

# TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA IN MENOPAUSA

Critical  
Appraisal

ALESSANDRO BATTAGLIA, RAFFAELLA MICIELI\*

Master Universitario in Revisioni Sistematiche della Letteratura Scientifica, Area Farmaco SIMG;

\* Responsabile Nazionale Area Salute della Donna - SIMG

Il dibattito sulla terapia ormonale sostitutiva in menopausa (TOS) è tuttora in corso.

A partire dagli anni '60 la TOS viene correntemente usata nelle donne in menopausa per alleviarne i sintomi principali. Essa si basa sul principio che le vampate, l'insonnia, il nervosismo, e gli altri sintomi tipici, comuni in questo periodo, siano dovuti alla nuova situazione ormonale caratterizzata da un calo di estrogeni ovarici e di progesterone, e che quindi l'introduzione, attraverso diverse vie di somministrazione, degli ormoni "mancanti", possa riportare alla condizione *quo ante*.

Ci sono stati, in questi anni, periodi di entusiasmo per l'efficacia della TOS, al punto da estenderne le indicazioni non solo alla risoluzione dei sintomi, ma anche alla prevenzione delle patologie che tipicamente peggiorano nella donna in post menopausa, come le malattie cardiovascolari e l'osteoporosi.

Le prime osservazioni su un supposto effetto protettivo della TOS su importanti outcome cardiovascolari nascono infatti con i risultati di un famoso studio osservazionale di coorte controllato, il *Nurses' Health Study*<sup>1</sup>, che aveva segnalato una minore incidenza di eventi cardiovascolari nelle donne in menopausa sottoposte a TOS.

Sono poi seguiti tempi in cui, alla luce di ricerche contrassegnate da un disegno più solido che hanno fornito risultati in aperto contrasto con quelli forniti dai precedenti studi osservazionali, la comunità scientifica si è fatta più attenta agli effetti indesiderati della TOS stessa. Infatti, la pubblicazione dei risultati dello studio WHI (*Women's Health Initiative*) 1998<sup>2,3</sup> ha completamente stravolto le conclusioni del *Nurses' Health Study*.

Questa situazione di alternanza ha reso da sempre difficile l'atteggiamento sia dei Medici di Medicina Generale (MMG), che degli specialisti nei confronti della TOS, e ancor più ha confuso l'opinione pubblica e le donne allarmate dai messaggi mediatici spesso contraddittori.

Abbiamo sentito l'esigenza, come medici della SIMG, da sempre particolarmente attenti all'uso dei farmaci, al rapporto con le pazienti, al benessere e alla salute delle donne, di mettere la parola "fine" alle opinioni

sui pregi e sui difetti della TOS allo stato attuale, valutando con accuratezza, attraverso un *critical appraisal*, la miglior letteratura sull'argomento.

## OBBIETTIVO

Obiettivo di questo articolo è trovare e analizzare la miglior letteratura sulla TOS per cercare di offrire al lettore alcune informazioni essenziali alla pratica prescrittiva.

Sul sito [www.progettoasco.it](http://www.progettoasco.it) sono illustrate le differenze tra studi osservazionali e sperimentali e le differenze tra revisioni sistematiche e metanalisi.

## MATERIALI E METODI

La nostra ricerca bibliografica è stata indirizzata verso la letteratura metanalitica.

La strategia è stata impostata come di seguito descritto:

- *database consultati*: Cochrane Library. Questa ricerca offre di solito sufficienti garanzie sulla qualità metodologica dei lavori reperiti. In particolare la nostra ricerca è stata limitata al *Cochrane Database of Systematic Review* (CDSR), che contiene revisioni sistematiche elaborate dagli stessi esperti Cochrane;
- *publication type*: metanalisi di studi randomizzati e controllati pubblicate tra il 2004 e il 2007;
- *partecipanti*: donne in menopausa spontanea o chirurgica, sane o affette da patologia cardiovascolare;
- *interventi*: TOS a base di estrogeni da soli o associati a progestinici in terapie continuative o sequenziali confrontate con placebo;
- *outcome*: tutti quelli considerati dalle metanalisi.

Tabella I  
La strategia di ricerca bibliografica.

SEARCH	MOST RECENT QUERIES
#5	Search #2 AND #3 AND #4
#4	Search (2004[dp] OR 2005[dp] OR 2006[dp] OR 2007[dp])
#3	Search (Meta-Analysis[ptyp] OR Meta-Analysis[mh])
#2	Search "Estrogen Replacement Therapy" [MeSH]

La Tabella I illustra la strategia di ricerca (il linguaggio *Pubmed* è stato adattato al motore di ricerca Cochrane). Abbiamo valutato formalmente la qualità delle metanalisi utilizzando la *check list* validata di Oxman <sup>4</sup>. Per quanto possibile, abbiamo cercato di riassumere i risultati di efficacia stratificandoli per tipologia di trattamento ormonale.

## RISULTATI

Il risultato della nostra ricerca è costituito da cinque metanalisi che obbedivano ai nostri criteri di inclusione [1, 2, 3, 4, 5] <sup>5-9</sup>.

I risultati della valutazione della qualità delle metanalisi reperite sono illustrate in Appendice.

## ANALISI DEI DATI EMERSI DALLA LETTERATURA

### Età delle pazienti arruolate

*Mancano sufficienti informazioni sull'incidenza di outcome cardiovascolari in donne in menopausa sottoposte a TOS in età relativamente giovane.*

Una delle cinque metanalisi [2] ha dimostrato per la TOS entro un *range* di età compreso tra 50 e 79 anni l'assenza di qualsiasi effetto protettivo sull'incidenza di morti cardiovascolari o di morti da tutte le cause e sull'incidenza di infarto miocardico non fatale. La terapia ormonale è risultata associata, al contrario, a un aumento del rischio di episodi tromboembolici e di *stroke* [2].

In un'altra importante metanalisi [4] l'età media delle pazienti sottoposte a TOS era compresa tra un minimo di 48 anni (uno studio randomizzato controllato [RCT] di esigue dimensioni) e un massimo di 75. In questo *range* di età e in donne in buone condizioni generali gli estrogeni associati a progestinici avevano dimostrato di aumentare il rischio di malattia tromboembolica, malattia ischemica coronarica (CHD) e *stroke*, mentre la terapia estrogenica non associata aveva aumentato solo il rischio di *stroke*. In donne già affette da malattie cardiovascolari trattate con estrogeni associati a progestinici la stessa revisione ha rilevato un aumento del rischio di malattia tromboembolica. La metanalisi non ha trovato studi randomizzati e controllati dedicati in modo specifico a studiare gli effetti della TOS in donne in menopausa di età relativamente giovane [4]. Tuttavia, uno dei trial inclusi nella revisione (lo studio WHI) aveva riportato un'analisi per sottogruppi segnalando che nella fascia di età compresa tra 50 e 59 anni l'unico importante effetto indesiderato associato alla TOS era rappresentato da un incremento significativo ma modesto nei valori assoluti del rischio tromboembolico e solo nelle donne trattate con associazioni estroprogestiniche [4].

### TOS e mortalità

*La TOS in menopausa non aumenta la mortalità generale, non aumenta la mortalità cardiovascolare [2, 4] e non aumenta la mortalità da cancro [4].*

Questa importante constatazione permette di valutare con serenità l'opportunità di una TOS in menopausa attraverso una stima del rapporto rischio/beneficio da concordare nel rispetto delle opinioni e dei valori delle pazienti interessate.

### TOS ed eventi cardiovascolari (tromboembolie escluse)

*La TOS in menopausa può aumentare l'incidenza di stroke e di eventi coronarici [2, 4].*

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte per le donne; anche se la loro incidenza è più bassa rispetto a quella dei maschi, essa diventa epidemiologicamente rilevante nelle fasce di età più avanzate. Questi end-point vengono subiti con maggior frequenza rispetto al placebo soprattutto dalle donne sottoposte a TOS esenti da precedenti cardiovascolari [2; 4]. Risulta difficile stabilire se il mancato riscontro di un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari in donne già affette da precedenti cardiovascolari possa essere imputabile a un reale effetto differenziale di questi trattamenti o, più verosimilmente, alla minor numerosità delle casistiche arruolate e quindi alla minor potenza statistica di questi confronti. Infatti, la metanalisi [4], che ha arruolato la casistica più vasta, nei confronti *versus* placebo riguardanti l'analisi dell'incidenza di CHD e di *stroke* ha analizzato un numero di donne già affette da problemi cardiovascolari pari a meno di un quinto (17%) del numero di donne esenti da precedenti cardiovascolari.

Nelle donne non affette da precedenti cardiovascolari il rischio di *stroke* risulta associato sia a terapia ormonale a base di soli estrogeni (studio WHI *hysterectomy*: RR [rischio relativo] *stroke* = 1,37 [1,08-1,73]), sia a terapia estroprogestinica non sequenziale (studio WHI *non hysterectomy*: RR *stroke* = 1,34 [1,05-1,72]) [5].

Le terapie estroprogestiniche sequenziali non hanno dimostrato di produrre un aumento del rischio di *stroke* [4], ma non si può stabilire se ciò sia legato o meno alla scarsa potenza statistica di questi confronti. Infatti, la casistica di donne sottoposte a terapie sequenziali esaminata dalla metanalisi [4] (l'unica che ha analizzato in modo separato i confronti *versus* placebo riguardanti i trattamenti estroprogestinici sequenziali e i confronti riguardanti i trattamenti estroprogestinici non sequenziali) è rappresentata esclusivamente da 352 pazienti.

La metanalisi [2], considerando tutti i confronti TOS vs. placebo riporta per lo *stroke* “in prevenzione primaria” un *odds ratio* (OR) = 1,44 (1,10-1,89).

Il rischio di eventi coronarici risulta aumentato solo nelle donne non precedentemente affette da eventi cardiovascolari e solo nei trattamenti ormonali in cui gli estrogeni sono associati ai progestinici in terapie non sequenziali. Queste informazioni rappresentano essenzialmente il risultato dello studio WHI *non hysterectomy* (in cui le donne sono state randomizzate a terapia estrogenica associata a progestinici in formulazione continua o a placebo), che riporta RR di CHD pari a 1,74 (1,05-2,89) a un anno, a 1,49 (1,05-2,12) a 2 anni e a 1,43 (1,05-1,95) a tre anni. È da segnalare però che nonostante la dimensione importante dell'effetto (+22%), la significatività statistica viene perduta per il periodo complessivo di follow-up dello studio, che corrisponde a 5,6 anni (RR = 1,22 [0,98-1,51]) [5].

Le terapie estroprogestiniche sequenziali esaminate dalla metanalisi [4] non hanno dimostrato un aumento del rischio di CHD, ma ciò appare quasi sicuramente correlato alla scarsa potenza statistica di questo confronto (vedi sopra).

### TOS ed eventi tromboembolici

*La TOS basata sulla somministrazione di soli estrogeni non sembra comportare un significativo rischio di episodi tromboembolici.*

Ciò vale sia per le donne in precedenza sane sia per le donne che hanno già subito un evento cardiovascolare. Lo studio WHI *hysterectomy* (in cui 10.739 donne sane sono state assegnate in modo random a terapia estrogenica non associata a progestinici o a placebo) offre il maggior contributo in tal senso e riporta in un follow-up di 6,8 anni un RR di tromboembolia pari a 1,32 (0,99-1,77) [4]. La consistenza dell'effetto (+32%) e il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (-1%) rivelano comunque per questo *outcome* un *trend* non rassicurante a sfavore della terapia ormonale.

L'incidenza di episodi tromboembolici non risulta aumentata neppure nelle donne trattate con soli estrogeni e già affette da precedenti cardiovascolari [4], ma la potenza statistica di questi confronti risulta inferiore (sono state analizzate complessivamente a tal proposito solo 1344 donne).

*La TOS basata sulla somministrazione di estrogeni associati a progestinici in formulazioni continue aumenta significativamente l'incidenza di episodi tromboembolici.*

Lo studio WHI *non hysterectomy* (in cui donne sane sono state randomizzate a terapia estrogenica associa-

ta a progestinici in formulazione continua o a placebo) riporta un aumentato rischio tromboembolico pari a 3,59 (1,95-6,61) a un anno, a 2,98 (1,88-4,71) a due anni, a 2,54 (1,73-3,72) a tre anni e a 2,09 (1,60-2,74) per tutto il periodo di follow-up (5,6 anni).

Analogo rischio è stato dimostrato per le donne affette da precedenti cardiovascolari.

Lo studio HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), che a questo proposito ha reclutato 2763 pazienti, riporta un RR di tromboembolia pari a 3,26 (1,06-9,96) a un anno, a 3,51 (1,42-8,66) a due anni, a 3,12 (1,48-6,58) a 3 anni, a 2,62 (1,39-4,94) a 4 anni. La prosecuzione del follow-up fino a 7 anni (ma non più in condizioni di cecità) è risultata associata a una scomparsa della significatività statistica: RR = 1,37 (0,63-2,98) [4].

*La TOS basata sulla somministrazione di terapie estroprogestiniche sequenziali non ha dimostrato nei confronti vs. placebo un aumento del rischio di tromboembolia [4], ma non si può stabilire se ciò sia legato o meno alla scarsa potenza statistica di questo confronto spiegata dal basso numero di pazienti arruolati (vedi sopra).*

### TOS e funzione cognitiva

*La TOS può peggiorare la funzione cognitiva; ciò appare associato in modo più evidente alle terapie ormonali caratterizzate da formulazioni estroprogestiniche.*

Lo studio WHI ha analizzato il rischio di un deterioramento della funzione cognitiva in donne randomizzate a estrogeni da soli o a placebo (sottostudio WHI *hysterectomy*) e in donne randomizzate a estroprogestinici in formulazioni continue o a placebo (sottostudio WHI *non hysterectomy*) [4].

In particolare sono stati considerati i seguenti outcome: funzione cognitiva globale, deterioramento grave della funzione cognitiva globale, deterioramento lieve della funzione cognitiva, rischio di demenza.

Sia nelle donne WHI *hysterectomy* sia in quelle WHI *non hysterectomy* la terapia ormonale è risultata associata a un decadimento non significativo della funzione cognitiva globale, mentre non è risultata associata a un incremento del rischio di decadimento cognitivo lieve. Per quanto riguarda l'outcome “deterioramento grave della funzione cognitiva (> 2SD)”, nelle donne WHI *hysterectomy* non è stato rilevato un aumento del rischio. Invece, nelle donne randomizzate a formulazioni estroprogestiniche continue o a placebo (WHI *non hysterectomy*) il rischio di deterioramento grave è risultato significativamente aumentato: RR = 1,57 (1,10-2,24).

Il rischio di demenza è stato analizzato nello studio WHI solo nelle donne di età superiore a 65 anni [4]. Nelle pazienti WHI *histerectomy* non è stato rilevato un maggior rischio di demenza. Invece, nelle donne randomizzate a formulazioni estroprogestiniche continue o a placebo (WHI *non histerectomy*) il rischio di demenza è risultato significativamente aumentato: RR = 1,97 (1,16-3,33).

Un'altra metanalisi [1] ha cercato evidenze a sostegno di una qualche efficacia della TOS sulle funzioni cognitive di donne in buone condizioni di salute. Gli autori riportano che alcuni studi di piccole dimensioni elaborati da un unico gruppo di ricerca hanno rilevato in donne giovani (< 47 anni) in menopausa chirurgica un miglioramento di alcune funzioni di memoria verbale (ricordi a brevissimo termine, ragionamento astratto, accuratezza e velocità di ideazione) dopo tre iniezioni mensili di 10 mg di estradiolo. La metanalisi non ha però dimostrato l'esistenza di ruoli clinicamente rilevanti della TOS sulle funzioni cognitive.

### TOS e cancro

*Gli estrogeni da soli non sembrano comportare un aumentato rischio di cancro al seno.*

Nessuno degli otto RCT esaminati dalla metanalisi [4] ha riportato un aumento dell'incidenza di cancro al seno nelle donne sottoposte a terapie sostitutive ormonali con estrogeni non associati a progestinici, indipendentemente dalla dose somministrata e in follow-up da 2 a 6,8 anni.

Lo studio WHI *histerectomy* ha anzi dimostrato in un follow-up di 6,8 anni un *trend* a favore della terapia ormonale ai limiti della significatività statistica: RR = 0,78 (0,59-1,01)

*La TOS può comportare un maggior rischio di cancro al seno se somministrata in formulazioni estroprogestiniche.*

L'associazione tra cancro al seno e TOS estroprogestinica in formulazioni continue è stata esaminata da 7 trial considerati dalla metanalisi [4], in follow-up da 1 a 7 anni e con formulazioni ormonali a diversi dosaggi. Una significatività statistica a sfavore del trattamento ormonale è stata dimostrata solo nello studio WHI *non histerectomy* in un follow-up complessivo di 5,6 anni: RR = 1,26 (1,02-1,56). Un'analisi del *trend* temporale eseguita in questo studio ha dimostrato però che il rischio aumenta solo dopo il quarto anno di esposizione.

La associazione tra cancro al seno e TOS estroprogestinica in formulazioni sequenziali è stata esaminata in 3 trial considerati dalla metanalisi [4]. In nessun caso la TOS è risultata associata a un aumento del rischio.

È però da segnalare che il numero di pazienti studiato era basso (872 donne).

*La TOS può ridurre l'incidenza di cancro al colon, almeno per le formulazioni estroprogestiniche.*

La associazione tra cancro al colon e TOS è stata esaminata da 12 trial considerati dalla metanalisi [4], in follow-up da 1 a 6,8 anni e con formulazioni ormonali a diversi dosaggi.

Gli estrogeni non associati non sembrano aumentare il rischio di cancro al colon (2 trial).

Gli estroprogestinici in formulazioni continue non sembrano aumentare il rischio di cancro al colon (7 trial). Nello studio WHI *non histerectomy* è stato anzi rilevato un minor rischio di questo outcome: RR = 0,62 (0,43-0,89).

Gli estroprogestinici in formulazioni sequenziali non sembrano aumentare il rischio di cancro al colon (3 trial).

*La TOS non aumenta il rischio di cancro all'endometrio, ciò è stato rilevato per qualsiasi formulazione.*

La metanalisi [4] ha incluso 13 trial in cui l'incidenza di questo outcome è stata analizzata in follow-up da 1 a 6,8 anni.

Gli estrogeni non associati non sembrano aumentare il rischio di cancro endometriale (2 trial).

Gli estroprogestinici in formulazioni continue non sembrano aumentare il rischio di cancro endometriale (7 trial).

Gli estroprogestinici in formulazioni sequenziali non sembrano aumentare il rischio di cancro endometriale (4 trial).

*La TOS non modifica l'incidenza di cancro ovarico.*

Un solo studio recensito dalla metanalisi [4] ha considerato l'incidenza di questo outcome (studio WHI *non histerectomy*) in un follow-up di 5,6 anni. Non è stata riscontrata differenza significativa tra i due bracci (rispettivamente: estrogeni e progestinici in formulazioni continue e placebo) ma con un *trend* a sfavore per le donne assegnate al trattamento attivo: RR = 1,59 (0,78-3,25).

### TOS e fratture

*L'incidenza di fratture del femore risulta significativamente ridotta dagli estrogeni non associati.*

Lo studio WHI *histerectomy* ha rilevato a favore delle donne trattate con estrogeni una riduzione del rischio di fratture del femore pari a 0,61 (0,41-0,91) in 6,8 anni.

Per i trattamenti estroprogestinici i risultati sono eterogenei. Nello studio WHI *non hysterectomy* in 5,6 anni di follow-up è stata dimostrata una debole significatività statistica a favore del braccio di intervento estrogeni più progestinici in schemi continui: RR = 0,68 (0,48-0,97). Invece, nello studio HERS (stessa associazione estroprogestinica) non sono state dimostrate a 4 anni differenze tra i due bracci. Sempre nello studio HERS, nella prosecuzione del trial in assenza di cecità in un follow-up proseguito fino a 8 anni, è stato dimostrato al contrario un aumento significativo dell'incidenza di fratture nel braccio assegnato a TOS: RR = 2,10 (1,06-4,16).

La metanalisi [4] non riporta risultati riferiti a terapie estroprogestiniche sequenziali.

*L'incidenza di fratture vertebrali risulta significativamente ridotta dagli estrogeni non associati.*

Lo studio WHI *hysterectomy* ha rilevato a favore delle donne trattate con estrogeni una riduzione del rischio di fratture del femore pari a RR = 0,62 (0,42-0,93) in 6,8 anni.

Per i trattamenti estroprogestinici i dati sono eterogenei. Nello studio WHI *non hysterectomy* in 5,6 anni di follow-up è stata dimostrata una debole significatività statistica a favore del braccio di intervento estrogeni più progestinici in schemi continui: RR = 0,65 (0,44-0,97). Invece, nello studio HERS non sono state riscontrate differenze significative tra i due bracci [4]. La metanalisi [4] non riporta risultati riferiti a terapie estroprogestiniche sequenziali.

*L'incidenza di fratture di ogni tipo risulta significativamente ridotta dagli estrogeni non associati.*

Lo studio WHI *hysterectomy*, che ha contribuito in modo prevalente alla casistica esaminata dalla metanalisi [4], ha rilevato a favore delle donne trattate con estrogeni una riduzione del rischio di fratture di ogni tipo pari a 0,71 (0,64-0,79) in 6,8 anni. In altri due trial la differenza non è risultata significativa.

Per i trattamenti estroprogestinici i dati sono eterogenei. Nello studio WHI *non hysterectomy* in 5,6 anni di follow-up è stata dimostrata una significatività statistica a favore del braccio di intervento estrogeni più progestinici in schemi continui: RR = 0,78 (0,71-0,85). Invece, nello studio HERS e nello studio ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis in older women trial*) non sono state riscontrate differenze significative tra i due bracci [4]. La metanalisi [4] non riporta risultati riferiti a terapie estroprogestiniche sequenziali.

## TOS e colelitiasi

*L'incidenza di colelitiasi risulta significativamente aumentata dagli estrogeni non associati.*

Tre studi inclusi dalla metanalisi [4] hanno esaminato i confronti estrogeni vs. placebo per l'incidenza di colelitiasi con indicazioni chirurgiche. Lo studio WHI *hysterectomy* contribuisce alla maggior parte di questa casistica [4]. Le donne trattate con estrogeni non associati presentano un rischio di colelitiasi con indicazioni chirurgiche significativamente aumentato: *pooled* RR = 1,75 (1,40-2,19).

Per le associazioni estroprogestiniche i dati sono contrastanti.

Quattro studi inclusi dalla metanalisi [4] hanno esaminato i confronti estrogeni associati a progestinici in schemi continui vs. placebo per l'incidenza di colelitiasi caratterizzata da indicazioni chirurgiche. L'incidenza di questo outcome appare aumentata solo nello studio WHI *non hysterectomy*, 5,6 anni di follow-up (RR 1,64 [1,30-2,06]), mentre non risulta significativamente diversa nei due bracci negli altri tre studi (anche se il *trend* è a sfavore delle donne assegnate a TOS).

La somministrazione di estrogeni e progestinici in terapie sequenziali (due studi) non risulta associata ad aumentata incidenza di questo end-point.

## TOS e iperplasia endometriale

*L'incidenza di iperplasia endometriale risulta significativamente aumentata dagli estrogeni non associati.*

La metanalisi [3] ha dimostrato che le terapie ormonali sostitutive caratterizzate dalla somministrazione di soli estrogeni a dosi moderate o alte risultano associate a un'aumentata incidenza di iperplasia endometriale, sanguinamenti irregolari e ridotta *compliance* al trattamento.

L'OR di iperplasia endometriale per terapie estrogeniche a dosi moderate della durata fino a sei mesi è pari a 5,4 (1,4-20,9), per terapie di durata fino a 24 mesi è pari a 9,58 (5,93-15,46), per terapie di durata fino a 36 mesi è pari a 15,99 (9,28-27,54).

*L'aggiunta di preparati progestinici somministrati sia continuativamente sia per via sequenziale è risultata associata a minor incidenza di iperplasia e a maggior compliance.*

In particolare, le associazioni estroprogestiniche in formulazioni continuative non hanno dimostrato questa complicanza.

Le associazioni estroprogestiniche sequenziali risultano

associate a una maggior incidenza di iperplasia endometriale soprattutto nelle formulazioni che prevedono somministrazioni di progestinici molto distanziate.

### TOS, sintomi da menopausa e qualità di vita

La metanalisi [5] ha confrontato in donne in menopausa spontanea o chirurgica in condizioni di salute altrimenti buone l'efficacia rispetto al placebo della TOS sui sintomi vasomotori e sul rischio di effetti collaterali precoci.

Le donne assegnate a trattamenti attivi erano trattate con estrogeni di qualunque tipo somministrati per via orale con o senza progestinici (in uso sequenziale o continuo) per un periodo minimo di trattamento pari a tre mesi.

L'outcome principale considerato dalla metanalisi era rappresentato da qualsiasi sensazione di *flush*/sudorazione anomala sperimentato dalla donna.

La durata del follow-up nel *pool* nei 24 studi recensiti andava da 3 a 36 mesi, essendo la maggioranza dei trial caratterizzati da una durata inferiore a sei mesi.

I risultati della revisione sono così riassunti:

1. **numero di episodi:** le donne sottoposte a TOS hanno presentato rispetto alle donne trattate con placebo una significativa riduzione del numero settimanale di disturbi vasomotori (*Weighted Mean Difference* [WMD] -17,92, 95% CI da -22,86 a -12,99), equivalente a un RR pari a 0,75 (0,643-0,823);
2. **gravità dei sintomi:** le donne sottoposte a TOS hanno presentato una significativa riduzione della frequenza di episodi importanti: OR 0,13 (0,07-0,23);
3. **abbandono della terapia per inefficacia:** la frequenza di episodi di non *compliance* giustificati da inefficacia era significativamente maggiore nelle donne assegnate a placebo: OR 10,51 (5,00-22,09);
4. **abbandono della terapia per effetti collaterali:** la frequenza di tensione mammaria, edemi, dolore articolare, sintomi di natura psichica non era significativamente diversa tra i due gruppi;
5. le donne randomizzate a placebo hanno subito una riduzione del 57,7% (45,1-67,7) del numero medio dei sintomi rilevato all'inizio dello studio.

Conclusioni della metanalisi [5]: la TOS somministrata per os risulta molto efficace nell'alleviare i sintomi vasomotori associati alla menopausa.

È comunque degna di nota anche l'elevata risposta al placebo.

Resta da stabilire in studi tarati *ad hoc* l'importanza di trattamenti diversi in termine di dose, tipologia di prodotto o schema di trattamento.

Tre studi esaminati dalla metanalisi [4] hanno valutato se la TOS può produrre vantaggi rispetto al placebo nei livelli di qualità della vita (QoL).

Haines ha valutato le modifiche dei parametri di QoL in una piccola casistica di 169 donne cinesi assegnate a terapie estrogeniche non associate o a placebo. La QoL è stata misurata attraverso una variante dello stru-

mento *World Health Organization Quality of Life rating scale* (WHOQOL).

In un follow-up di 12 mesi le differenze tra braccio di intervento e braccio di controllo non sono risultate significative.

Il mega studio WHI *non hysterectomy* – in cui le donne erano assegnate a terapia estroprogestinica in schema continuo o a placebo – ha dimostrato che alcuni parametri di qualità della vita possono essere migliorati, ma solo temporaneamente [4]. L'analisi dell'outcome attraverso lo strumento RAND 36 ha dimostrato infatti, a un anno dall'inizio della terapia, significative modifiche negli *scores* di qualità di vita per due delle otto categorie di QoL analizzate. Più in dettaglio sono state riscontrate differenze significative per *physical functioning* (WMD 0,80 [0,36-1,24]) e *role limitations due to physical problems* (WMD 1,40 [0,30-2,50]). Tuttavia, a distanza di tre anni dall'inizio del trattamento le differenze tra braccio di intervento e braccio di controllo non risultavano più significative.

Lo studio di Obel ha valutato la QoL in 151 donne assegnate a terapie estroprogestiniche sequenziali o non sequenziali o a placebo. Anche per le donne sottoposte a terapie sequenziali non è stata riscontrata differenza rispetto al placebo negli score di QoL.

È da rilevare, peraltro, che l'esiguità delle casistiche di Heines e Obel rendono problematica l'interpretazione della mancata significatività statistica tra i due bracci, che può essere spiegata anche dalla scarsa potenza statistica dei confronti.

## CONCLUSIONI

Alla luce di quanto esposto possono essere tratte le conclusioni di seguito riportate.

### Qualità della letteratura recensita

Le metanalisi di studi RCT offrono maggiori garanzie rispetto a qualsiasi studio osservazionale, soprattutto se di buona qualità metodologica. La qualità dei cinque lavori Cochrane recensiti appare variabile (*score* di Oxman da 4 a 6, vedi [www.progettoasco.it](http://www.progettoasco.it)), ma sufficiente (un punteggio inferiore a 4 esprime importanti problemi di metodo <sup>4</sup>).

Le maggiori difficoltà interpretative dei risultati degli studi sulla TOS in menopausa appaiono correlate principalmente a elementi della loro validità esterna, risultando queste ricerche estremamente eterogenee relativamente a:

- tipologia dell'intervento (estrogeni da soli in associazione e, se in associazione, in terapie progestiniche continue o sequenziali);
- via di somministrazione utilizzata (orale, transdermica, in taluni casi iniettiva);
- durata del follow-up (mesi o anni);
- tipologia degli outcome prescelti (più o meno correlati a modifiche importanti dello stato di salute).

### Come decidere TOS in menopausa?

Attualmente le evidenze indicano che la TOS non deve essere utilizzata allo scopo di prevenire eventi cardiovascolari.

Allo stato attuale delle conoscenze, a nostro parere la TOS in menopausa dovrebbe essere destinata a casi caratterizzati da un rapporto rischio/beneficio accettabile.

Appare sensato, in donne particolarmente sintomatiche, per periodi brevi e dopo aver discusso con la paziente il rapporto rischio/beneficio, somministrare terapie ormonali allo scopo di alleviare i sintomi collegati alla menopausa, anche se la letteratura recensita rivela che l'effetto placebo è molto alto e che i possibili benefici in termini di miglioramento della QoL sono molto transitori.

Per guidare alla discussione del rapporto rischio-beneficio con la paziente, la Tabella II riporta i NNT (*Number Needed to Treat*) e i NNH (*Number Needed to Harm*) relativi a vari outcome considerati da alcuni importanti trial esaminati dalle 5 metanalisi [1, 2, 3, 4, 5]<sup>5-9</sup>.

Tuttavia, quando si interpretano i dati di una metanalisi questi calcoli possono essere precisi solo in presenza di un rischio basale molto omogeneo entro il *pool* di trial recensiti (cosa molto difficile da rilevare<sup>10</sup>). Pertanto, volutamente, nella Tabella II riportiamo i NNT calcolati per singoli trial e limitatamente alle esperienze di ricerca più importanti.

Il lettore potrà – attraverso la Tabella – farsi un'idea generale dell'efficacia della TOS sull'incidenza degli outcome più importanti.

I NNT riportati nella Tabella II sono stati aggiustati a 5 anni di follow-up, al fine di rendere comparabili i risultati rilevati in trial caratterizzati da diversa lunghezza del follow-up.

### I limiti della nostra ricerca bibliografica

Dobbiamo ricordare che la nostra ricerca bibliografica è limitata alle evidenze pubblicate in Cochrane Library nel database CSDR (*Cochrane Database of Systematic Review*). La strategia di ricerca illustrata in Tabella I applicata a *MedLine* ha prodotto – prima della pubblicazione di questo articolo – trenta referenze bibliografiche indicizzate come “metanalisi”.

La nostra è stata però una scelta precisa.

La *Cochrane Library* rappresenta una fonte di evidenze universalmente accreditata, e in particolare una sua sezione, il CSDR, contiene revisioni sistematiche di buona qualità direttamente preparate dagli esperti Cochrane.

Nonostante alcuni limiti di metodo (vedi il nostro *critical appraisal* in Appendice), le metanalisi da noi recensite rappresentano pertanto molto probabilmente il miglior materiale EBM (*Evidence Based Medicine*) disponibile su questo argomento.

### I limiti connessi alla trasferibilità dei risultati dello studio WHI

Le principali informazioni tratte da studi randomizzati

e controllati sugli effetti della TOS in donne relativamente sane proviene dai dati dello studio WHI<sup>2,3</sup>, che ha pesantemente influenzato i risultati relativi ai principali outcome riportati dalle metanalisi.

Nello studio WHI le donne in menopausa che al momento dello screening avevano ancora l'utero erano state inserite nel protocollo “Estrogen Plus Progestin vs. Placebo”<sup>2</sup>, mentre le donne isterectomizzate erano state assegnate nel protocollo “Conjugated Equine Estrogen vs. Placebo”<sup>3</sup>. La maggior parte delle donne coinvolte era stata reclutata attraverso una campagna basata su inviti recapitati per posta; a questo invito postale era stata associata un'azione di rinforzo attraverso i mass media.

I principali criteri di elezione dello studio erano: età compresa tra i 50 e i 79 anni, menopausa, probabilità di risiedere nella stessa area geografica per almeno tre anni, firma del consenso informato. Una donna era considerata in menopausa se non aveva più avuto mestruazioni da almeno 6 mesi (12 mesi per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni), se era stata isterectomizzata, o se già aveva utilizzato TOS per la menopausa. I principali criteri di esclusione erano rappresentati da: malattie gravi (qualsiasi condizione medica comportante rischio di morte entro tre anni); condizioni per le quali una terapia ormonale poteva essere rischiosa (ad es. precedente cancro al seno, altre forme tumorali insorte negli ultimi 10 anni, eccezion fatta per i tumori cutanei diversi dal melanoma); bassi livelli di ematocrito o di piastrine; condizioni che potevano condizionare bassi livelli di *compliance* (alcolismo, demenza). Prima della raccolta dei dati di base veniva richiesto un periodo di *wash-out* terapeutico di tre mesi. Le donne analizzate nei due rami dello studio WHI avevano in media 63 anni ed erano mediamente in sovrappeso (indice di massa corporea [BMI] 28,5 nel ramo “Estrogen Plus Progestin vs. Placebo” e 30,1 nel ramo “Estrogen Plus Progestin vs. Placebo”). Circa il 40% era affetto da ipertensione arteriosa. Le percentuali di pazienti affette da coronaropatia, *stroke* o con anamnesi positive per episodi tromboembolici variava in tutta la casistica da 0,8 a 5,6%.

Le donne non isterectomizzate erano maggiormente rappresentate nelle fasce di età più giovani e nella percentuale di soggetti di razza bianca. Questo gruppo era inoltre rappresentato da donne più magre, con valori di pressione arteriosa leggermente inferiori e con minor prevalenza di malattie. Infatti le percentuali di diabetiche, ipertese, dislipidemiche, coronaropatiche, e di pazienti con pregresso *stroke* risultavano inferiori rispetto ai valori riscontrati nel gruppo delle donne isterectomizzate.

Le donne non isterectomizzate risultavano aver fatto meno uso di preparati ormonali (*past o current users*: 25,8% vs. 48,4%) e, se sottoposte a questi trattamenti, lo erano state per un periodo di tempo inferiore.

**TABELLA II**  
**Eventi desiderati associati alla TOS.**

OUTCOME	TRATTAMENTO ORMONALE VS. PLACEBO	TRIAL	FOLLOW-UP	NNT AGGIUSTATO A 5 ANNI		
				STIMA PUNTUALE	LIMITE INFERIORE IC 95%	LIMITE SUPERIORE IC 95%
Riduzione delle vampate di calore	ogni tipo	PEPI 98	3	4	3	8
Riduzione incidenza di fratture del femore	E	WHI <i>histerectomy</i> 98	6,8	294	164	1396
Riduzione incidenza di fratture del femore	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	387	202	4388
Riduzione incidenza di fratture vertebrali	E	WHI <i>histerectomy</i> 98	6,8	306	167	1773
Riduzione incidenza di fratture vertebrali	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	433	226	5382
Riduzione incidenza fratture (tutte)	E	WHI <i>histerectomy</i> 98	6,8	35	27	51
Riduzione incidenza fratture (tutte)	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	46	33	73
Riduzione incidenza di cancro al colon	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	321	184	1276

**Eventi indesiderati associati alla TOS**

OUTCOME	TRATTAMENTO ORMONALE VS. PLACEBO	TRIAL	FOLLOW-UP	NNH AGGIUSTATO A 5 ANNI		
				STIMA PUNTUALE	LIMITE INFERIORE IC 95%	LIMITE SUPERIORE IC 95%
Rischio di tromboembolie	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	109	81	169
Rischio di <i>stroke</i>	E	WHI <i>histerectomy</i> 98	6,8	170	97	671
Rischio di <i>stroke</i>	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	246	135	1406
Rischio di coronaropatia	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	3	172	92	1229
Rischio di deterioramento intellettuale grave	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	4,2	67	37	313
Rischio di demenza (> 65 anni)	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	4,05	92	52	388
Rischio di cancro al seno	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	229	121	2114
Rischio di coleditiasi con indicazioni chirurgiche	E	WHI <i>histerectomy</i> 98	7,1	68	49	111
Rischio di coleditiasi con indicazioni chirurgiche	EP	WHI <i>non histerectomy</i> 98	5,6	107	74	198

PEPI: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions; WHI: Women's Health Initiative.

**Limiti della Tabella**

Le informazioni ricavabili dagli NNT (calcolati con i rispettivi limiti di confidenza) sono solo indicative.

Il NNT esprime il numero di pazienti da trattare per ottenere un outcome in un paziente.

NNT (Number Needed To Treat) si chiama anche NNH (Number Needed To Harm) quando esprime il numero di soggetti da trattare per produrre un evento indesiderato in un paziente.

La stima puntuale è quella ricavabile dai dati estratti dal singolo trial.

La stima intervallare (intervalli di confidenza) esprime la precisione della stima puntuale: con un'attendibilità del 95% il valore vero, ossia quello della popolazione di donne che ha generato il campione del trial, si trova tra il limite inferiore e il limite superiore dell'intervallo di confidenza.

Il calcolo dell'NNT, basato su un'analisi dei dati crudi (numero di eventi registrati e totale dei pazienti reclutati nei singoli bracci) non fornisce alcuna informazione sull'andamento temporale di un fenomeno, vale a dire non è in grado di stabilire in quale periodo del follow-up il fenomeno sia più o meno rilevante.

I vari NNT sono stati aggiustati per un follow-up "comune" di 5 anni. L'aggiustamento permette al lettore di confrontare gli NNT ricavabili dai vari trial al fine di formulare un grossolano giudizio sul rapporto rischio/efficacia. L'aggiustamento può però produrre informazioni ancora meno precise per i trial caratterizzati da un follow-up inferiore a 5 anni.

(continua)



(Tabella II segue)

**Modalità di calcolo dell'NNT aggiustato a 5 anni**

- L'NNT è calcolabile dalla formula generale  $NNT = 1/ARR$
- L'ARR è calcolabile dalla formula generale  $ARR = ARc - ARi$
- $ARc$  = rischio assoluto dei controlli = n. eventi / n. pazienti assegnati al braccio di controllo  
 $ARi$  = rischio assoluto del braccio di intervento = n. eventi / n. pazienti assegnati al braccio di intervento
- Gli intervalli di confidenza di NNT sono stati ricavati dagli intervalli di confidenza di ARR secondo la formula riportata al punto 1
- Gli intervalli di confidenza di ARR sono stati calcolati dalla formula generale  
Limite inferiore IC 95%  $ARR = ARR - 1,96 * \text{radq}((ARc * (1 - ARc) / n. \text{controlli}) + (ARi * (1 - ARi) / n. \text{intervento}))$   
Limite superiore IC 95%  $ARR = ARR + 1,96 * \text{radq}((ARc * (1 - ARc) / n. \text{controlli}) + (ARi * (1 - ARi) / n. \text{intervento}))$
- L'aggiustamento a 5 anni di NNT è dato da  $\text{adj-NNT} = NNT * (\text{anni follow-up trial} / 5)$

*NNT: Number Needed To Treat; ARR: Absolute Risk Reduction; ARc: Adverse Event Rate in the Control Group; ARi: Adverse Event Rate in the Active Drug Arm.*

**Il commento del Ginecologo**

Analizzare i NNT (Tab. II) permette di gestire le pazienti in modo il più possibile basato sulle evidenze. Purtroppo vi è una grave carenza di dati provenienti da studi randomizzati e controllati riferiti a pazienti di età più giovane e/o trattate con le formulazioni estrogeniche o etroprogestiniche maggiormente utilizzate in Italia.

I risultati dello studio WHI potrebbero quindi essere potenzialmente poco trasferibili a donne di età diverse (ad es. più giovani) e/o trattate con formulazioni ormonali diverse da quelle orali.

Pertanto, l'analisi dei risultati dello studio WHI potrebbe comportare una sovrastima del rischio collegato alla TOS inducendo erroneamente i medici a escludere da una terapia potenzialmente vantaggiosa donne diverse da quelle WHI per età, comorbidità e cotrattamenti.

Probabilmente queste nuove conoscenze dei rischi associati alla TOS potrebbero non aver condotto i medici a una maggiore selezione dei casi da trattare, ma piuttosto potrebbero aver incoraggiato un uso massivo di terapie alternative di cui in genere non vi sono adeguate documentazioni di efficacia rispetto al placebo (l'unico dato finora certo è il loro costo).

Ma d'altra parte, nonostante sia giusto riconoscere che i risultati dello studio WHI potrebbero essere poco trasferibili a donne di età diverse (ad es. più giovani e/o trattate con formulazioni ormonali diverse) non abbiamo ancora dati da studi randomizzati così ampi che confermino che le donne più giovani e sane e/o trattate con formulazioni ormonali di altro tipo abbiano un rapporto rischi benefici migliore. Gli studi più recenti sembrano comunque rassicurare in tal senso, questo è biologicamente plausibile e su questo dovremmo basarci in attesa di ampi studi randomizzati di conferma. Questi infatti richiederebbero molto tempo ed è ipotizzabile che si riesca ad eseguirli su di un campione di donne non altrettanto numeroso per il minore utilizzo dell'HRT e per la riduzione delle risorse economiche dedicate alla ricerca conseguenti agli allarmi provocati dal WHI.

Lino Del Pup

*U.O. Oncologia Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori, CRO, Aviano (PN)  
Membro del Direttivo della Società Italiana di Ginecologia della Terza Età (SIGITE)*

**Bibliografia**

- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative 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.

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.

- Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271-8.

- <sup>5</sup> Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. *Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003122.
- <sup>6</sup> Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sánchez GL, Bonfill X. *Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD002229.
- <sup>7</sup> Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD000402.
- <sup>8</sup> Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA; Cochrane HT Study Group. *Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD004143.
- <sup>9</sup> MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. *Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD002978.
- <sup>10</sup> Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. *Numbers needed to treat derived from metaanalyses - sometimes informative, usually misleading*. BMJ 1999;318:1548-51.

## APPENDICE

### [1] Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. *Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003122.

#### Breve sintesi

**Obiettivo:** valutare l'efficacia degli estrogeni da soli o in associazione nelle funzioni cognitive delle donne in menopausa.

**Risultati della metanalisi:** gli autori dichiarano di non aver trovato convincenti evidenze a sostegno di una qualche efficacia della terapia estrogenica sulle funzioni cognitive di donne in menopausa in buone condizioni di salute.

#### Critical appraisal

La ricerca delle evidenze è stata eseguita attraverso ricerca elettronica su 12 database di referenze di articoli pubblicati dal 1987 in poi (che gli autori descrivono nei dettagli). Sono stati ricercati tutti gli articoli pertinenti l'oggetto della revisione pubblicati prima del 16 marzo 2002. Gli autori non riportano di aver eseguito anche una ricerca manuale degli articoli (cinque volte più efficace di una ricerca elettronica), né di aver contattato personalmente i singoli autori alla ricerca di dati non pubblicati. Non riportano inoltre di aver adottato tecniche rivolte alla presenza di un eventuale *publication bias*. Per i dettagli della strategia di ricerca elettronica il lettore viene rimandato alla metodologia pubblicata dal *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* sul sito Cochrane. I criteri di inclusione della metanalisi sono specificati con chiarezza. Un eventuale *bias* di selezione è stato prevenuto attraverso una selezione indipendente degli articoli da parte di due revisori e da una valutazione indipendente della qualità delle singole ricerche operata da altri due revisori. L'analisi della qualità degli studi è stata utilizzata come criterio di inclusione. Gli autori hanno utilizzato per il *pooling* una tecnica metanalitica basata sul *random effect model* (che fornisce risultati più conservativi, cioè caratterizzati da intervalli di confidenza larghi), che viene di solito adottata in presenza di signifi-

cata eterogeneità dei risultati delle ricerche. La scelta del modello random è stata giustificata dal presupposto che gli studi sottoposti a metanalisi fossero potenzialmente caratterizzati da importanti differenze tra i partecipanti arruolati e gli interventi studiati. La qualità della revisione appare elevata (*score* di Oxman: 6); la ricerca bibliografica è stata eseguita solo attraverso motore elettronico, ma su una grande varietà di database e su un vastissimo arco di pubblicazione. È da notare che gli autori hanno utilizzato una tecnica di *pooling* basata sul *random effect model* anche in presenza di omogeneità entro il *pool*; una *sensitivity analysis* eseguita da chi scrive utilizzando il modello *fixed effect based* non ha però modificato – quando presente – la non significatività dei singoli confronti.

### [2] Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sánchez GL, Bonfill X. *Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD002229.

#### Breve sintesi

Obiettivo della revisione era valutare l'efficacia della terapia estrogenica nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria nelle donne in menopausa. Viene concluso che in base alle evidenze raccolte non sembra ammissibile consigliare l'utilizzo della terapia estrogenica per prevenire eventi cardiovascolari in donne in menopausa già affette o non affette da danno cardiovascolare. Le donne a rischio tromboembolico in terapia estrogenica per altre ragioni (ad es. per i sintomi da menopausa) dovrebbero essere in particolare modo scoraggiate dall'utilizzo di terapie ormonali sostitutive.

#### Critical appraisal

Gli autori hanno ricercato trial pubblicati tra il 1998 e il dicembre 2002 utilizzando le referenze bibliografiche reperite in diversi database (*Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, National*

*Research Register, Clinical Trials.gov, Spanish Clinical Trials*).

La ricerca è stata estesa alle referenze bibliografiche degli articoli reperiti. La strategia di ricerca è stata riportata dagli autori nei minimi dettagli. Non viene specificato se siano state adottate tecniche rivolte a indagare sull'esistenza di *publication bias*; non viene specificato se siano state adottate tecniche di *handsearching* (la ricerca manuale è in genere cinque volte più efficace della ricerca attraverso motori elettronici); non viene specificato se gli autori abbiano contattato individualmente i ricercatori alla ricerca di dati non pubblicati. In base a queste considerazioni non può essere totalmente escluso che l'eshaustività della ricerca possa essere insufficiente. I criteri di inclusione sono ben specificati. Sono stati inclusi nella revisione sia i trial in cui la randomizzazione era esplicitamente dichiarata dagli autori, sia quelli in cui l'esistenza della randomizzazione poteva essere dedotta dalla lettura dell'articolo. Ciò potrebbe avere inficiato la qualità delle ricerche recensite (ad es. per l'inclusione di trial "quasi randomizzati" di bassa validità interna), ma ciò non sembra confermato dalla valutazione di qualità eseguita dai revisori (vedi oltre). Due revisori hanno stabilito in modo indipendente per ogni trial il soddisfacimento o meno dei criteri di inclusione e tre revisori indipendenti hanno estratto i dati dagli articoli; la probabilità di *bias* di selezione appare pertanto bassa. La qualità delle pubblicazioni recensite è stata valutata attraverso lo score di Jadad (*range*: da 0 a 5) e la qualità degli studi inclusi è risultata elevata (punteggio: 5 per tutti i trial, eccezion fatta per due ricerche per cui lo score era 4). La metanalisi ha considerato solo outcome dicotomici (studi di eventi). Gli autori hanno utilizzato per il *pooling* il modello metanalitico *fixed* in quanto l'eterogeneità (espressa da un Q test  $P > 0,10$ ) era risultata assente per tutti i confronti esaminati. I risultati di efficacia sono stati espressi in parte come *pooled odds ratio*, in parte come *pooled RR*. Le tecniche statistiche utilizzate appaiono pertanto corrette.

**Conclusioni:** la revisione appare di discreta qualità (score di Oxman: 5). I limiti maggiori sono costituiti da una possibile non esauritività della ricerca e da una povertà del commento dei risultati.

**[3] Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD000402.**

#### **Breve sintesi**

**Obiettivo:** stabilire quale tipo di TOS in menopausa risulta associata a una minore incidenza di iperplasia endometriale e/o di carcinoma dell'endometrio e a una minore incidenza di sanguinamenti vaginali indesiderati.

**Conclusioni:** la terapia estrogenica non associata a progestinico a dosi moderate o alte risulta associata

a un'aumentata incidenza di iperplasia endometriale, sanguinamenti irregolari e ridotta *compliance* al trattamento. L'aggiunta di preparati progestinici somministrati sia continuativamente sia per via sequenziale è risultata associata a minore incidenza di iperplasia e a maggiore *compliance*.

#### **Critical appraisal**

Gli autori hanno esplorato nove database esplicitando la strategia di ricerca nei dettagli; hanno eseguito anche una ricerca manuale degli articoli (le ricerche manuali sono cinque volte più efficaci di quelle elettroniche), e hanno esteso la ricerca di RCT alle referenze bibliografiche degli articoli reperiti. Attraverso *personal communications* con i ricercatori hanno anche cercato dati non pubblicati. L'intervallo temporale della ricerca è stato riportato. Gli autori non riportano di aver indagato sulla presenza di *publication bias*. I criteri di inclusione della revisione sono esplicitati con chiarezza.

La selezione dei trial e la valutazione della qualità degli studi sono state eseguite da più revisori, a garanzia della mancanza di *bias* di selezione. Gli autori hanno esplorato la qualità metodologica degli studi sottoposti a revisione descrivendo il metodo nei dettagli e hanno utilizzato questa valutazione della qualità in *sensitivity analysis* rivolte a indagare sulle cause di eterogeneità riscontrate nei diversi *pooling*. L'eterogeneità è stata indagata attraverso metodiche formali (statistica Q e statistica I<sup>2</sup>). Parte dell'eterogeneità riscontrata nella metanalisi era spiegata dalla diversa qualità dei trial sottoposti a revisione. A giudizio di chi scrive la metanalisi non è stata effettuata utilizzando statistiche adeguate. Gli autori hanno infatti utilizzato il *Peto pooled odds ratio*, utilizzando questa tecnica metanalitica anche nei confronti caratterizzati da alti livelli di eterogeneità, quando sarebbe stata più indicata la tecnica di Der Simonian Laird. Molti dei confronti studiati erano inoltre caratterizzati da sbilanciamenti consistenti nella numerosità dei due bracci, situazione che dovrebbe controindicare l'utilizzo del *Peto odds ratio*. Altra circostanza che rende poco adatta la tecnica di *pooling* adottata. Infine, è per lo più mancata l'unica caratteristica che avrebbe giustificato a buon titolo l'utilizzo del *Peto odds ratio*, ossia una bassa frequenza degli outcome studiati.

**Conclusioni:** la revisione appare di qualità medio-bassa (score di Oxman: 4-5), essenzialmente per la tecnica di *pooling* adottata.

**[4] Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA; Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD004143.**

#### **Breve sintesi**

**Obiettivo:** valutare gli effetti a lungo termine della TOS sulla mortalità, sull'incidenza di cardiopatia, tromboem-

bolia, *stroke*, attacco ischemico transitorio, cancro al seno, cancro al colon, cancro ovarico, cancro endometriale, calcoli colecistici, funzione cognitiva, demenza, fratture e qualità della vita. La terapia continuativa combinata (estrogeni più progestinici) in donne in discrete condizioni di salute ha dimostrato di aumentare significativamente il rischio di malattia tromboembolica, CHD, *stroke*, cancro al seno (dopo cinque anni di trattamento), calcoli alla cistifellea e (in donne ultrasessantacinquenni) il rischio di demenza. La terapia continuativa a base di soli estrogeni ha dimostrato di aumentare significativamente il rischio di *stroke* e di calcoli alla cistifellea. Gli unici effetti favorevoli collegati alla TOS nell'utilizzo a lungo termine sono rappresentati da una riduzione dell'incidenza di fratture e di cancro al colon. In donne affette da malattie cardiovascolari la terapia continuativa combinata (estrogeni più progestinici) ha aumentato significativamente il rischio di malattia tromboembolica.

### Critical appraisal

La selezione degli articoli è stata eseguita da un solo revisore, che ha consultato un secondo revisore quando si trovava in situazioni di incertezza. Sono stati cercati in 5 database di notevoli dimensioni (*Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Trials Register*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Medline*, *Embase*, *Biological Abstracts*) trial pubblicati fino al novembre 2004 e senza limitazioni di linguaggio. Gli autori hanno indagato sulla presenza di dati non pubblicati consultando registri di ricerche *in fieri* e contattando industrie farmaceutiche. La ricerca elettronica è stata integrata attraverso l'analisi delle referenze bibliografiche dei trial recuperati. Sono state esplorate anche fonti di letteratura grigia (*conference abstracts*). Gli autori non descrivono di aver adottato tecniche formali per la ricerca di *publication bias* né di aver adottato tecniche di *handsearching*, e hanno volutamente evitato di sottoporre a metanalisi *pool* di trial caratterizzati da eccessiva eterogeneità. Infatti gli studi recensiti erano estremamente polimorfi riguardo a: tipo di TOS (estrogeni, estroprogestinici in formulazioni continuative, estroprogestinici in formulazioni sequenziali); durata del trattamento; dosaggi utilizzati. La valutazione della qualità è stata eseguita in doppio da due revisori. L'analisi della qualità è stata utilizzata in tecniche *sensitivity analysis* rivolte a saggiare la robustezza delle conclusioni.

Gli outcome espressi in scala categorica sono stati metanalizzati utilizzando un *pooling RR*; gli autori riportano di aver eseguito l'analisi sia attraverso un *fixed effect model*, sia attraverso un *random effect model*, ma nei grafici pubblicati i risultati sono stati riportati utilizzando solo il primo modello (utile in assenza di eterogeneità). Esiste un'incongruenza con quanto dichiarato nel testo circa la misura di efficacia adottata per la metanalisi dei dati categorici (riportano infatti di aver utilizzato il

*Peto pooled odds ratio*, mentre nei grafici i risultati sono espressi in RR).

Per gli outcome espressi in scala intervallare il *pooling* è stato eseguito utilizzando la *Pooled Weighted Mean Difference*. Gli autori hanno escluso dai calcoli meta-analitici i trial in cui poteva essere messo in discussione il presupposto di una distribuzione gaussiana dei dati grezzi (media/DS < 1,65).

Gli autori hanno analizzato l'eterogeneità presente entro il *pool* utilizzando la statistica  $I^2$ , il cui risultato esprime la percentuale di varianza totale spiegata dall'eterogeneità esistente nel pool.

È comunque da ribadire che per esplicita scelta di metodo gli autori hanno evitato di sottoporre a *pooling* i risultati di trial caratterizzati da eccessiva eterogeneità clinica (eccessiva diversità nella tipologia dei partecipanti, degli interventi, degli outcome studiati).

**Conclusioni:** la metanalisi appare di buona qualità metodologica (*score* di Oxman: 6). La non adozione di tecniche rivolte a indagare sull'esistenza di *publication bias* sembra ragionevolmente compensata dal numero di database esplorati e dalla ricerca di informazioni estranee ai canali ufficiali (letteratura grigia, *personal communication*). Gli autori hanno adottato una rigida politica di selezione rifiutando di sottoporre a metanalisi trial caratterizzati da eccessiva eterogeneità clinica, per cui le conclusioni sono rigidamente applicabili a popolazioni caratterizzate da identica tipologia di intervento.

**[5] MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD002978.**

### Breve sintesi

**Obiettivo:** esaminare l'efficacia della TOS rispetto al placebo sui sintomi vasomotori e sul rischio di effetti collaterali precoci.

La metanalisi ha considerato donne in menopausa spontanea o chirurgica, in condizioni di salute altrimenti buone.

L'outcome principale della metanalisi era rappresentato da qualsiasi sensazione di *flush*/sudorazione anomala sperimentato dalla donna.

Per os risulta molto efficace nell'alleviare i sintomi vasomotori associati alla menopausa. È comunque degna di nota anche l'elevata risposta al placebo. Resta da stabilire in studi tarati *ad hoc* l'importanza di trattamenti diversi in termine di dose, tipologia di prodotto o schema di trattamento.

### Critical appraisal

I trial obbedienti ai criteri di inclusione sono stati selezionati da un revisore; in condizioni di incertezza è stato consultato un secondo revisore. Per i dettagli della strategia di ricerca gli autori rimandano al rispettivo centro di riferimento. I criteri di inclusione erano ben definiti.

La ricerca di trial pubblicati fino al 10 maggio 2002 è stata eseguita: 1) sul *The Menstrual Disorders and Subfertility Group's trials register* contenente citazioni bibliografiche tratte da *Medline*, *Embase*, *Cumulative Index to Nursing & Allied Health*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *PsycINFO*, e contenente il prodotto di ricerche manuali eseguite su 20 riviste importanti, *conference proceedings*, e varie fonti di letteratura grigia (non rintracciabile attraverso i comuni canali informativi); 2) sulle citazioni bibliografiche dei trial recensiti, di vari *review articles*, e di altri importanti articoli; 3) attraverso *personal communications* con ricercatori dell'industria farmaceutica al fine di rintracciare dati non pubblicati; 4) attraverso i servizi editoriali del *Journal of the International Menopause Society*, *Climacteric* e attraverso le *newsletters* pubblicate dai suoi membri. Gli autori non riportano di aver utilizzato tecniche rivolte a rilevare la presenza di *publication bias*. La valutazione della qualità degli studi recensiti è stata eseguita in doppio. Gli autori dichiarano di aver utilizzato la valutazione della qualità in modelli di *sensitivity analysis*, non descritti peraltro dall'articolo. Nel

paragrafo di discussione riconoscono che parecchi trial erano caratterizzati da perdite al follow-up superiori al 10% e che la maggior parte dei lavori non aveva analizzato i risultati per *intention to treat* (ITT). Gli autori hanno analizzato l'eterogeneità utilizzando tecniche formali (Q test e statistica  $I^2$ ) e nei calcoli metanalitici hanno utilizzato il modello *random effect*, che si utilizza di solito in presenza di eterogeneità. Colpisce riscontrare dai grafici pubblicati dall'articolo che solo il 26% dei confronti analizzati era caratterizzato da *pooling* con risultati omogenei.

*Conclusioni:* la metanalisi appare di livello medio (*score* di Oxman: 4). Nonostante gli autori non abbiano utilizzato tecniche statistiche rivolte alla ricerca di *publication bias*, i database consultati hanno probabilmente consentito una ricerca esaustiva. Mancano dettagli sulla *sensitivity analysis* dichiarata dagli autori circa l'utilizzo della valutazione della qualità. Il livello di eterogeneità dei trial sottoposti a *pooling* è risultato decisamente elevato per la maggior parte dei confronti, e gli autori hanno spiegato il fenomeno solo in parte e in modo descrittivo.

