³ all'USPSTF presentano riduzioni e aumenti di rischio in modo disordinato, senza criteri didascalici: chi le legge può faticare a percepire quale piatto della bilancia pesi di più, e di quanto. Invece questa scheda ripresenta gli stessi dati nelle Tabelle 1 e 2 secondo un criterio logico: sopra i danni, sotto i benefici, in ordine decrescente, ciascuno con i numeri assoluti di eventi stimati ogni anno per ogni 10.000 donne che assumano TOS. Quindi si fa la somma dei danni e dei benefici, rendendoli subito confrontabili. Così chi legge capisce subito che **i danni pesano molto di più^b**.

2) Soprattutto, però, l'USPSTF ripete che la sua raccomandazione contraria si applica alla prevenzione primaria di condizioni croniche, e che non affronta l'uso di TOS per i sintomi menopausali. Così dà una via d'uscita alle Società professionali di Ginecologi ed Endocrinologi, da sempre restie ad accettare le stroncature della TOS. Queste Società si appellano tuttora a trattamenti *limitati a pochi anni* dopo la menopausa, sostenendo che in tal caso i benefici prevarrebbero sui rischi, e comunque recuperano la TOS in menopausa per donne "sintomatiche", senza precisare quanto tali sintomi debbano essere difficili da sopportare per giustificarla (NB: la maggior parte delle donne con stile di vita occidentale presenta "sintomi" menopausali!). Le posizioni delle Società specialistiche richiedono approfondimenti critici.

Troppe ambiguità sul rischio di cancro al seno

Dopo avere a lungo negato i rischi di cancro al seno, quando è risultato indiscutibile che la TOS li aumentava, le Società professionali, che hanno grande interesse a continuare a usarla, hanno adottato varie strategie *defensive*. Prima minimizzando l'aumento di rischio; poi

Tab. 2 - Stima di eventi con **solo estrogeno** rispetto al placebo in postmenopausa

Esito		Differenza assoluta eventi per 10.000 donne/anno
Danni	Incontinenza urinaria	+1.261 *
	Malattia alla cistifellea	+30 *
	Tromboemb. venosa **	+11 *
	Ictus	+11 *
	Demenza (se ≥ 65 anni)	+12
	Cancro colorettale	+2
	Cancro al polmone	+1
	Mortalità totale	+1
Benefici	Tutte le fratture	-53 *
	Diabete	-19 *
	Cancro al seno invasivo	-7
	Malattia coronarica	-3

* statisticam. significativa ** trombosi profonda ed emboli polmone

1.329 danni
82 benefici

ammettendolo, ma solo dopo 5 anni d'uso, al di sotto dei quali la TOS sarebbe *sicura*; ammettendo inoltre aumenti di incidenza di cancro, ma negando aumenti di mortalità, in quanto i tumori indotti da TOS risulterebbero meno letali/più *benigni*. In realtà nessuno di questi argomenti ha retto alla verifica delle prove.

L'aumento di rischio sarebbe solo modesto? **No**

Per confronto, lo **screening mammografico riduce la mortalità per cancro al seno del 20%^c**.

L'aumento di mortalità per cancro al seno con TOS estroprogestinica (la più comune) è risultato più ampio: **+44%** nel grande RCT WHI, a 18 anni di distanza dall'inizio di una TOS¹ praticata per circa 5 anni. L'aumento **annuale** di rischio di cancro al seno è comunque significativo nell'analisi combinata di tutti i RCT esistenti (vedi Tab. 1). Se le Società professionali trovano *importante la riduzione* di mortalità da cancro al seno *grazie allo screening mammografico*, devono ammettere che, all'opposto, *l'aumento di mortalità causato dalla TOS è più importante*.

TOS sicura per il seno nei primi 5 anni? **No!**

L'assenza di eccesso di rischio nei primi anni dei RCT ha prodotto errori interpretativi, come ben spiegato dal direttore responsabile delle *Pillole*⁵. Un errore è banale: anche se in molti studi l'eccesso di rischio era statisticamente significativo solo per trattamenti più lunghi di 5 anni, l'assenza di significatività statistica per periodi inferiori non è prova di innocuità. Un altro errore, meno banale, è che i medici nei RCT prima di avviare alla TOS esaminano il seno e prescrivono una mammografia, per cui eventuali tumori presenti ma non rilevabili clinicamente si diagnosticano in anticipo e a queste donne non si dà la TOS. Quindi nei primi anni di TOS ci saranno meno tumori di quanti ci si sarebbe atteso senza questi filtri. Dato che la **TOS accelera lo sviluppo** di tumori presenti ma destinati a manifestarsi in seguito, o a non svilupparsi affatto in assenza di

stimoli ormonali esterni, l'esclusione dai RCT di donne con questi tumori azzerava la situazione, e occorrono anni perché nelle donne reclutate in queste ricerche si formino nuovi tumori. Di conseguenza, su questo punto danno informazioni più valide altre ricerche (di coorte prospettiche), dove chi riceve una TOS mostra eccessi di tumori al seno già a partire dal primo anno.

Cancro indotti da TOS hanno prognosi migliore? No

Al contrario, il monitoraggio a lungo termine del RCT WHI¹ ha mostrato che i casi di cancro al seno nel gruppo con TOS estroprogestinica si diagnosticavano in stadi più avanzati, con prognosi in tendenza peggiore.

La TOS migliora la qualità di vita complessiva? No!

Il RCT WHI ha anche dimostrato che, se medici e donne ignorano se stanno ricevendo TOS o placebo, le donne assegnate a **TOS non avevano migliori risultati su: salute generale, vitalità, salute mentale, sintomi depressivi, soddisfazione sessuale**¹. Dopo un anno, c'è stato un effetto statisticamente significativo ma **cl clinicamente irrilevante** su disturbi del sonno (-2% rispetto al placebo), funzionamento fisico (+0,8%) e dolore (-1,9%). A tre anni non si rilevavano più benefici di alcun genere¹. Le conclusioni della ricerca sono state: **"nessun effetto di rilievo clinico sulla qualità di vita correlata alla salute"**.

I ginecologi non si sono arresi, sostenendo che le donne di WHI erano in menopausa da parecchi anni e senza sintomi menopausali (ma non è esatto!). Invece, anche **nel sottogruppo di donne più giovani**, di 50-54 anni, quasi **600 avevano in partenza sintomi da moderati a gravi**, ma **non hanno avuto benefici**, salvo una minima riduzione di disturbi del sonno¹.

Questo vale anche per il gruppo con soli estrogeni: in una successiva pubblicazione su WHI¹ le donne di 50-54 anni con sintomi moderati o gravi in partenza hanno avuto nel primo anno minimi benefici su disturbi del sonno e funzionamento sociale, che però non persistevano al terzo anno. Alla voce del questionario "Cambiamenti nella salute generale" hanno risposto "Va molto meglio ora" il **5,2% delle donne nel gruppo estrogeni**, il **12,7% nel gruppo placebo**; e "In qualche misura va meglio ora" il **18% nel gruppo estrogeni** e il **26% nel gruppo placebo**¹.

Alcuni ginecologi hanno sostenuto che l'obiettivo primario di WHI non era valutare la qualità di vita con la TOS. Si può dunque considerare il RCT WISDOM¹, disegnato proprio per misurare la qualità di vita su migliaia di donne con utero, dai 50 anni in su. A un anno si sono avuti miglioramenti significativi ma piccoli in tre delle nove componenti del questionario: vampate di calore, disturbi del sonno e secchezza vaginale, senza variazioni negli altri sintomi menopausali, né nella qualità di vita complessiva. Le conclusioni degli autori: "La TOS estroprogestinica può (**"can"**) migliorare la qualità di vita", sono sconcertanti per chi abbia consultato i dati, riportati in



Tab. 3 - Differenze tra i gruppi in qualità di vita^{o1}

	TOS estroprog.		Placebo		Diff. media [^]
all'inizio	78,1		78,1		~=
a 4 sett.	74,9	sempre peggio del placebo	76,3	sempre meglio della TOS	-1,6 *
a 14 "	74,9		76,0		-1,3 *
a 27 "	75,7		75,6		-0,2
a 40 "	75,6		75,7		-0,2
a 52 "	77,1		77,4		-0,5

^oqualità massima = 100 [^]corretta per il punteggio all'inizio

* = statisticam. significativa

modo fedele (con commento) nella Tab. 3. Infatti, **in qualsiasi momento** di rilevazione prestabilito la **qualità di vita complessiva** (certo il parametro di maggior interesse per le donne) è risultata **un po' migliore nel gruppo placebo**. È scandaloso che tali risultati non siano stati disseminati, anzi che risultino travisati nell'abstract e nelle sue conclusioni, cioè nella sezione di un articolo scientifico che la maggior parte dei medici e dei media va (nel caso) a consultare.

Come mai un vantaggio significativo, sia pur minuscolo, su disturbi vasomotori e altri due sintomi menopausali, si è tradotto in qualità di vita nel complesso peggiore? La verosimile risposta è che, pur riducendosi un poco **vampate di calore, sudorazioni notturne, secchezza vaginale e dolore/rigidità articolare**, aumentano all'opposto **tensione mammaria, perdite vaginali, sanguinamenti uterini e incontinenza urinaria**.

Solo informazioni complete possono permettere a una donna di valutare ciò che più conta per lei.

Sintomi alla cessazione della TOS

Un risultato del tutto oscurato dalla narrazione sulla TOS, benché chiarito dal grande RCT WHI, è che alla cessazione (dopo ~5 anni) della TOS estroprogestinica sono ripresi i sintomi vasomotori (rilevati a ~10 mesi dall'interruzione) in un numero molto maggiore di donne che avevano assunto TOS rispetto a quelle del gruppo placebo¹. Tra chi presentava tali sintomi alla partenza, una **ripresa moderata o grave si è verificata nel 55% delle trattate con TOS** e nel **21%** delle trattate con **placebo**. Tra queste ultime, all'interruzione il 60% non ha presentato alcun sintomo, mentre solo 1/3 circa delle donne trattate con TOS non ha presentato sintomi. Tra le donne che avevano **in partenza solo sintomi lievi o nessuno**, alla cessazione quelle trattate **con TOS avevano una probabilità 7 volte maggiore di avere sintomi** rispetto alle altre. Questo problema si

è riproposto nel WHI con soli estrogeni¹: alla rilevazione dopo ~10 mesi dall'interruzione, tra le donne che non avevano **sintomi vasomotori moderati o gravi** in partenza (che erano la maggioranza) quelle **assegnate a estrogeni avevano 5 volte più probabilità di riportare sintomi**. Inoltre **dolore e rigidità articolari**, che si erano un po' ridotti (**-5 punti %**) durante il trattamento estrogenico,

Tab. 4 - Sintomi a cessazione di TOS con estrogeni in base a presenza o meno di sintomi prima¹

Sintomi prima di smettere		Sintomi alla cessazione (estrogeni rispetto a placebo)
Vampate di calore	non presenti	+264%
	presenti	-15%
Sudori notturni	non presenti	+130%
	presenti	+18%
Mammelle sensibili	non presenti	+66%
	presenti	+6%
Secchezza vaginale	non presenti	+36%
	presenti	-15%
Dolore articolare	non presenti	+24%
	presenti	+14%
Sbalzi d'umore	non presenti	+17%
	presenti	+27%

Per qualche sintomo in meno prima, devo averne di più dopo?!



hanno avuto un completo ribaltamento all'interruzione: **+5,4 punti %** rispetto a chi aveva ricevuto placebo. La Tab. 4 mostra risultati ignoti anche a molti medici. Le ragioni citate più spesso per iniziare la TOS¹ erano "per star meglio" (40% delle donne; ma per la maggioranza di loro la qualità di vita non è migliorata, anzi!), o "su consiglio del medico" (42%) e "per i sintomi" (61%). Quanti medici e quante donne correttamente informati degli effetti avversi e del rimbalzo dei sintomi vorrebbero ancora consigliarla/assumerla, anziché puntare su **alternative non farmacologiche**?

Sintomi menopausali: alternative senza farmaci

Revisioni sistematiche di ricerche valide¹ dimostrano che sulle vampate di calore la TOS è più efficace di **altri interventi**, ma che anche questi, come **pure un placebo, riducono le vampate del 40-60%**, cioè in misura che le rende tollerabili a gran parte delle donne¹. Ad es. una revisione di ricerche su **cibi a base di soia**⁶ ha concluso: "nell'insieme l'aggiunta di cibi o bevande di soia non mostra benefici sui sintomi menopausali". Ma la formulazione non è corretta, in quanto, pur non facendo meglio del placebo, hanno dato **un miglioramento medio del 42% rispetto alla partenza**. Meglio ancora, vi sono prove⁷ che le **proteine di soia sono più efficaci del placebo** sui sintomi menopausali, **purché la dose** contenuta in **~60 g di semi di soia tostati sia frazionata in 3-4 assunzioni** al giorno (dato che gli effetti utili si attenuano in poche ore).

Dunque, oltre a una salutare **dieta mediterranea/basata su vegetali**, già da sola in grado di ridurre i sintomi menopausali, si può assumere la suddetta dose di soia con convinzione e fiducia, anche per i suoi benefici accertati² su **livelli di colesterolo, pressione arteriosa, sindrome metabolica**, e per quelli possibili nel prevenire **fratture e cancro al seno**.

Si può praticare con fiducia per almeno 30' al dì anche

un'**attività fisica moderata**, di cui un RCT ha mostrato effetti superiori al placebo sulla qualità di vita in menopausa², e che comunque riduce malattie e mortalità. Infine va preso atto delle preferenze espresse da moltissime donne per interventi non farmacologici (ragionevolmente sicuri o salutari) e dell'efficacia pratica percepita dalla maggior parte delle utilizzatrici (Tab. 5).

Trattamenti locali per sintomi vulvovaginali

Quasi metà delle donne in postmenopausa ha sintomi fastidiosi a vulva e vagina; le cure usuali sono idratanti locali o compresse vaginali di estradiolo. Un RCT¹ le ha confrontate con un gel placebo per 3 mesi in 300 donne sessualmente attive con dolori nei rapporti e/o secchezza vaginale.

Gli interventi, di accettabilità eccellente, sono risultati di **efficacia simile, compreso il placebo**. Fino a prova contraria si può dunque **scegliere il più economico idratante o lubrificante da banco**.

Conclusione

La TOS ha un bilancio sfavorevole nel prevenire malattie croniche, e non è una prima scelta razionale né risolutiva, neppure per molti sintomi menopausali. Le donne dovrebbero essere informate sui rischi e su alternative utili e salutari.



A. Donzelli – Appropriatezza CP - ATS

1. I riferimenti bibliografici sono nella Pillola di BPC 155-156/2018.
2. Pillole BPC 38-39/2007 ed ES 27/2007 TOS in menopausa? // Pillole BPC 50/2008 ed ES 37/2008 Qualità di vita in menopausa: alternative a TOS. Ed. Cis.
3. Gartlehner G et al. Hormone therapy for... prevention of chronic conditions in postmenopausal women. USPSTF Evidence Report, JAMA 2017; 318:2234-49.
4. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: independent review. Lancet 2012; 380:1778.
5. Berrino F. Prevenzione in menopausa: punto e a capo. Epi Prev 2002; 26:269.
6. Krebs EE et al. Syst Rev. Obstet & Gynecol 2004; 104:824.
7. Welty FK. Soy nut consumption... J Women Health 2007; 16:361.

- (a) anche se in modo non statisticamente significativo.
- (b) Nonostante le prove contrarie, vi sono ancora ginecologi che prescrivono TOS per l'incontinenza urinaria.
- (c) Secondo l'analisi combinata degli 11 RCT sul tema⁴, commissionata dal National Cancer Director inglese per dirimere la controversia internazionale sul rapporto danni-benefici di questo screening. Si stimano ~3 sovradiaognosi/sovratrattamenti per ogni morte da ca. al seno evitata⁴.

Tab. 5 - Trattamenti senza farmaci per sintomi menopausali in donne britanniche di 46-55 anni¹

Interventi non farmacologici (in ordine crescente di utilizzo)	Utilizzatrici che li trovano utili
prodotti di soia, medicina nutrizionale	71%
esercizi/yoga/tai chi	77%
rilassamento/gestione stress	83%
preghiera/cure spirituali	86%

