

Pillole di buona pratica clinica

Quesito La terapia ormonale sostitutiva (TOS) era abusata per prevenire malattie croniche in postmenopausa, ma ricerche valide ne hanno dimostrato seri effetti avversi. Ora viene indicata a dosi e per tempi minori se i sintomi menopausali limitano la qualità di vita. Le nuove prove ne ridurranno l'uso?

n. 155-156/2018

Fonte (F)¹: Gartlehner G et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women. US Preventive Services Task Force (USPSTF) Evidence Report, JAMA 2017; 318:2234-49.

F²: USPSTF. Hormone Therapy in Postmenopausal Women: Primary Prevention of Chronic Conditions. Recommendation Statement, JAMA 2017; 318:2224-33.

Introduzione. Ampi studi osservazionali hanno a lungo portato fuori strada i ricercatori, mostrando nelle donne con TOS in menopausa miglior salute, meno fratture, eventi cardiovascolari (CV), declino cognitivo e mortalità¹. La protezione CV sembrava persino maggiore in prevenzione secondaria.

Anche studi randomizzati (RCT) su parametri di laboratorio (esiti surrogati) sembravano supportare la prevenzione CV: minor colesterolemia e fibrinogeno, miglior rapporto cLDL/HDL e funzione endoteliale, e la TOS si è diffusa nei paesi industrializzati.

L'RCT HERS² su donne cardiopatiche ha per primo messo in dubbio i benefici CV degli estrogeni. In seguito il grande studio WHI in prevenzione primaria ha confutato l'illusione di prevenzione CV^{3,4}, dimostrando un eccesso di rischi che ha fatto interrompere dopo 5,6 anni il braccio con estroprogestinici e dopo 6,8 anni quello con soli estrogeni. Infatti i risultati hanno mostrato una riduzione significativa di fratture, ma assenza di protezione coronarica e maggior rischio cerebrovascolare e di demenza (con estroprogestinici). Altri RCT hanno confermato l'inefficacia preventiva CV degli estrogeni.

La disponibilità di terapie di pari efficacia e con meno effetti avversi non fa più raccomandare gli estrogeni neppure per prevenire osteoporosi e fratture.

Precedenti Pillole⁵ hanno già trattato la TOS, ma è tempo di ritornare sul tema con ulteriori aggiornamenti.



Tab. 1 - Δ stimato di eventi con **estrogeno + progestinico** vs placebo in postmenopausa

Esito		Tasso differenziale assoluto eventi per 10.000 donne/anno (95% CI)
Danni	Incontinenza urinaria	+876 (da +606 a +1.168)
	Demenza (probabile)*	+22 (da +4 a +53)
	Tromboemb. venoso**	+21 (da +12 a +33)
	Malattia colecistica	+21 (da +10 a +34)
	Ictus	+9 (da +2 a +19)
	Cancro al seno invasivo	+9 (da +1 a +19)
	Malattia coronarica	+8 (da 0 a +18)
	Cancro al polmone	+1 (da -4 a +7)
	Cancro alle ovaie	+2 (da -1 a +6)
	Cancro alla cervice	+1 (da -1 a +4)
	Mortalità tutte le cause	+1 (da -9 a +12)
Benefici	Fratture osteoporotiche	-44 (da -71 a +13)
	Diabete	-14 (da -24 a -3)
	Cancro colorettale	-6 (da -9 a -1)
	Cancro endometriale	-1 (da -3 a +3)

971 danni
65 benefici

* donne ≥ 65 anni ** include trombosi profonda ed embolia polmonare

La posizione dell'US Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Nel 2012 aveva già espresso sulla TOS in menopausa per prevenire condizioni croniche una **raccomandazione contraria (grado D)**, cioè: moderata/alta certezza che l'intervento non abbia benefici netti o che i danni superino i benefici → **scoraggiare**).

Nel 2018, dopo nuova revisione di tutte le prove disponibili^{F1}, ha aggiornato la raccomandazione^{F2}, riconfermando il **grado D** → **scoraggiare la TOS** per la prevenzione di condizioni croniche. Ecco i motivi.

Benefici della TOS preventiva

TOS estroprogestinica combinata: prove

Risposta Di fatto **No**. L'ultima revisione dell'USPSTF ribadisce le conclusioni 2012 **contro** la TOS (con estroprogestinici, o soli estrogeni in donne isterectomizzate) nella prevenzione primaria di patologie croniche. Ma il modo di presentare i dati e alcune omissioni consentono ancora messaggi ambigui ed eccessi prescrittivi.

Si ringrazia



RegioneLombardia

convincenti di un 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 con isterectomia, per evitare forti aumenti di tumori endometriali): prove convincenti di un beneficio moderato nel **ridurre fratture**; prove adeguate di beneficio moderato nel ridurre il rischio di **ca. mammario invasivo^b** e di un piccolo beneficio nel ridurre il rischio di **diabete**. Prove convincenti di assenza di beneficio sul rischio di malattia coronarica.

Danni della TOS preventiva

TOS estroprogestinica combinata: prove convincenti di danni moderati, che includono **aumento di ca. al seno invasivo** e di **tromboembolismo venoso/TEV** e danno piccolo-moderato per aumentato rischio di **malattia coronarica**. 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 combinata o con soli estrogeni **non ha alcun beneficio netto nella prevenzione primaria di condizioni croniche** nella maggior parte delle donne, con utero o isterectomizzate.

Commenti

La posizione dell'USPSTF è netta, ma queste nuove raccomandazioni, coerenti con quelle della corrispondente *Canadian Task Force on Preventive Health Care* e dei medici di famiglia (*American Academy of Family Physicians*), non ridurranno in modo definitivo l'uso di TOS. E ciò per gli interessi in gioco, e per due motivi ascrivibili alle stesse formulazioni dell'USPSTF.

1) Anzitutto le tabelle della revisione sistematica di supporto (**F1 Tab. 3, e Fig. 3A e 3B**) presentano riduzioni e aumenti di rischio in modo disordinato e senza criteri didattici: un lettore che si affidi alle tabelle può faticare a percepire quale piatto della bilancia pesi di più, e di quanto. Questa scheda, invece, ripresenta nelle Tabelle 1 e 2 gli stessi dati 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 sommano i danni e i benefici, rendendoli subito confrontabili. Così chi legge comprende a prima vista che **i danni pesano molto di più^c**.

2) Inoltre e soprattutto, l'USPSTF ripete che la raccomandazione si applica alla prevenzione primaria di condizioni croniche, e non affronta la TOS per prevenire o trattare i sintomi menopausali. Così fornisce una

Tab. 2 - Δ stimato di eventi con solo estrogeno vs placebo in postmenopausa

Esito		Tasso differenziale assoluto eventi per 10.000 donne/anno (95% CI)
Danni	Incontinenza urinaria	+1.261 (da +880 a +1.689)
	Malattia alla cistifellea	+30 (da +16 a +48)
	Tromboemb. venoso**	+11 (da +3 a +22)
	Ictus	+11 (da +2 a +23)
	Demenza (probabile)*	+12 (da -4 a +41)
	Cancro colorettale	+2 (da -3 a +10)
	Cancro al polmone	+1 (da -4 a +8)
	Mortalità totale	+1 (da -10 a +14)
Benefici	Tutte le fratture	-53 (da -69 a -39)
	Diabete	-19 (da -34 a -3)
	Cancro al seno invasivo	-7 (da -14 a +0,4)
	Malattia coronarica	-3 (da -12 a +8)

* donne ≥ 65 anni

** include trombosi profonda ed embolia polmonare

via d'uscita alle Società professionali di Ginecologi ed Endocrinologi, che mostrano persistente riluttanza ad accettare le stroncature della TOS, si appellano tuttora a trattamenti *precoci* e *limitati a pochi anni*, sostenendo che in tal caso i benefici prevarrebbero sui rischi, e comunque recuperano e giustificano la TOS in menopausa per donne "sintomatiche" (la maggior parte, se lo stile di vita è occidentale!). Le posizioni delle Società specialistiche meritano alcuni approfondimenti critici.

Troppe ambiguità sul rischio di ca. mammario

Dopo aver a lungo negato questo rischio, quando è risultato indiscutibile che la TOS aumentava il rischio di ca. mammario, le Società professionali che hanno grande interesse a continuare a utilizzarla hanno adottato varie linee *difensive*. Prima minimizzando l'aumento di rischio; poi ammettendolo, ma solo dopo la *franchigia* di un periodo quinquennale, che dichiaravano *sicuro*; ammettendo inoltre un aumento di incidenza, ma negando aumenti di mortalità, in quanto i tumori indotti da TOS risulterebbero meno letali/più *benigni*. Purtroppo 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% (HR 0,80)^a**, secondo la metanalisi degli 11 RCT sul tema⁶, commissionata dal National Cancer Director inglese per dirimere la controversia internazionale sul rapporto danni-benefici di questo screening.

L'aumento di mortalità per ca. al seno con TOS estroprogestinica (la più comune) è risultato più ampio: **HR 1,44** nel grande RCT WHI, a 18 anni di follow-up dall'inizio di una TOS⁷ praticata per ~5 anni. L'aumento **annuale** di rischio di ca. al seno è comunque significativo nella citata metanalisi di tutti i RCT (Tab. 1)^{F1}. Se le Società professionali parlano di *importante riduzione*

di mortalità da ca. al seno grazie allo screening mammografico, devono ammettere che l'aumento di mortalità causato dalla TOS è più importante. Tra l'altro, la pubblicazione di un interessante ricalcolo⁸ spiega perché anche il notevole aumento su indicato potrebbe **sottostimare** il rischio reale.

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

L'assenza di eccesso di rischio nei primi anni dei RCT ha causato errori interpretativi, come ben spiegato dal direttore responsabile delle *Pillole*⁹. 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 prima di avviare alla TOS i medici nei RCT esaminano il seno e prescrivono una mammografia, per cui eventuali tumori subclinici presenti si diagnosticano in anticipo e a queste donne non si dà la TOS. Di conseguenza nei primi anni di TOS ci saranno meno tumori di quanti ci si sarebbe atteso senza questo filtro. Dato che la **TOS ha azione promuovente** su tumori presenti ma destinati a manifestarsi in seguito, o a non manifestarsi clinicamente in assenza di stimoli ormonali esterni, l'esclusione dai RCT di donne con questi tumori azzerà la situazione, e occorre qualche anno perché si formino nuovi tumori nelle reclutate. Alla luce di queste considerazioni, sono più informativi studi su donne meno selezionate rispetto alle partecipanti a RCT, come grandi studi di coorte, dove invece chi riceve TOS inizia a mostrare eccessi di tumori al seno già dal primo anno.

I ca. indotti da TOS hanno prognosi migliore? No.

Al contrario, il follow-up a lungo termine del RCT WHI¹⁰ ha mostrato che i casi di ca. 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 provato che, se medici e donne ignorano se stanno ricevendo TOS o placebo, una TOS estroprogestinica **non ha effetti su: salute generale, vitalità, salute mentale, sintomi depressivi, soddisfazione sessuale**¹¹. Dopo un anno, c'è stato un effetto statisticamente significativo ma **clinicamente irrilevante** su disturbi del sonno (-2% rispetto al placebo), funzionamento fisico (+0,8%) e dolore (-1,9%). A tre anni non si rilevava più alcun beneficio¹¹. Le conclusioni degli autori sono state: "**nessun effetto di rilievo clinico sulla qualità di vita correlata alla salute**".

I ginecologi non si sono arresi, sostenendo che WHI aveva riguardato donne relativamente sane, in menopausa da parecchi anni e senza (?) sintomi da menopausa. Invece, anche nel **sottogruppo più giovane** (50-54 anni), **574 avevano in partenza sintomi da moderati a gravi**, ma **non hanno avuto**



Tab. 3 - Differenze tra i gruppi in qualità di vita *13, Tab. 4

	TOS estroprog.		Placebo		Δ medio **
Baseline	78,1	sempre peggio del placebo	78,1	sempre meglio della TOS	~ =
4 settimane	74,9		76,3		-1,6 signif.
14 "	74,9		76,0		-1,3 signif.
27 "	75,7		75,6		-0,2
40 "	75,6		75,7		-0,2
52 "	77,1		77,4		-0,5

*qualità massima = 100 **corretto per il punteggio alla baseline
signif. = differenza statisticamente significativa

benefici, salvo una minima riduzione di disturbi del sonno¹¹.

Questo vale anche per il gruppo con soli estrogeni: in una successiva pubblicazione su WHI¹² 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 domanda "Cambiamenti nella salute generale" **12-Tab. 5** hanno risposto "Va molto meglio ora" il **5,2% nel gruppo estrogeni**, il **12,7% nel gruppo placebo**; e hanno risposto "In qualche misura va meglio ora" il **18% nel gruppo estrogeni** e il **25,9% nel gruppo placebo**.

Alcuni ginecologi hanno sostenuto che l'obiettivo primario di WHI non era valutare la qualità di vita con TOS. Consideriamo dunque il RCT WISDOM¹³, disegnato proprio per misurare la qualità di vita su oltre 3.700 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: disturbi vasomotori, disturbi del sonno e secchezza vaginale, senza variazioni negli altri sintomi menopausali, né nella qualità di vita complessiva. Le conclusioni degli autori sono che "Combined HRT... can improve health related quality of life". La formulazione, e ancor più l'uso del verbo "**can**" risultano stupefacenti per chi abbia consultato i dati, evidenziati (con commento) nella Tab. 3. Infatti, **in qualsiasi momento** di rilevazione prestabilito la **qualità di vita complessiva** (di 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 i ricercatori li abbiano travisati nell'abstract e nelle sue conclusioni, la parte di un articolo scientifico che la maggior parte

dei medici e dei media va (eventualmente) a consultare. Ci si può chiedere come mai un vantaggio significativo, sia pur minuscolo, su disturbi vasomotori e altri due sintomi menopausali, si traduca 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**.

Sintomi alla cessazione della TOS

Un risultato del tutto oscurato dalla narrazione sulla TOS, benché chiarito dal RCT WHI, è che all'interruzione della TOS estroprogestinica, dopo ~5 anni di trattamento, vi è stata una ripresa di sintomi vasomotori (rilevati a ~10 mesi dall'interruzione) in un numero molto maggiore di donne nel braccio con TOS rispetto a quelle del braccio placebo¹⁴. Tra chi presentava tali sintomi alla baseline, una **ripresa moderata o grave si è verificata nel 55,5% delle trattate con TOS** e nel **21,3%** delle trattate **con placebo**. Tra queste ultime, all'interruzione ~il 60% non ha presentato alcun sintomo, ma solo 1/3 circa delle donne trattate con TOS non ne ha presentati. Tra le donne che avevano in partenza solo sintomi lievi o nessuno, alla cessazione le trattate **con TOS avevano una probabilità 7 volte maggiore di avere sintomi** rispetto alle trattate con placebo.

Questo problema si è riproposto nel WHI con soli estrogeni¹⁵: alla rilevazione dopo ~10 mesi dall'interruzione, nelle donne che non avevano **sintomi vasomotori moderati o gravi** alla baseline (che erano la maggioranza) quelle assegnate a estrogeni avevano 5 volte più probabilità di riportare sintomi. In aggiunta, **dolore/rigidità articolari**, che si erano un po' ridotti (**-5 punti** %) durante il trattamento estrogenico, hanno avuto un completo ribaltamento all'interruzione: **+5,4 punti** % rispetto a chi aveva ricevuto placebo.

Le ragioni citate più spesso per iniziare la TOS¹⁵ erano "per star meglio" (nel 40% delle rispondenti; ma per la maggioranza delle donne 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 rebound dei sintomi vorrebbero ancora consigliarla/assumerla, anziché puntare su **alternative non farmacologiche**?

Sintomi menopausali: alternative senza farmaci

Revisioni sistematiche^{es.16,17} 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%**, in misura dunque che le rende tollerabili a gran parte delle donne¹⁸. Per concrete esemplificazioni si veda la corrispondente *Pillola* di ES 138-139/2018. Qui si riportano solo le proporzioni di donne che hanno dichiarato benefici (Tab. 4).

Trattamenti locali per sintomi vulvovaginali

Quasi metà delle donne in postmenopausa ha fastidiosi sintomi vulvovaginali; le cure usuali sono idratanti vaginali o compresse vaginali di estradiolo. Un RCT²⁰ le ha confrontate con un gel placebo per 3 mesi in 302 donne sessualmente attive con dolori alla penetrazione e/o secchezza vaginale. Aderenza e persistenza nelle

applicazioni sono state eccellenti. **Tutti** gli interventi sono stati similmente **efficaci, 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 neppure per i sintomi menopausali. Le donne andrebbero ben informate sui rischi e su alternative utili e salutari.

A. Donzelli – Consulente Appropriatezza CP - ATS MI

1. Maestri E. Terapie ormonali in menopausa. *Informaz sui farmaci* 2005; 5:125.
2. Hulley S et al. RT of estrogen plus progestin for secondary prevention of CHD in postmenopausal women. HERS. *JAMA* 1998; 280:605.
3. Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI RCT. *JAMA* 2002; 288: 321.
4. Anderson GL et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the WHI RCT. *JAMA* 2004; 1:1701.
5. 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.
6. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: independent review. *Lancet* 2012; 380:1778.
7. Manson JE. Menopause HT and... mortality. WHI RCT. *JAMA* 2017; 318:927.
8. Jones ME et al. Menopausal HT and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *Br J Cancer* 2016; 115:607.
9. Berrino F. Prevenzione in menopausa: punto e a capo. *Epi Prev* 2002; 26:269.
10. Manson JE et al. Menopausal HT and Health Outcomes during the Intervention and Extended Poststopping Phases of the WHI RT. *JAMA* 2013; 310:1353.
11. Hays J. Estrogen plus Progestin on HRQoL. *NEJM* 2003; 348:1839.
12. Brunner RL et al. Conjugated Equine Estrogen on Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women with Hysterectomy. *Arch Intern Med* 2005; 165:1976.
13. Welton AJ. Health related QoL after combined HRT: RCT. *BMJ* 2008; 337:a1190.
14. Ockene JK. Symptom after discontinuing... *JAMA* 2005; 294:183.
15. Brunner RL et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the WHI RCT. *Menopause* 2010; 17:946.
16. MacLennan et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy vs placebo for hot flushes. *Cochrane Syst Rev* 2004, Issue 4:CD002978.
17. Krebs EE et al. *Syst Rev. Obstet & Gynecol* 2004; 104:824.
18. Butt DA. Minimal decrease in hot flashes desired... *Menopause* 2007; 14:203.
19. Daley A et al. ... non pharmacological interventions... *Climacteric* 2006; 9:336.
20. Mitchell CM et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for postmenopausal vulvovaginal symptoms: RCT. *JAMA Intern Med* 2018; 178:681.

- (a) anche se in modo non statisticamente significativo.
(b) al prezzo di ~3 sovradiagnosi/sovratrattamenti per ogni morte da ca. al seno evitata⁶.
(c) N.B.: nonostante le prove contrarie, vi sono ancora ginecologi che prescrivono TOS per l'incontinenza urinaria.

Tab. 4 - Trattamenti senza farmaci per sintomi menopausali in donne britanniche di 46-55 anni¹⁹

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

