

Cc

CONSENSUS CONFERENCE

Sistema nazionale
per le linee guida



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

 Partecipasalute



*Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali*



CONSENSUS CONFERENCE 1

Il presente documento è stato realizzato
con il finanziamento della
Direzione generale della programmazione
del Ministero del lavoro, della salute
e delle politiche sociali

Questa conferenza di consenso è stata realizzata
con il sostegno della Compagnia di San Paolo



Redazione
Raffaella Daghini, Zadig, Milano

Impaginazione
Corinna Guercini, Zadig, Roma

Stampa
Iacobelli, via Catania 8, Pavana (Roma)



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

CONSENSUS CONFERENCE

TORINO, 16-17 MAGGIO 2008

Data di pubblicazione: giugno 2009

ORGANIGRAMMA DELLA CONSENSUS CONFERENCE

COMITATO PROMOTORE

Paola Mosconi Laboratorio di ricerca per il coinvolgimento dei cittadini in sanità, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Roberto Satolli Agenzia di editoria scientifica Zadig, Milano

Alessandro Liberati Centro Cochrane italiano, Milano; Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Serena Donati Reparto salute della donna e dell'età evolutiva, Istituto superiore di sanità, Roma

Alfonso Mele Reparto epidemiologia clinica e linee guida, Istituto superiore di sanità, Roma
Centro di coordinamento

Paola Mosconi, Cinzia Colombo, Gianna Costa Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Alberto Donzelli Servizio di educazione sanitaria, ASL Città di Milano, Milano

Maria Font Dipartimento farmaceutico, ULSS 20, Verona

Brunello Gorini Federazione italiana medici di famiglia (FIMMG), Treviso

Luisa Ronchi Movimento consumatori Milano; Servizio di educazione sanitaria, ASL Città di Milano, Milano

Carlo Schweiger cardiologo, Milano

Ludovica Tagliabue Associazione Altroconsumo, Milano

Paolo Zola Cattedra di ginecologia oncologica, Dipartimento di discipline ginecologiche e ostetriche, Università degli studi, Torino

GIURIA

Presidente

Angelo Benessia avvocato, Torino

Membri del panel

Luisella Battaglia Comitato nazionale di bioetica, Genova

Cesare Cislighi Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma

Maria Corongiu Federazione italiana medici di famiglia (FIMMG) Lazio, Roma

Monica Daghio Laboratorio cittadino competente, Sistema comunicazione e marketing sociale, AUSL, Modena

Nicola Magrini Centro valutazione efficacia assistenza sanitaria (CeVEAS), Modena

Mariapiera Mano Dipartimento di scienze biomediche, Università degli studi, Torino

Daniela Minerva *L'Espresso*, Roma

Rossella Miracapillo Movimento consumatori, Osservatorio farmaci e salute, Roma

Manuela Molinari Consulenti familiari, Azienda sanitaria locale per la provincia di Mantova, Mantova

Rossella Panarese *Radio3 scienza*, Roma

Amedeo Santosuosso Corte di appello, Milano

Sara Stefania Tabbone medico psicoterapeuta specializzato in psichiatria; Associazione italiana donne medico (AIDM), Treviso

Massimo Tombesi Centro studi e ricerche in medicina generale (CSeRMEG), Macerata

GRUPPO CLINICO

Marina Bosisio Centro studi e ricerche in medicina generale (CSeRMEG), Monza (Milano)

Emilio Maestri Gruppo area farmaci e area linee guida, Centro valutazione efficacia assistenza sanitaria (CeVEAS), Modena

Raffaella Michieli Area salute della donna, Società italiana di medicina generale (SIMG), Mestre (Venezia)

Fabio Parazzini Il clinica ostetrica ginecologica, Università degli studi, Milano

Carlo Schweiger cardiologo, Milano

Paolo Zola Cattedra di ginecologia oncologica, Dipartimento di discipline ginecologiche e ostetriche, Università degli studi, Torino

GRUPPO INFORMAZIONE – CITTADINI

Cinzia Colombo Laboratorio di ricerca per il coinvolgimento dei cittadini in sanità, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Gloria De Bernardo Comitato etico Azienda ospedaliera di Verona, Verona

Livia Giordano Epidemiologia dei tumori, Centro prevenzione oncologica del Piemonte, Azienda ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

Giovanna Menicatti APM Parkinson Lombardia, Milano

Rosita Orlandi Federazione italiana associazioni donatori sangue della Puglia; Comitato etico Ospedale consorziale Policlinico, Bari

Ludovica Tagliabue Associazione Altroconsumo, Milano

GRUPPO INFORMAZIONE – MEDIA

Maria Grazia Buratti Laboratorio di ricerca per il coinvolgimento dei cittadini in sanità, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Daniela Condorelli *D di Repubblica*, gruppo l'Espresso, Roma

Cristina D'Amico *Corriere Salute*, RCS periodici, Milano

Gianna Milano *Panorama*, Mondadori editore, Segrate (Milano)

Edoardo Rosati *Oggi*, RCS periodici, Milano

Daniela Toderini endocrinologo e medico di medicina generale, Padova

Antonella Trentin *Donna Moderna*, Mondadori editore, Segrate (Milano)

Indice

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|
| Introduzione | pag. | 5 |
| Bibliografia | » | 6 |
| Metodologia | » | 7 |
| Le figure coinvolte e i loro compiti | » | 7 |
| I temi della conferenza di consenso | » | 9 |
| Le domande per la giuria | » | 10 |
| Le fasi dell'organizzazione | » | 10 |
| L'indagine su conoscenze, attitudini e pratiche | » | 11 |
| Le attività successive alla conferenza di consenso | » | 12 |
| Bibliografia | » | 12 |
| Documento definitivo di consenso | » | 13 |
| Premessa | » | 13 |
| Nota della giuria | » | 13 |
| Quesito 1: Quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute? | » | 14 |
| Quesito 2: Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo? | » | 14 |
| Quesito 3: Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggior informazione? | » | 21 |
| Quesito 4: Per quali quesiti è utile maggiore ricerca? | » | 22 |
| Quesito 5: Quali bisogni informativi hanno le donne? | » | 23 |
| Quesito 6: Come si può interpretare criticamente l'informazione su questo tema? Quali rischi comporta una cattiva informazione rivolta al pubblico e ai medici? Come evitarli? | » | 24 |
| Bibliografia | » | 26 |
| Appendici | » | 31 |
| Appendice 1. Dichiarazione di potenziale conflitto di interesse | » | 33 |
| Appendice 2. Regolamento della giuria | » | 35 |
| Appendice 3. Bando di interesse | » | 40 |
| Appendice 4. Il progetto Con Me | » | 42 |

Introduzione

Negli ultimi vent'anni l'informazione fornita alle donne riguardo ai benefici e ai rischi e della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa ha avuto come tratto caratteristico una continua alternanza di posizioni e di raccomandazioni, spesso in contrasto tra loro e con le conoscenze scientifiche disponibili, provenienti da fonti diverse: istituzioni, società scientifiche, associazioni di cittadini e pazienti, gruppi dedicati alla promozione della salute femminile.

Gli stessi dati scientifici pubblicati negli ultimi due decenni sono risultati spesso contrastanti e provvisori¹. Alla fine degli anni novanta il ricorso alla terapia ormonale sostitutiva ebbe un picco in termini di prescrizioni e di consumi², a seguito della pubblicazione di alcuni studi osservazionali che ne indicavano i benefici sia per trattare i sintomi della menopausa sia per ridurre l'incidenza futura delle malattie cardiovascolari e dell'osteoporosi^{3,4}. Negli stessi anni, però, due ampi trial controllati randomizzati – lo studio HERS (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*)⁵ e lo studio WHI (*Women's Health Initiative*)⁶ – misero in discussione i dati precedenti, indicando un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di carcinoma della mammella nelle donne sane sottoposte a terapia ormonale. Nel 2003 anche il *Million Women Study* rilevò la presenza di un'associazione tra l'assunzione della terapia ormonale e l'aumento dell'incidenza di carcinoma mammario⁷. La diffusione dei dati di questi studi provocò una forte riduzione del consumo di farmaci per la TOS in tutti i paesi⁸⁻¹⁰.

Ulteriori analisi condotte sui dati dello studio WHI hanno poi portato negli ultimi anni alla formulazione di una nuova ipotesi (*timing hypothesis*), secondo la quale nelle donne che assumono la terapia ormonale entro 10 anni dall'inizio della menopausa ci sarebbe una riduzione dei processi di calcificazione delle arterie coronariche¹¹, un beneficio in termini di mortalità generale e un mancato aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci¹².

Il continuo dibattito in ambito clinico sui rischi e sui benefici della TOS in menopausa si riflette sull'informazione fornita alle donne, che probabilmente ricevono messaggi contrastanti su questi argomenti sia dai vari professionisti a cui si rivolgono (medici di famiglia, specialisti ospedalieri e non) sia dai materiali divulgativi che possono ricevere o leggere.

Tutto questo rende difficile per la donna esercitare una scelta veramente consapevole a vantaggio della propria salute.

Per questi motivi il progetto PartecipaSalute (<http://www.partecipasalute.it>) e il Sistema nazionale per le linee guida (<http://www.snlg-iss.it>) dell'Istituto superiore di sanità hanno promosso la conferenza di consenso "Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?" con lo scopo di fare chiarezza sulle prove disponibili riguardo all'uso della terapia ormonale, di conoscere i bisogni informativi delle donne e di valutare la qualità dell'informazione rivolta sia ai medici sia, soprattutto, alla popolazione femminile.

La conferenza di consenso, realizzata con il sostegno della Compagnia di San Paolo, si è tenuta a Torino il 16 e 17 maggio 2008.

Nelle sezioni seguenti di questa pubblicazione sono descritti la metodologia e le conclusioni della conferenza.

Bibliografia

1. Donati S, et al. Menopausa e terapia ormonale: indagine su conoscenza, atteggiamenti e comportamenti. Rapporti ISTISAN 2008;08/28:1-2.
2. Sogaard AJ, et al. Hormone replacement therapy: knowledge, attitudes, self reported use and sales figures in Nordic women. *Maturitas* 2000;35:201-14.
3. Grodstein F, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
4. Scuteri A, et al. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001;135:229-38.
5. Hulley S, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
6. Rossouw JE, et al. 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.
7. Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
8. Ettinger B, et al. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1225-32.
9. Lawton B, et al. Changes in use of hormone replacement therapy after the report from the Women's Health Initiative: cross sectional survey of users. *Brit Med J* 2003;327:845-6.
10. Hersh AL, et al. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
11. Manson JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
12. Rossouw JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.

Metodologia

La conferenza di consenso “Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?” è stata promossa dal progetto PartecipaSalute e dal Sistema nazionale per le linee guida dell’Istituto superiore di sanità ed è stata realizzata con il sostegno della Compagnia di San Paolo.

La metodologia seguita per organizzare la conferenza di consenso, su modello di quella adottata dai National Institutes of Health¹ statunitensi, è descritta nel protocollo².

Le figure coinvolte e i loro compiti

Alla realizzazione della conferenza di consenso hanno partecipato diversi gruppi, con ruoli e compiti differenti, che sono descritti sinteticamente di seguito.

Il **comitato promotore** si è occupato di:

- promuovere la conferenza e reperire le risorse necessarie;
- ideare, programmare e organizzare le diverse attività, formalizzandole nel protocollo del progetto;
- nominare un comitato tecnico scientifico con cui collaborare nelle varie fasi di preparazione della conferenza;
- definire i temi della conferenza e le domande da sottoporre alla giuria e ai gruppi di lavoro;
- nominare la giuria e il suo presidente;
- identificare i gruppi di lavoro, in collaborazione con il comitato tecnico scientifico;
- fornire il supporto metodologico ai gruppi di lavoro.

Il **comitato tecnico scientifico** ha collaborato con il comitato promotore nella fase di stesura del protocollo, selezione delle domande e formazione dei gruppi di lavoro.

La giuria è stata formata seguendo criteri che ne garantissero il massimo livello di multidisciplinarietà. Il presidente, in accordo con la metodologia scelta, è un non esperto del settore. Ogni componente della giuria ha dichiarato il proprio potenziale conflitto di interessi (vedi Appendice 1 *Dichiarazione di potenziale conflitto di interessi*, a pagina 33).

Alla **giuria** è stato attribuito il compito di:

- redigere un regolamento di discussione³, nel quale fossero definite la metodologia e le procedure da applicare al proprio interno (vedi Appendice 2 *Regolamento della giuria*, a pagina 35);
- leggere e valutare i documenti prodotti dai gruppi di lavoro e consegnati un mese prima della celebrazione della conferenza;
- assistere alla discussione pubblica di questi documenti al momento della celebrazione della conferenza;

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

- nominare al proprio interno un comitato di scrittura;
- discutere e redigere la bozza del documento di consenso da presentare alla fine della riunione di celebrazione della conferenza;
- stilare, entro 40 giorni dalla conclusione della conferenza, il documento definitivo di consenso da pubblicare.

I **gruppi di lavoro**, formati da esperti sui diversi argomenti in discussione ma comunque multidisciplinari, avevano il compito di raccogliere e analizzare i dati da presentare alla giuria. Sono stati costituiti due gruppi – uno clinico e uno sull’informazione – con obiettivi differenti.

Il **gruppo di lavoro clinico** ha fornito il quadro delle prove scientifiche disponibili sui seguenti argomenti:

- Quali sono gli effetti sintomatici della TOS su: disturbi del climaterio, qualità della vita, soddisfazione sessuale, tono dell’umore.
- Quali sono gli effetti preventivi della TOS su: accidenti cardiovascolari, demenza, incontinenza urinaria, fratture delle ossa, tumore dell’intestino.
- Quali sono i rischi e gli svantaggi della TOS su: tumore del seno, tumore del corpo dell’utero, sistema cardiovascolare.
- Per quali donne è consigliabile la TOS, quando e per quanto tempo.
- Eventuali differenze di efficacia e sicurezza per le diverse associazioni di ormoni, le formulazioni e le vie di somministrazione.
- Quali trattamenti alternativi alla TOS (farmacologici e non) sono disponibili a fini sintomatici e preventivi.
- Quali aree di incertezza meritano approfondimenti di ricerca.
- Se e come i conflitti di interesse hanno influenzato i risultati degli studi: analisi degli studi pubblicati negli ultimi cinque anni con valutazione della presenza della dichiarazione dei conflitti di interesse e della eventuale correlazione tra conflitti di interesse e conclusioni degli studi.

Il **gruppo di lavoro informazione** è stato strutturato in due sezioni che hanno realizzato una revisione qualitativa e quantitativa delle informazioni relative ai seguenti argomenti:

- La menopausa: in che cosa consiste, come si manifesta, se sia da considerare una malattia.
- La terapia ormonale sostitutiva: in cosa consiste; per quali scopi, sintomatici e preventivi, è stata proposta; vantaggi e svantaggi/rischi e benefici (informazione prima e dopo lo studio WHI).
- I risultati dello studio WHI (dall’estate 2002): vantaggi e svantaggi della TOS in campo preventivo, quando la si può usare e per quanto tempo.

- Gli studi e le analisi successive: tipi di donne e tipi di TOS a cui si applicano i risultati dello studio WHI; alternative (farmaci e altro) disponibili a scopi sintomatici e preventivi; ulteriori ricerche necessarie per rispondere alle domande; tipi di conflitti di interesse che emergono nelle fonti di informazione.

Le due sezioni del gruppo erano:

- **sezione cittadini:** composta anche da rappresentanti dell'associazionismo, ha condotto una revisione qualitativa e quantitativa delle informazioni fornite al pubblico femminile tramite opuscoli e note informative – compresi siti internet dedicati – realizzati da associazioni di volontariato, istituti di ricerca, aziende farmaceutiche o parafarmaceutiche, eccetera.
- **sezione media:** composta anche da giornalisti, ha prodotto una revisione qualitativa e quantitativa delle informazioni fornite da un campione selezionato di testate generaliste, divulgative e medico specialistiche dirette alla popolazione e ai medici e operatori sanitari. L'analisi ha riguardato le informazioni diffuse prima e dopo l'estate del 2002 e reperite negli archivi storici delle riviste selezionate fino a settembre 2007.

I temi della conferenza di consenso

Per la realizzazione della conferenza di consenso, il comitato promotore, in accordo con il comitato tecnico scientifico, ha identificato alcuni temi e domande di interesse da discutere e quindi da sottoporre ai gruppi di lavoro e alla giuria (vedi paragrafo *Le fasi dell'organizzazione*, a pagina 10).

Sono stati individuati i seguenti temi:

- i vantaggi prodotti dalla TOS sui sintomi del climaterio, sulla qualità della vita, sulla soddisfazione sessuale, sull'umore e, in generale, su altri aspetti indicativi di benessere fisico e psichico;
- gli svantaggi prodotti dalla TOS per quanto riguarda i tumori femminili, l'infarto, l'ictus, la trombosi e le embolie, l'incontinenza urinaria, la memoria e le capacità mentali;
- la TOS come possibile forma di prevenzione di malattie tipiche della terza età;
- come individuare le donne a cui consigliare la TOS;
- come stabilire la durata della terapia e la sua interruzione;
- come decidere quando e in quali casi il progestinico debba essere associato agli estrogeni;
- la sicurezza dei cerotti o dei nuovi prodotti rispetto alle vecchie formulazioni;
- quali farmaci o rimedi di diversa natura si possono consigliare in alternativa alla TOS;
- per quali temi vi è maggior rischio di variabilità e di incoerenza dell'informazione fornita alle donne;
- quali provvedimenti possono essere consigliati per ridurre la variabilità e l'incoerenza dell'informazione fornita;
- quali aree di incertezza meritano un approfondimento con future ricerche.

Le domande per la giuria

Il comitato promotore, in collaborazione con il comitato tecnico scientifico, ha elaborato le domande alle quali la giuria doveva dare risposta all'interno del proprio documento conclusivo, elaborato sulla base del materiale prodotto dai gruppi di lavoro e di quanto emerso dalla discussione nel corso della conferenza di consenso (vedi paragrafo seguente, *Le fasi dell'organizzazione*). Le domande erano:

- Quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute?
- Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo?
- Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggior informazione? In particolare: per i sintomi; per la prevenzione cardiovascolare; per la prevenzione delle fratture; per la prevenzione dei tumori.
- Per quali quesiti è utile maggiore ricerca?
- Quali bisogni informativi hanno le donne?
- Come si può interpretare criticamente l'informazione su questo tema? Quali rischi comporta una cattiva informazione rivolta al pubblico e ai medici? Come evitarli?

Le fasi dell'organizzazione

L'iter completo della conferenza di consenso – dall'avvio delle attività del comitato promotore fino all'approvazione del documento definitivo di consenso da parte della giuria – ha richiesto oltre un anno di lavoro. Si descrivono sinteticamente le tappe principali.

Circa un anno prima della celebrazione della conferenza di consenso il comitato promotore ha avviato la fase di preparazione. Attraverso riunioni e audio conferenze e con il coinvolgimento del comitato tecnico scientifico ha messo a punto il protocollo del progetto e ne ha studiato la fattibilità, valutando la possibilità di coinvolgere eventuali altri sostenitori.

Per sondare l'interesse nei confronti della conferenza e raccogliere contributi utili per i gruppi di lavoro, il comitato promotore ha diffuso un bando di interesse (vedi Appendice 3 *Bando di interesse*, a pagina 40) destinato alle istituzioni, agli enti, ai gruppi e alle società medico scientifiche che si occupano di terapia ormonale sostitutiva, di menopausa e, in generale, di salute della donna. Il bando è stato pubblicato sui siti internet dei promotori della conferenza ed è stato inviato attraverso la posta elettronica a circa 230 destinatari: agenzie sanitarie regionali e nazionali, assessorati regionali alla sanità, associazioni scientifiche in ambito sanitario e società scientifiche interessate al tema, associazioni di cittadini, pazienti e consumatori, industrie farmaceutiche e di prodotti omeopatici, fitoterapici, eccetera. Il comitato promotore e il comitato tecnico scientifico avevano il compito di valutare la pertinenza dei documenti raccolti. In poco più di due mesi sono state ricevute 33 dichiarazioni di interesse e sono stati raccolti 28 documenti segnalati o inviati al centro coordinatore. Infine, sempre per raccogliere dati da presentare alla giuria, il comitato promotore, insieme all'Istituto superiore di sanità, ha realizzato un'indagine *ad hoc* su conoscenze, attitudini e pratiche della popolazione femminile⁴ (vedi paragrafo seguente).

Nei due mesi successivi è stata nominata la giuria, sono state definite le domande e sono stati formati i gruppi di lavoro.

Qualche mese prima della celebrazione della conferenza di consenso la giuria ha iniziato le riunioni per definire, sotto la guida del presidente, il proprio regolamento di lavoro³, che è stato condiviso e approvato da tutti i componenti della giuria.

Nello stesso periodo sono iniziate anche le attività dei gruppi di lavoro, con la raccolta e l'analisi dei dati necessari alla stesura delle relazioni per la giuria, che sono state consegnate due mesi prima della celebrazione della conferenza.

La giuria ha esaminato i documenti prodotti dai gruppi e i risultati dell'indagine nelle settimane precedenti la conferenza.

Le relazioni preparate sono state poi presentate e discusse in un incontro di due giorni, al termine del quale la giuria si è riunita a porte chiuse per discutere e definire le conclusioni, che sono state raccolte in un documento preliminare di consenso⁵, approvato dalla giuria e presentato dal presidente ai partecipanti alla conferenza come atto conclusivo del convegno.

Nelle settimane successive, il comitato di scrittura ha redatto una bozza del documento definitivo di consenso, inviato ai membri della giuria per le eventuali proposte di modifiche. Infine, a circa 40 giorni dalla celebrazione della conferenza di consenso, la giuria si è riunita per approvare il documento definitivo⁶, che è stato pubblicato sui siti dei promotori.

L'indagine su conoscenze, attitudini e pratiche

Nell'ambito delle attività di preparazione della conferenza di consenso, il comitato promotore e il Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità hanno organizzato un'indagine⁴ per rilevare conoscenze, atteggiamenti e comportamenti delle donne rispetto alla menopausa e alla terapia ormonale.

L'indagine, coordinata dall'Istituto superiore di sanità, è stata condotta su un campione di donne di età compresa tra 45 e 60 anni residenti nelle aree di competenza di cinque Aziende sanitarie locali distribuite sul territorio nazionale che hanno aderito volontariamente all'iniziativa.

La selezione del campione è stata effettuata tramite estrazione sistematica a partire dalle liste anagrafiche di popolazione o dalle liste delle assistite. Le donne selezionate sono state intervistate a domicilio dalle ostetriche, dalle assistenti sanitarie e dalle assistenti sociali dei consultori familiari delle ASL aderenti all'indagine. Le intervistatrici hanno seguito un corso di formazione sulla metodologia delle indagini a campione, con particolare attenzione alla conduzione delle visite domiciliari e alla somministrazione dei questionari, alla menopausa e alla TOS.

Il questionario, costruito con domande chiuse a scelta multipla, ha affrontato gli aspetti di conoscenza, atteggiamento e comportamento relativi alla menopausa e alla TOS.

Una descrizione completa dell'indagine e dei risultati è stata pubblicata a cura dell'Istituto superiore di sanità⁴.

Le attività successive alla conferenza di consenso

Le conclusioni della giuria sono state diffuse subito dopo il termine dell'incontro di Torino, attraverso una conferenza stampa e pubblicate sui siti internet dei promotori.

Sia le raccomandazioni della giuria sia i risultati dell'attività del gruppo di lavoro sull'informazione e dell'indagine *ad hoc* sono stati inoltre ripresi dalla stampa medico scientifica^{7,8} e pubblicati a livello internazionale^{9,10}. È stata inoltre realizzata una rassegna stampa di tutti gli articoli pubblicati dopo la conferenza sulla stampa divulgativa e generalista.

Infine, è stato avviato un progetto molto articolato per valutare l'impatto della diffusione attiva delle raccomandazioni sulla TOS in menopausa prodotte dalla conferenza di consenso, che avrà una durata di due anni¹¹.

Il progetto prevede sia interventi formativi e informativi, sia programmi di monitoraggio degli effetti della diffusione delle raccomandazioni.

Tutte le attività previste dal progetto sono descritte nel dettaglio nell'Appendice 4 *Il progetto Con Me*, a pagina 42.

Bibliografia

1. National Institutes of Health. Consensus Development Program. <http://consensus.nih.gov/ABOUTCDP.htm#intro> (visitato il 17-06-2009).
2. Protocollo della conferenza di consenso. http://www.partecipasalute.it/cms/files/03_Protocollo_CC.pdf (visitato il 17-06-2009).
3. Regolamento della giuria della conferenza di consenso. http://www.partecipasalute.it/cms/files/Giuria_regolamento%202008.pdf (visitato il 17-06-2009).
4. Donati S, et al. Menopausa e terapia ormonale: indagine su conoscenza, atteggiamenti e comportamenti. Rapporti ISTISAN 2008;08/28. <http://www.iss.it/binary/publ/cont/08-28%20WEB.1224666027.pdf> (visitato il 17-06-2009).
5. Documento preliminare di consenso della conferenza. http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/886 (visitato il 17-06-2009).
6. Documento definitivo di consenso della conferenza. <http://www.partecipasalute.it/cms/files/Documento-definitivo-consenso.pdf> (visitato il 17-06-2009).
7. Mosconi P, et al. Dossier TOS: quale informazione alle donne? Dialogo sui farmaci 2008;6:264-9.
8. Mosconi P et al. L'informazione sulla terapia ormonale post menopausale. Raccomandazioni per le donne dalla conferenza di consenso di Torino. Bollettino d'informazione sui farmaci 2008;4:166-71.
9. Mosconi P, et al, on behalf of Consensus Conference Working Group. Informing women about hormone replacement therapy: the Consensus conference statement. BMC Women's Health 2009;9:14.
10. Donati S, et al. Menopause: knowledge, attitude and practice among Italian women. Maturitas 2009;doi:10.1016/j.maturitas.2009.04.001.
11. Protocollo del progetto Con Me - Conoscere la Menopausa. http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1273 (visitato il 17-06-2009).

Documento definitivo di consenso

Premessa

Il documento definitivo di consenso, che contiene le conclusioni, è stato approvato dalla giuria al termine della seconda riunione di lavoro.

Come il documento preliminare di consenso – disponibile all'indirizzo http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/886 – anche il documento definitivo è stato redatto assumendo che tutte le informazioni, i riferimenti bibliografici e i dati contenuti nei documenti forniti dai gruppi di lavoro prima e nel corso della conferenza fossero accurati, precisi, e frutto di elaborazione indipendente.

La giuria non ha svolto indagini o controlli autonomi e non assume quindi la responsabilità per quanto riguarda le informazioni, i dati e i riferimenti bibliografici che sono stati presi come riferimento per la discussione e per la preparazione del documento.

Le conclusioni presentate sono il risultato di una valutazione autonoma e indipendente e non intendono costituire istruzioni vincolanti o consigli per il pubblico; devono essere valutate nel loro complesso con cura professionale, considerando anche che il metodo della conferenza di consenso presenta alcuni limiti, come precisato nel protocollo della conferenza, disponibile all'indirizzo http://www.partecipasalute.it/cms/files/03_Protocollo_CC.pdf.

Si raccomanda quindi ai medici e a tutti coloro che intendano utilizzare le raccomandazioni indicate nei paragrafi seguenti un'analisi attenta e indipendente del loro contenuto, da valutare sempre in relazione alle particolarità dei singoli casi esaminati.

Il testo completo del documento definitivo di consenso è disponibile anche all'indirizzo: <http://www.partecipasalute.it/cms/files/Documento-definitivo-consenso.pdf>.

Nota della giuria

Il documento definitivo di consenso è destinato al pubblico in generale e agli esperti, non necessariamente medici, nel campo della terapia ormonale postmenopausale. Per questo motivo sono stati utilizzati due diversi registri comunicativi: le raccomandazioni sintetiche (riportate nei riquadri) sono state scritte in modo da essere facilmente comprese da tutti, mentre le motivazioni richiedono maggiori competenze mediche.

La giuria ritiene inoltre che l'espressione "terapia ormonale sostitutiva" implichi una concezione della menopausa come sindrome da privazione ormonale, suggerendo un'interpretazione in termini di patologia. Poiché questa concezione è in contrasto con quanto espresso nelle conclusioni, sarebbe stato preferibile parlare di "terapia ormonale postmenopausale". Considerato tuttavia che il documento è stato costruito come l'insieme delle risposte alle domande formulate dal comitato promotore, e quindi non modificabili, non si è ritenuto opportuno cambiare la terminologia utilizzata.

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

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

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

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

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

Altri problemi associati frequentemente alla menopausa (per esempio irritabilità, depressione, dolori osteoarticolari, aumento di peso) non hanno un sicuro legame causale con essa, ma meritano comunque attenzione.

MOTIVAZIONI

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

Tutti questi problemi sono comunque meritevoli di attenzione e possono richiedere un intervento medico, indipendentemente dalla loro causa o correlazione con la menopausa.

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

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

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

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

Le donne devono essere ben informate preliminarmente della transitorietà (salvo la secchezza vaginale) e benignità dei sintomi, dei benefici e dei potenziali rischi della terapia ormonale, della frequente ricomparsa dei sintomi alla sospensione del trattamento e delle alternative terapeutiche non ormonali che potrebbero ridurre i disturbi, per permettere una decisione pienamente consapevole. Alle donne devono essere fornite informazioni relative agli stili di vita opportuni e alle terapie non farmacologiche disponibili (vedi quesito 3).

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

MOTIVAZIONI

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

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

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

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

Circa la metà delle donne in perimenopausa si rivolge tuttavia al medico per disturbi diversi da quelli vasomo-

tori (specie disturbi vaginali, insonnia e sintomi urinari, questi ultimi non trattabili con la TOS)¹⁰.

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

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

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

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

MOTIVAZIONI

• Carcinoma mammario •

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

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

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

Va inoltre segnalato che:

- nel braccio in trattamento estroprogestinico del WHI l'eccesso di neoplasie mammarie è emerso già nei primi 5 anni¹⁶, contrariamente a quanto si rileva negli studi osservazionali;
- sulla mancata correlazione tra TOS combinata e rischio di carcinoma mammario per trattamenti di breve durata sono stati espressi dubbi metodologici consistenti¹⁷, legati all'ovvia esclusione dagli studi delle donne con carcinoma mammario già diagnosticato. Quelle precedentemente esposte a TOS, e che avevano sviluppato la patologia a breve distanza dall'inizio del trattamento, avevano infatti meno probabilità di essere incluse, determinando un bias sistematico;
- dopo la pubblicazione dello studio WHI c'è stata una riduzione delle terapie ormonali a cui ha fatto rapidamente seguito negli Stati Uniti (solo nelle donne di età superiore a 50 anni) una riduzione del 6,7% di incidenza di tumori mammari¹⁸. Analoga flessione è stata rilevata in Canada¹⁹, in Francia²⁰, in Germania²¹ e in Australia²². Queste osservazioni non dimostrano una relazione di causa-effetto tra i due fenomeni, tuttavia allo stato attuale mancano del tutto spiegazioni alternative²³.

In queste condizioni, l'assenza di rischio mammario con una terapia ormonale sostitutiva estroprogestinica per un periodo inferiore a 5 anni è tutt'altro che sicura. Nel rischio mammario vanno inoltre considerati i limiti di sensibilità e specificità della mammografia nelle donne in TOS estroprogestinica. Specialmente nelle donne di età più giovane, l'aumentata densità del tessuto mammario rende meno visibili i tumori mammari eventualmente insorgenti, per cui la diagnosi può essere più tardiva e in stadio più avanzato¹⁶⁻²⁴, con prognosi peggiore. Si rileva inoltre un notevole aumento di interventi diagnostici invasivi e di falsi positivi mammografici, da includere tra gli effetti avversi della TOS.

• Riduzione dei tumori del colon •

Nel WHI (solo nel braccio in terapia combinata) è stata rilevata una riduzione di incidenza dei tumori del colon²⁵ (circa 6 casi in meno per 10.000 donne/anno), in accordo con alcuni studi osservazionali. Alla ridotta incidenza non ha corrisposto però una riduzione di mortalità nelle donne in TOS, ma anzi una prognosi più grave per la maggiore frequenza di tumori in stadio più avanzato sin dal momento della diagnosi. Si suppone che il sintomo cardine dei tumori del colon (il sanguinamento rettale) possa venire facilmente misconosciuto come sanguinamento vaginale nelle donne in TOS²⁵.

La riduzione dei tumori del colon non può costituire evidentemente una indicazione alla TOS, sebbene possa in teoria entrare nella valutazione complessiva del rapporto beneficio-rischio. Limitandosi alle donne di età inferiore a 60 anni, il beneficio è da considerarsi pressoché inesistente, perché in questa fascia di età l'incidenza dei tumori del colon è molto bassa nelle donne a rischio normale, mentre in quelle a rischio più alto (specie per familiarità) è fortemente raccomandato lo screening endoscopico per la diagnosi precoce.

• **Rischio cardiovascolare e ictus** •

L'ipotesi che gli effetti della TOS cambino in funzione dell'età della donna (*timing hypothesis*)²⁶ è emersa dal confronto tra i risultati apparentemente favorevoli di numerosi studi osservazionali e quelli negativi dei trial clinici randomizzati.

Secondo la *timing hypothesis*, gli estrogeni potrebbero avere un effetto preventivo sulla formazione di placche aterosclerotiche, ma un effetto dannoso quando si sono formate.

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

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

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

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

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

In conclusione, la *timing hypothesis* rimane un'ipotesi interessante, finora non supportata in termini di *end point* clinici dagli studi randomizzati, che non mostrano né una significativa riduzione di eventi cardiovascolari nelle donne trattate entro i 60 anni, né una significativa interazione dell'effetto degli estrogeni con l'età³⁵. In tutti gli studi effettuati nel tentativo di documentare la *timing hypothesis* sui dati del WHI, gli autori hanno sempre esplicitamente ribadito la validità dell'indicazione alla TOS (con o senza progestinico) per il solo trattamento sintomatico a breve termine nelle donne con sintomi mal tollerati³²⁻³⁶, in attesa di altri studi.

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

• Tromboembolismo venoso •

Nello studio WHI, la TOS con estrogeni coniugati per via orale e progestinici aumenta il rischio di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare⁴⁰ (circa 12 eventi in più ogni 10.000 anni/donna) in tutte le fasce di età, inclusa quella di 50-59 anni, mentre con la sola terapia estrogenica si rileva soltanto una tendenza (2 eventi in più per 10.000 anni/donna) che non raggiunge la significatività statistica. Il rischio aumenta subito dopo l'inizio della terapia e si normalizza alla sospensione del trattamento; cresce con l'età e il sovrappeso, ma non vi sono correlazioni con altri fattori di rischio cardiovascolare che consentano di individuare e quindi di escludere dal trattamento donne a rischio maggiore. A parte l'aumento di incidenza nelle poche donne con fattore V Leiden, la gran parte dei casi si verifica in assenza di diatesi trombotiche documentabili. Uno screening di condizioni di trombofilia è quindi del tutto inutile se non vi sono precedenti anamnestici di TVP, che peraltro controindicherebbero di per sé la terapia. Il rischio nelle donne più giovani, relativamente modesto in termini assoluti, con l'assunzione di estroprogestinici è circa raddoppiato sulla base di analisi con l'intenzione di trattare, ed è certamente più alto in caso di maggiore aderenza alla terapia. Per quanto riguarda le diverse formulazioni estroprogestiniche e le varie modalità di assunzione, una recente metanalisi ha rilevato che il rischio è significativamente minore con l'uso di estrogeni per via transdermica rispetto alla via orale⁴¹.

Anche se i dati sugli estrogeni transdermici derivano solo da studi osservazionali, essi hanno una plausibilità biologica in quanto l'azione protrombotica degli estrogeni si determina prevalentemente con meccanismi epatomeciati, praticamente assenti con la somministrazione non orale. Questa metanalisi non ha invece rilevato differenze tra l'uso di soli estrogeni e quello di estroprogestinici, a differenza di quanto emerge dal WHI.

Uno studio multicentrico caso-controllo ha riscontrato come tra le diverse classi di progestinici, il rischio maggiore (RR: 3,9; CI 95%: 1,5-10) sia legato all'impiego di derivati del nor-pregnano, mentre per il progesterone micronizzato e i derivati del pregnano il rischio non sarebbe aumentato⁴².

• Fratture ossee •

La TOS, con soli estrogeni o estroprogestinici, determina un incremento della densità minerale ossea vertebrale e dell'anca, con una significativa riduzione delle fratture ossee. Nello studio WHI si è avuta una diminuzione del 24% delle fratture totali (-34% delle fratture dell'anca, pari a circa 1 caso in meno ogni anno su 2.000 donne, -29% di fratture dell'avambraccio, -35% di fratture vertebrali sintomatiche⁴³). La maggior parte delle don-

ne del WHI non aveva osteoporosi. La riduzione del rischio assoluto è risultata pari al 2,5% (NNT: 40 a 5,6 anni) per una frattura qualsiasi, in una popolazione di età media 63 anni.

Ciononostante, il rapporto beneficio-rischio della TOS non è vantaggioso secondo gli autori del WHI, neppure nelle donne ad alto rischio di frattura. La stessa conclusione è stata riportata anche relativamente al braccio delle donne isterectomizzate⁴⁴.

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

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

• Demenza e deterioramento cognitivo minore •

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

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

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

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

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

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

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

MOTIVAZIONI

• Dieta in menopausa •

Si deve tener conto che:

- in menopausa, a seguito delle modificazioni ormonali caratteristiche di questo periodo, la domanda di energia e di nutrienti specifici cambia sensibilmente, tanto che non di rado si rende necessario ridurre il consumo di alcuni alimenti (in particolare di quelli più ricchi di grassi e di calorie);
- vi sono indicazioni che gli estrogeni vegetali contenuti nella soia, nei suoi derivati e in molti altri vegetali possano contribuire a ridurre i disturbi della menopausa⁵⁵ e che in alcune popolazioni orientali i disturbi vasomotori sembrano essere molto più rari;
- opportune correzioni delle abitudini alimentari possono produrre effetti benefici nei confronti di alcune patologie che nell'età climaterica si fanno più frequenti: malattia coronarica⁵⁶⁻⁵⁸, tumori (in particolare carcinoma mammario e del colon)⁵⁹ e osteoporosi⁶⁰⁻⁶².

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

• Attività fisica in menopausa •

Per quanto concerne l'esercizio fisico, l'effetto più frequentemente studiato riguarda la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare^{65,66}, ma sono stati rilevati effetti positivi dell'attività fisica (sebbene su *end point* surrogati) nelle donne in postmenopausa per la prevenzione e il trattamento dell'ipertensione^{67,68} e

delle dislipidemie⁶⁹, sul sistema muscolo scheletrico⁷⁰, sull'umore e sulla qualità di vita^{71,72}, inclusa la qualità del sonno.

L'attività fisica fa calare i livelli estrogenici, aumentando quelli della SHBG (*Sex Hormon-Binding Globulin*)^{73,74}, e di conseguenza riduce i sintomi climaterici vasomotori. L'interazione tra dieta ed esercizio fisico è da ritenersi particolarmente positiva⁷⁵. La revisione del World Cancer Research Found⁷⁶ suggerisce inoltre che l'attività fisica sia protettiva nei confronti del rischio di tumore della mammella⁷⁷ e del colon^{78,79}.

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

QUESITO 4: Per quali quesiti è utile maggiore ricerca?

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

L'area di maggiore rilevanza rispetto ai bisogni informativi e terapeutici delle donne è quella relativa alla valutazione di trattamenti potenzialmente efficaci per i sintomi della menopausa o in generale per migliorare la qualità della vita. Studi di questo tipo sono eseguibili con minore impegno di risorse, richiedono numeri ridotti di donne da reclutare e possono produrre conoscenze di utilità pratica per molte donne in tempi brevi.

MOTIVAZIONI

Sono necessari strumenti di analisi più specifici, che riducano i limiti di quelli sinora utilizzati in quanto l'attuale contraddittorietà dei dati disponibili (e quindi la loro debolezza) è legata almeno in parte alle difficoltà legate alla misura della qualità della vita.

Sono auspicabili anche studi di valutazione economica sugli effetti della TOS e studi di epidemiologia descrittiva che includano anche comportamenti, stili di vita, farmaci e terapie alternative.

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

QUESITO 5: Quali bisogni informativi hanno le donne?

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

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

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

MOTIVAZIONI

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

Dall'esame della documentazione destinata all'informazione alle donne si evince che spesso il materiale informativo è prodotto in modo non professionale, graficamente poco elaborato e curato, specie nei documenti pubblicati in internet.

Tuttavia aspetti esteriori e funzionali (aggiornamento frequente, grafica curata, alta posizione nei motori di ricerca, velocità di *download*) non garantiscono l'attendibilità dell'informazione, mentre è stato segnalato in altri studi⁸³ che criteri di questo tipo influiscono sulla valutazione dell'informazione sanitaria reperita in rete dagli utenti. Nella metà dei casi queste informazioni sono legate alla presenza di sponsor o di pubblicità, specie di prodotti erboristici. Spesso negli articoli non vengono citate fonti scientifiche. In un quinto dei casi esaminati l'informazione è affidata a un "esperto" (anche per le informazioni disponibili in rete, molti sembrano dare per scontato che la fonte sia costituita da professionisti collegati a organizzazioni sanitarie⁸⁴, un fattore che può favorire un'attribuzione indebita di credibilità).

Diversi studi condotti all'estero confermano il crescente utilizzo di internet per ottenere almeno una "seconda opinione" su questioni legate alla menopausa rispetto a quanto riferito dai medici^{85,86}. Questo rispecchia verosimilmente un bisogno presente anche nella realtà italiana, tuttavia il gruppo di lavoro sull'informazione che ha esaminato siti web, opuscoli, libretti e documenti divulgativi che trattano di menopausa e/o di terapia ormonale sostitutiva ha rilevato che solo un quinto di questi documenti è utile per fare scelte consapevoli; inoltre ha rilevato una carenza di informazione prodotta dal sistema sanitario pubblico, da associazioni di cittadini e società scientifiche⁸¹. Di tutti gli articoli esaminati, secondo il gruppo di lavoro, sono utili ad aumentare la consapevolezza delle scelte circa la metà degli articoli delle riviste di attualità e di specialistica, mentre questa per-

tuale scende molto nel caso degli articoli dei settimanali femminili (un quarto) e di quelli di salute (un terzo). L'esame di questa documentazione mette in luce la necessità che il Servizio sanitario nazionale si faccia sempre più carico e in modo sempre più capillare e quanto più diretto possibile di una informazione indipendente, diretta sia ai cittadini sia al personale sanitario tramite momenti di formazione professionale (ECM). La donna deve poter esercitare un diritto di scelta consapevole, avendo avuto l'opportunità di ricorrere a fonti qualificate di informazioni, capaci di fornire tutte le risposte alle domande connesse alla menopausa, alle terapie, ai rischi, alle incertezze, e a eventuali possibili alternative terapeutiche.

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

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

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

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

MOTIVAZIONI

L'informazione sulla TOS, prima dello studio WHI, era fortemente sbilanciata sulla valorizzazione dei presunti effetti preventivi, soprattutto cardiovascolari, senza tenere conto delle numerose obiezioni che sottolineavano il probabile bias di selezione degli studi non randomizzati^{87,88}. Inoltre non veniva considerato il minore rischio vascolare rispetto a quello oncologico della popolazione italiana^{89,90} al confronto con quella di altri paesi, per cui il rapporto beneficio-rischio sarebbe stato sfavorevole in Italia anche ammettendo gli effetti benefici sul rischio cardiovascolare prospettati dagli studi osservazionali condotti altrove.

Anche effetti non dimostrati, come il beneficio sulla qualità della vita (di difficile dimostrazione al di fuori di trial clinici randomizzati in doppio cieco), venivano presentati per promuovere il trattamento.

Dopo lo studio WHI, molti presunti effetti benefici della TOS sono stati ridimensionati, e sicuramente si è tornati, pur tra polemiche e pareri discordi, a raccomandazioni più rigorosamente basate sulle prove, lasciando le

ipotesi di effetti favorevoli su varie patologie all'ambito della ricerca clinica e di base. Di conseguenza il ricorso alla TOS è drasticamente diminuito quasi ovunque, ma è lecito supporre che, per la contraddittorietà delle opinioni, possano averne evitato l'uso anche donne per le quali la TOS poteva essere un'opzione ragionevole a causa di sintomi non tollerati.

Dati di letteratura mettono in luce una qualità ancora molto variabile delle informazioni sulla salute presenti in internet⁹¹ e questo vale anche per l'informazione sulla menopausa, spesso di qualità scadente e gravata da conflitti di interesse⁹². In Italia, negli articoli rivolti al pubblico generale, il tema dei conflitti di interesse è esplicitato in una piccola minoranza di casi, sebbene le parole degli esperti, che danno la propria opinione sulla menopausa e offrono raccomandazioni pratiche, siano la fonte di riferimento largamente privilegiata (due terzi degli articoli). Solo sulla stampa specialistica si punta maggiormente sulle prove e sulle pubblicazioni scientifiche⁸². Anche sul materiale specificamente prodotto per le donne – siti web, opuscoli e libretti di varie fonti pubbliche e private – esaminato dal gruppo di lavoro sull'informazione alla donna⁸¹, mancano nella maggior parte dei casi dichiarazioni sulla presenza o meno di sponsor e in molti casi (da un terzo alla metà) non sono citate le fonti originali delle informazioni fornite, il che è indice di scarsa trasparenza e non permette di valutare l'attendibilità di quanto dichiarato.

Entrando nel merito, la menopausa viene descritta come una fase normale della vita in meno della metà dei documenti esaminati; anzi, in un terzo di questi i disturbi vengono presentati come una malattia o in modo da poter suscitare dubbi sul proprio stato di salute.

L'esame degli articoli pubblicati su diverse testate di informazione ha messo in luce come spesso le immagini che corredano gli articoli presentano donne molto più giovani di quelle a cui si riferisce l'argomento dell'articolo. La TOS viene proposta principalmente per la cura dei sintomi, ma anche per il miglioramento della qualità della vita e del tono dell'umore, aspetti per i quali gli effetti positivi della TOS (se non correlati al miglioramento dei sintomi) non sono invece provati. Sempre per quanto riguarda i materiali rivolti esplicitamente alle donne, la TOS viene proposta a scopo preventivo in tre quarti dei documenti classificate nella categoria farmaceutica/specialisti e in circa la metà di quelli del sistema sanitario pubblico e delle società scientifiche. L'indicazione più frequente per cui viene proposta è la prevenzione delle fratture ossee, ma nella metà dei documenti (peraltro molto spesso non databili) prodotti da società scientifiche e case editrici, la TOS viene proposta persino per prevenire eventi cardiovascolari, contrariamente a quanto affermato oggi in tutte le linee guida.

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

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

- l'aumento e la formazione dei giornalisti specializzati in ambito medico-scientifico;
- una migliore capacità dei giornalisti scientifici di esercitare un ruolo critico attivo, anche quando viene data la parola agli esperti;
- l'abitudine a dichiarare i conflitti di interesse, come segno di trasparenza e non per dequalificare la fonte;

- l'attenzione a evitare l'informazione sbilanciata in senso propagandistico;
- una maggiore disponibilità di informazione istituzionale, adeguatamente referenziata e facilmente reperibile, che potrebbe fornire al pubblico un riferimento con cui confrontare le altre fonti.

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

Bibliografia

1. NIH State-of-the-science Panel. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142:1003-13.
2. Avis NE, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001;52:345-56.
3. MacLennan AH, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Issue 4:CD002978.
4. Suckling JA, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 4:CD001500.
5. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:52-86, 123-33.
6. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-20.
7. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri-and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:168-82.
8. Ockene JK, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005;294:183-93.
9. The Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
10. Connelly M, et al. Patient-identified needs for hormone replacement therapy counseling: a qualitative study. *Ann Intern Med* 1999;131:265-8.
11. Writing group for the WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
12. Moehrer B, et al. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Issue 2:CD001405.
13. Hendrix SL, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.
14. Collins JA, et al. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Human Reproduction Update* 2005;11:545-60.
15. Fournier A, et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
16. Chlebowski RT, et al. for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
17. Berrino F. Prevenzione in menopausa: punto e a capo. *Epidemiologia e Prevenzione* 2002;26:269-72.
18. Ravdin P, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.

19. Public Health Agency of Canada. Cancer surveillance on-line. http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index_e.html (visitato il 17-06-2009).
20. Allemand H, et al. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France: un phénomène paradoxal. *Bull Cancer* 2008;95:11-5.
21. Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:427-30.
22. Kanfell K, et al. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008;188:641-4.
23. Ravdin PM, et al. A decline in breast cancer incidence: authors reply (correspondence). *N Engl J Med* 2007;357:513.
24. Rowan T, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med* 2008;168:370-7.
25. The Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
26. Grodstein F, et al. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:645-50.
27. Humphrey LL, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273-84.
28. Hsia J, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-65.
29. Manson JE. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
30. Rossouw JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
31. Wassertheil-Smoller S, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomised trial. *JAMA* 2003;289:2673-84.
32. Manson JE, et al. for the WHI and WHI-CACS Investigators. estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
33. Greenland P, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
34. ACC-AHA. ACC/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.
35. Barrett-Connor E. Hormones and heart disease in women: the timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2007;166:506-10.
36. Manson J, et al. WHI-CACS authors reply (correspondence). *N Engl J Med* 2007; 357:1254.
37. Institute for Clinical Systems Improvement. Menopause and hormone therapy (HT): collaborative decision-making and management (2006). <http://www.icsi.org> (visitato il 17-06-2009).
38. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone replacement therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women (2005). <http://www.abrg.gov/clinic/uspstf/uspstfpmbo.htm> (visitato il 17-06-2009).
39. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian consensus conference on menopause, 2006 update. <http://www.sogc.org/guidelines/public/171E-CONS-February2006.pdf> (visitato il 17-06-2009).
40. Cushman M, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-80.
41. Canonico M, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2008;336:1227-31.
42. Canonico M, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.

43. The Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003;290:1729-38.
44. Jackson RD, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817-28.
45. Greendale GA, et al. for the PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002;162:665-72.
46. Bagger YZ, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728-35.
47. Banks E, et al. for the Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2212-20.
48. Morrison JH, et al. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 2006;26:10332-48.
49. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. Estrogen Plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-62.
50. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2663-72.
51. Zandi PP, et al. for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002;288:2123-9.
52. Henderson VW, et al. for the MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-5.
53. Seshadri S, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:435-40.
54. Petitti DB, et al. Prevalence of dementia in users of hormone replacement therapy as defined by prescription data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M532-M538.
55. Lethaby AE, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Issue 4:CD001395.
56. Mosca L, et al. for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *JACC* 2007;49:1230-50.
57. Anderson JW et al. Meta-analysis of the effect of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276-82.
58. Church TS, et al. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:2081-91.
59. Vainio H, Bianchini F. Weight control and physical activity. *IARC Handbooks of cancer prevention* 2002;vol 6.
60. Feskanich D, et al. Dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health* 1997;87:992-7.
61. Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994;139:493-503.
62. Huang Z, et al. Nutrition and subsequent hip fracture risk among a national cohort of white women. *Am J Epidemiol* 1996;144:124-34.
63. Pinato S, Luppino MR. Fitoestrogeni e menopausa. *Dialogo sui farmaci* 2003;3:173-5.
64. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137: 805-13.
65. European Heart Network. European cardiovascular disease statistics 2008. <http://www.ehnheart.org/content/sectionintro.asp?level0=1457> (visitato il 17-06-2009).
66. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and your heart. NIH publications 2006;06:5714.

67. Skinner JS, et al. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:2081-91.
68. Seals DR, et al. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1997;80:49-55.
69. Stefanick ML, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12-20.
70. Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:76-87.
71. Sutton GL. Quality of life in obese postmenopausal women. *Menopause Int* 2008;14:26-32.
72. Pines A, Berry EM. Exercise in the menopause: an update. *Climacteric* 2007;10(suppl. 2):42-6.
73. McTiernan A, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1662-77.
74. Tworoger SS, et al. Physical activity and inactivity in relation to sex hormone, prolactin, and insulin-like growth factor concentrations in premenopausal women. *Cancer Causes Control* 2007;18:743-52.
75. Thompson JL, et al. Effects of diet and exercise on energy expenditure in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:867-73.
76. WCRF-AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. WCRF-AICR Report, 2007. <http://www.dietandcancerreport.org> (visitato il 17-06-2009).
77. Bianchini F, et al. Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes Rev* 2002;3:5-8.
78. Sanjoaquin MA, et al. Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004;90:118-21, 23.
79. Wu AH, et al. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer* 1987;55:687-94.
80. Manson JE, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-25.
81. Documento del gruppo di lavoro sull'informazione alla donna della conferenza di consenso. http://www.partecipasalute.it/cms/files/04_tos_Colombo.pdf (visitato il 17-06-2009).
82. Documento del gruppo di lavoro sull'informazione dei media della conferenza di consenso. http://www.partecipasalute.it/cms/files/03_tos_Condorelli.pdf (visitato il 17-06-2009).
83. Eysenbach G, Kohler C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. *Brit Med J* 2002;324:573-6.
84. Cumming GP, Currie H. The Internet and the menopause consultation: menopause management in the third millennium. *J Br Menopause Soc* 2005;11:103-8.
85. Hope S, et al. Survey of British women's views on the menopause and HRT. *J Br Menopause Soc* 1998;44:33-6.
86. Hope S, Rees M. Why do British women start and stop hormone replacement therapy? *J Br Menopause Soc* 1995;11:26-8.
87. Posthuma WFM, et al. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *Brit Med J* 1994;308:1268-9.
88. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *Brit Med J* 1998;317:457-61.
89. Panico S, et al. Hormone replacement therapy may not always be the right choice to prevent cardiovascular disease. *Brit Med J* 1996;313:687 (correspondance).
90. Panico S, et al. Terapia ormonale sostitutiva e malattie cardiovascolari: popolazioni differenti, rischi differenti. *Ann Ist Sup Sanità* 1997;33(2):203-6.
91. Eysenbach G, et al. Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the world wide web: a systematic review. *JAMA* 2002;287:2691-700.
92. Perez-Lopez FR. An evaluation of the contents and quality of menopause information on the World Wide Web. *Maturitas* 2005;49:276-82.

Appendici

Appendice 1. Dichiarazione di potenziale conflitto di interessi

Si riconosce che gli esperti partecipanti alla conferenza di consenso possano essere coinvolti a vario titolo in attività scientifiche, professionali o economiche, oppure possedere interessi accademici, scientifici o finanziari tali da poter creare potenziale conflitto di interessi con la partecipazione ai gruppi di lavoro e alla giuria della conferenza.

Si ritiene pertanto opportuno che:

- i componenti della giuria accettino di limitare l'espressione delle proprie valutazioni su argomenti per i quali si configurino condizioni di potenziale conflitto di interessi, secondo quanto indicato più avanti (vedi paragrafo *Rivelazione di potenziale conflitto di interessi*);
- i componenti dei gruppi di lavoro siano esenti da conflitto di interessi, secondo quanto indicato più avanti (vedi paragrafi *Esempi di situazioni nelle quali può sussistere conflitto di interessi* e *Rivelazione di potenziale conflitto di interessi*).

Le condizioni di potenziale conflitto di interessi dei componenti della giuria e dei gruppi di lavoro dovranno essere autocertificate. Ricordando che ciascun esperto è stato identificato come esperto indipendente e non come rappresentante di una istituzione, di seguito sono richiamate alcune regole generali alle quali si deve attenere ciascun componente dei gruppi di lavoro o della giuria:

- l'intera attività preparatoria alla conferenza di consenso deve essere considerata confidenziale. Si deve evitare di diffondere i documenti preparatori della conferenza nella fase di lavoro preliminare
- ciascun esperto deve firmare una dichiarazione sul conflitto di interessi e deve astenersi dalla partecipazione a quegli aspetti della conferenza nella quale si può configurare un eventuale conflitto.

Esempi di situazioni nelle quali può sussistere conflitto di interessi

Un conflitto di interessi può esistere se un esperto:

1. ha rapporti stabili di lavoro (esempio: dipendenza, consulenza) con industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardino le problematiche oggetto della conferenza di consenso;
2. ha interessi finanziari, diretti o indiretti, in comune con industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardino le problematiche oggetto della conferenza di consenso;
3. partecipa ad attività di ricerca/valutazione nelle aree attinenti alle problematiche che saranno oggetto della conferenza di consenso;
4. svolge attività di divulgazione e informazione per conto di industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardino le problematiche che saranno oggetto della conferenza di consenso;

5. appartiene ad associazioni professionali o gruppi che ricevono finanziamenti da industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardano le problematiche che saranno oggetto della conferenza di consenso.

Rivelazione di potenziale conflitto di interessi

Per i componenti dei gruppi di lavoro: se esistono potenziali conflitti di interesse, l'esperto non potrà partecipare alle attività dei gruppi di lavoro.

Per i componenti della giuria: solamente la condizione al punto 1 (rapporti stabili di lavoro) rappresenta condizione di incompatibilità; per le altre condizioni l'esperto dovrà sottoscrivere una dettagliata auto dichiarazione che verrà resa pubblica unitamente agli atti della conferenza di consenso.

Se un esperto ha dubbi riguardo all'esistenza del potenziale conflitto di interessi deve informare il presidente della giuria e il comitato promotore.

Attuazione

Operativamente, ogni esperto invitato a partecipare ai gruppi di lavoro o alla giuria della conferenza di consenso sottoscrive una dichiarazione su apposito modulo¹ e, se non esistono condizioni di incompatibilità, partecipa a tutte le attività previste dalla conferenza.

Se esistono condizioni di incompatibilità non assoluta l'esperto ha facoltà, nel corso dei lavori, di dichiarare specifici potenziali conflitti di interessi e di astenersi dalle valutazioni nelle relative documentazioni.

Bibliografia

1. Dichiarazione di potenziale conflitto di interessi della conferenza di consenso.
http://www.partecipasalute.it/cms/files/05_DichiarazioneConflittoCC.pdf (visitato il 17-06-2009).

Appendice 2. Regolamento della giuria

Articolo 1: Composizione, presidente, vice presidente, segretario

- 1.1** La giuria, formata da diciassette componenti, è nominata dal comitato promotore della conferenza di consenso di concerto con il comitato tecnico scientifico, come previsto dal protocollo “Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?”¹.
- 1.2** Il presidente della giuria:
- (i) assiste alla celebrazione della conferenza di consenso, che si svolge sotto la direzione dei moderatori, i quali ne regolano l'ordinato svolgimento e, al suo termine, comunica ai partecipanti le conclusioni portate dal documento preliminare di consenso di cui all'art. 7, ne illustra il contenuto e infine dichiara la chiusura della conferenza, secondo quanto previsto nel programma predisposto e reso noto dal Comitato promotore²;
 - (ii) convoca la giuria stabilendo l'elenco delle materie da trattare;
 - (iii) accerta che adeguate informazioni sulle materie da trattare siano state fornite a tutti i componenti della giuria;
 - (iv) accerta la valida costituzione della giuria, regola lo svolgimento della discussione, accerta i risultati delle votazioni e sottoscrive, con il segretario, il verbale delle riunioni;
 - (v) accerta che i documenti preparati dai gruppi di lavoro siano stati tempestivamente trasmessi a tutti i componenti della giuria;
 - (vi) cura i rapporti con il comitato promotore della conferenza di consenso, dando tempestiva notizia ai componenti della giuria di eventuali comunicazioni da questo ricevute;
 - (vii) al termine dei lavori della giuria trasmette i verbali al comitato promotore tramite l'ufficio di segreteria;
 - (viii) svolge ogni altra attività inerente o conseguente a quelle di cui ai punti precedenti.
- 1.3** La giuria nomina un vice presidente con funzioni vicarie del presidente, del quale assume le funzioni nel caso di sua assenza ovvero di impedimento.
- 1.4** La giuria nomina un segretario scegliendolo tra i suoi componenti.
- 1.5** Il presidente, per lo svolgimento delle sue funzioni, si avvale di un ufficio di segreteria organizzato presso il comitato promotore.
- 1.6** I componenti della giuria, esclusa qualsiasi forma di compenso, hanno diritto al rimborso delle spese di viaggio e di soggiorno, nelle unità alberghiere convenzionate dal comitato promotore.

Articolo 2: Flussi informativi

- 2.1** Tutte le comunicazioni al presidente, tra i gruppi di lavoro e i componenti della giuria, e quelle fra questi ultimi, sono effettuate a mezzo posta elettronica.

- 2.2 Le comunicazioni tra i componenti della giuria possono anche avvenire tramite sistemi di comunicazione che consentano l'accesso a distanza, a mezzo collegamento ad aree riservate di piattaforme internet all'uopo predisposte da parte del comitato promotore della conferenza di consenso (area riservata ad hoc sul sito <http://www.partecipasalute.it>).
- 2.3 Ciascun componente della giuria informa prontamente gli altri componenti, a mezzo posta elettronica, dell'eventuale inserzione di un documento nell'area riservata di cui al precedente paragrafo 2.2.
- 2.4 Tutti i componenti della giuria devono essere contemporaneamente destinatari dei flussi informativi comunque originati da uno di essi ovvero dall'ufficio di segreteria o dai gruppi di lavoro, con divieto espresso di intrattenere comunicazioni in ambito più ristretto della generalità dei componenti.
- 2.5 Nel rispetto del principio espresso nel paragrafo 2.4, tutte le comunicazioni ai gruppi di lavoro, ivi incluse quelle di cui al paragrafo 5.2, da effettuarsi a mezzo posta elettronica, sono indirizzate esclusivamente ai recapiti forniti a cura dell'ufficio di segreteria, su richiesta del presidente.

Articolo 3: Convocazione e riunioni della giuria

- 3.1 L'avviso di convocazione della giuria è inviato su richiesta del presidente a ciascun componente a cura dell'ufficio di segreteria, almeno 7 giorni prima della data della riunione.
- 3.2 Nell'avviso di convocazione sono indicati il giorno, l'ora e il luogo della riunione, nonché l'elenco delle materie da trattare.
- 3.3 Almeno 5 giorni prima della data di convocazione, ciascun componente della giuria può concordare con il presidente, tramite l'ufficio di segreteria, eventuali modifiche e integrazioni all'elenco delle materie da trattare.
- 3.4 Nel caso siano concordate modifiche o integrazioni, almeno 3 giorni prima della data di convocazione il presidente, tramite l'ufficio di segreteria, invia ai componenti della giuria l'elenco definitivo delle materie da trattare.
- 3.5 In ogni caso è possibile la discussione e la votazione su argomenti in relazione ai quali tutti i componenti della giuria si dichiarino sufficientemente informati.
- 3.6 Delle riunioni della giuria è redatto un verbale sintetico, a cura del segretario.

Articolo 4: Deliberazioni della giuria

- 4.1 Salvo quanto stabilito all'art. 7.5, la giuria è validamente costituita con la presenza della maggioranza dei suoi componenti.
- 4.2 Fatti salvi i quorum qualificati di cui al successivo paragrafo, la giuria adotta le proprie deliberazioni con il voto favorevole della maggioranza dei presenti.
- 4.3 È necessario il voto favorevole di almeno i due terzi dei presenti per le deliberazioni riguardanti l'approvazione del documento preliminare di consenso.

- 4.4 Le votazioni avvengono in forma palese.
- 4.5 Il verbale riporta il risultato della votazione.

Articolo 5: Documenti ricevuti dai gruppi di lavoro

- 5.1 Il presidente accerta che i documenti di lavoro preparati dai gruppi di lavoro siano messi a disposizione di ciascun componente della giuria tramite l'ufficio di segreteria. Una copia dei documenti di lavoro inviati ai componenti della giuria viene trasmessa dai gruppi di lavoro anche all'ufficio di segreteria destinata al comitato promotore.
- 5.2 Fermo quanto disposto dal paragrafo 2.4, ove ritenga che sia necessario ottenere ulteriori informazioni da parte dei gruppi di lavoro, ciascun componente della giuria, entro e non oltre 10 giorni dalla ricezione del relativo documento, può farne richiesta tramite l'ufficio di segreteria, il quale ne informa il presidente che ne dispone l'inoltro tramite il medesimo ufficio.
- 5.3 I componenti della giuria assistono alla celebrazione della conferenza di consenso, senza facoltà di intervento.

Articolo 6: Riservatezza, deposito dei documenti

- 6.1 I documenti ricevuti dai gruppi di lavoro sono da considerarsi strettamente riservati. Il loro contenuto può essere menzionato o riportato nel documento preliminare di consenso e nel documento finale. La pubblicazione dei documenti di lavoro preparati dai gruppi di lavoro è riservata esclusivamente al comitato promotore. Salvo autorizzazione scritta di quest'ultimo, la riproduzione o pubblicazione anche parziale non è consentita ad alcuno.
- 6.2 Nessun componente della giuria potrà comunicare, utilizzare o comunque rendere noti a terzi diversi dagli altri componenti della giuria, ovvero diffondere presso il pubblico, i documenti ricevuti dai gruppi di lavoro.
- 6.3 I verbali delle riunioni della giuria sono strettamente riservati, sono conservati dal comitato promotore e di essi non viene rilasciata copia.
- 6.4 I lavori della giuria sono coperti da obbligo di riservatezza.

Articolo 7: Comitato di scrittura, documento di consenso

- 7.1 La giuria nomina al proprio interno un comitato di scrittura composto da 3 a 5 membri, fra i quali almeno un rappresentante dei ginecologi e almeno un rappresentante dei cittadini/pazienti.
- 7.2 Terminata la prima giornata di celebrazione della conferenza di consenso e senza soluzione di continuità:

- (i) la giuria, tenendo conto dei documenti ricevuti dai gruppi di lavoro e della discussione svoltasi durante la celebrazione della conferenza, si riunisce per discutere e deliberare l'approvazione del documento preliminare di consenso contenente le conclusioni;
 - (ii) il comitato di scrittura, sulla base di quanto discusso dalla giuria provvede seduta stante alla redazione del documento preliminare di consenso con le conclusioni, da mettere in votazione;
 - (iii) ultimata la redazione del documento preliminare di consenso da parte del comitato di scrittura il presidente lo mette in discussione e in votazione con gli eventuali emendamenti che di volta in volta vengano eventualmente proposti da uno o più dei giurati;
 - (iv) ultimata la discussione e la votazione degli eventuali emendamenti, il presidente mette in votazione il testo finale del documento preliminare di consenso con le conclusioni, ne accerta il risultato e dichiara chiusa la seduta della giuria;
 - (v) il documento preliminare di consenso viene comunicato dal presidente al comitato promotore e ai partecipanti alla conferenza nella seconda giornata dei suoi lavori, come stabilito dal paragrafo 1.2 (i).
- 7.3** Il comitato di scrittura entro 20 giorni, successivi alla celebrazione della conferenza di consenso, provvede alla redazione della bozza del documento definitivo di consenso e al suo invio al presidente della giuria. Il documento definitivo di consenso non può modificare le conclusioni portate dal documento preliminare di consenso. Il presidente, verificato che le conclusioni siano rimaste inalterate, trasmette tramite l'ufficio di segreteria il documento definitivo di consenso agli altri componenti della giuria.
- 7.4** I componenti della giuria, entro 7 giorni dal ricevimento, inviano i loro eventuali commenti all'ufficio di segreteria.
- 7.5** Il presidente entro i 40 giorni successivi alla data di celebrazione della conferenza di consenso convoca una riunione della giuria per l'approvazione del documento definitivo di consenso. La riunione è validamente costituita qualunque sia il numero dei componenti della giuria presenti. Le decisioni vengono prese a maggioranza dei presenti.
- 7.6** Il presidente provvede all'invio del documento preliminare di consenso e del documento definitivo di consenso al comitato promotore.

Articolo 8: Pubblicazione del documento di consenso

- 8.1** Il documento preliminare di consenso e il documento definitivo di consenso sono pubblicati a cura dell'ufficio di segreteria sul sito <http://www.partecipasalute.it> non appena pervenuti.

Articolo 9: Pubblicazione ed efficacia del regolamento

- 9.1** Il regolamento viene reso noto mediante pubblicazione da parte dell'ufficio di segreteria sul sito <http://partecipasalute.it> almeno 5 giorni prima della data di celebrazione della conferenza di consenso.

- 9.2 I componenti della giuria, partecipando ad essa, dichiarano nella loro prima riunione di accettare il regolamento. Della accettazione si dà atto nel verbale della prima riunione. La mancata accettazione comporta la decadenza immediata dall'incarico.

Note

1. Il protocollo è pubblicato sul sito http://www.partecipasalute.it/cms/files/03_Protocollo_CC.pdf (visitato il 17-06-2009).
2. Il programma del comitato promotore è pubblicato sul sito http://www.partecipasalute.it/cms/files/cc_tos_Programma%20Torino.pdf (visitato il 17-06-2009).

Appendice 3. Bando di interesse

Obiettivi

Raccogliere da tutte le istituzioni, enti o gruppi che si occupano di terapia ormonale sostitutiva, e più in generale di menopausa e salute della donna:

- una dichiarazione di interesse a partecipare alla celebrazione della conferenza di consenso;
- la disponibilità a fornire contributi utili per l'attività dei gruppi di lavoro della conferenza di consenso.

Destinatari

L'invito a presentare contributi è rivolto a società e associazioni scientifiche, aziende sanitarie, istituzioni e agenzie regionali o nazionali del servizio sanitario, istituti di ricerca pubblici e privati, organizzazioni per la salute della donna, associazioni di pazienti e consumatori, industrie farmaceutiche e aziende di prodotti erboristici/omeopatici/naturalistici interessate alla terapia ormonale sostitutiva, ai trattamenti della menopausa e agli interventi di prevenzione di condizioni di rischio per le donne in menopausa. Gli interessati potranno partecipare alla celebrazione della conferenza di consenso.

Azioni

Il presente bando di interesse è disponibile online sui siti dei promotori del progetto.

Il centro di coordinamento della conferenza di consenso contatterà direttamente alcuni destinatari noti e li informerà sugli estremi del bando.

Gli interessati dovranno rispondere al bando compilando un modulo di sottomissione e allegando i documenti e i contributi considerati rilevanti. Dato lo specifico interesse sul tema della informazione verranno raccolti anche brochure e materiale informativo di tipo divulgativo rivolto a medici e donne. Il materiale che non potrà essere allegato per via elettronica potrà essere spedito per posta.

Modalità di adesione

Il presente bando di interesse è disponibile online sui siti dei promotori del progetto, con il relativo modulo di sottomissione.

Tutto il materiale che le parti interessate vorranno sottoporre dovrà essere reso disponibile in allegato per via elettronica oppure per posta: non sarà condotta nessuna ricerca di documenti o siti segnalati e non presentati.

Chi risponde al bando di interesse dovrà fornire i propri riferimenti (indirizzo di posta, indirizzo e-mail, numero di telefono) nel modulo di sottomissione, nel caso il gruppo di lavoro o il comitato promotore abbiano bisogno di chiarimenti sui documenti presentati.

Non saranno accettati documenti che:

- siano sottomessi dopo la scadenza del bando di interesse;
- contengano informazioni su casi personali;
- contengano reclami contro le istituzioni, accuse personali contro esperti o includano affermazioni irrilevanti o offensive.

Scadenza

La risposta al bando di interesse dovrà pervenire entro mercoledì 31 ottobre 2007.

Procedure successive alla risposta al bando di interesse

È previsto un sistema automatico di ringraziamento: non verranno date risposte individuali. In particolare, non ci sarà ulteriore scambio di corrispondenza riguardo a documenti sottomessi che non si conformino ai criteri sopra definiti.

I singoli gruppi di lavoro valuteranno tutte le sottomissioni rispondenti ai criteri indicati e decideranno, sotto la propria responsabilità, quali prendere in considerazione nello svolgimento dei propri lavori. Se ritenuto utile e necessario, potrà essere organizzata una giornata di audizione degli interessati. I singoli gruppi di lavoro, consultatisi con il comitato promotore e con il comitato tecnico scientifico, potranno decidere di includere nel documento che consegneranno alla giuria una sezione che riassume e valuti i documenti e i contributi derivanti dal bando di interesse. Non si intende redigere un documento separato relativo ai contributi ricevuti e all'audizione.

Bibliografia

1. European Commission-Directorate General for Health and Consumers. Guidelines for submission of contributions in the frame of the public consultation process for the opinion prepared and approved for consultation by the non-food Scientific Committees.
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/cons_guidelines_en.pdf
(visitato il 17-06-2009).
2. Bando di interesse della conferenza di consenso.
http://www.partecipasalute.it/cms/files/02_BandoInteresse.pdf
(visitato il 17-06-2009)

Appendice 4. Il progetto Con Me

Per promuovere la disseminazione attiva delle raccomandazioni contenute nel documento conclusivo della conferenza di consenso e, allo stesso tempo, valutarne l'impatto, l'Istituto superiore di sanità e PartecipaSalute hanno promosso il progetto Con Me – Conoscere la Menopausa – le cui attività si svilupperanno nell'arco di due anni, a partire da giugno 2009.

La metodologia e le attività previste sono descritte nel dettaglio nel protocollo del progetto¹.

Se ne descrivono brevemente le caratteristiche principali.

Gli obiettivi

Lo scopo primario del progetto è di valutare l'impatto della diffusione attiva delle raccomandazioni sulla TOS in menopausa prodotte dalla conferenza di consenso, coinvolgendo la comunità medica, le società medico scientifiche e le associazioni di consumatori e pazienti.

Altri obiettivi sono:

- mettere a punto, attuare e valutare diversi modelli di offerta attiva e disseminazione delle informazioni sanitarie rivolte alle donne per favorire la scelta responsabile e consapevole dei comportamenti più indicati per la tutela della salute in menopausa;
- valutare l'impatto della campagna di educazione attraverso l'analisi temporale prima/dopo dell'andamento delle prescrizioni dei farmaci per la TOS;
- mettere a punto un modello di strategie di disseminazione di informazioni sulla salute che possa essere di riferimento per future iniziative di sanità pubblica legate all'uso di farmaci e vaccini.

Il metodo e le attività previste

Nel progetto saranno coinvolte le cinque regioni italiane – Campania, Lazio, Lombardia, Toscana e Sicilia – che hanno offerto la propria adesione.

Per ogni regione saranno selezionate una ASL di intervento, nella quale sarà attuato il progetto, e di una ASL di controllo, nella quale saranno verificati alcuni indicatori di esito delle attività svolte nella ASL di intervento.

Il progetto prevede le seguenti attività:

- un'indagine a campione su conoscenze, attitudini e comportamenti riguardo la menopausa e la TOS rivolta alle donne di età compresa tra i 45 e i 60 anni;
- un'indagine con le stesse caratteristiche rivolta ad alcune categorie di operatori sanitari: medici di medicina generale, ginecologi, farmacisti e ostetriche;

- l'analisi dell'informazione sulle raccomandazioni della conferenza di consenso riportata dalla stampa medico-divulgativa e della stampa rivolta al pubblico;
- la messa a punto di materiale informativo e formativo diretto ai cittadini e agli operatori sanitari che riporti le raccomandazioni emerse dalla conferenza di consenso integrandole con informazioni sulla menopausa;
- la progettazione e la realizzazione di attività formative residenziali e a distanza sulla menopausa e sulla TOS rivolte agli operatori socio sanitari del Servizio sanitario nazionale coinvolti nelle attività di promozione della salute;
- la messa a punto di una offerta attiva di informazione riguardo alle raccomandazioni prodotte dalla conferenza di consenso per le donne di età compresa tra i 45 e i 60 anni;
- la valutazione dell'impatto della campagna di educazione attraverso l'analisi delle prescrizioni dei farmaci per la TOS. L'analisi prevede due diverse modalità: verranno confrontati i dati di consumo prima e dopo la diffusione delle raccomandazioni della conferenza di consenso e nell'ASL di intervento rispetto a quella di controllo.

Bibliografia

1. Protocollo del progetto Con Me - Conoscere la Menopausa.
http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1273 (visitato il 17-06-2009).

finito di stampare nel mese di giugno 2009
presso Iacobelli, via Catania 8, Pavona (Roma)

Questo documento è consultabile anche sul sito internet <http://www.snlg-iss.it>



Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti derivanti da consensus conference, revisioni rapide di procedure e interventi, documenti implementativi e per la valutazione dei servizi.