

Il profilo beneficio/rischio della terapia ormonale sostitutiva nella post-menopausa. Dalla ricerca alla pratica

Emanuela TERZIAN

*Laboratorio di Farmacologia Clinica, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",
Milano*

Riassunto. - La menopausa delle donne è passata da poco tempo da una posizione marginale ad una centrale nell'attenzione medica. Tuttavia, la distanza tra evidenze prodotte dalla ricerca clinico-epidemiologica e la pratica medica appare, nell'area della post-menopausa, più ampia che altrove. Le evidenze disponibili derivano sostanzialmente da studi epidemiologici osservazionali e, solo in piccola parte, da studi clinici controllati. I dati disponibili indicano, con elevata probabilità, che si ha a che fare con uno strumento clinicamente molto efficace. E' necessaria, tuttavia, una grande sobrietà, non solo nella lettura dei dati disponibili, ma soprattutto nel loro uso ed è prioritaria la formulazione di strategie di comunicazione capaci di creare le condizioni per una scelta individuale.

Parole chiave: terapia ormonale sostitutiva, profilo beneficio/rischio, osteoporosi.

Summary (*Benefit/risk of hormone replacement therapy. From research to clinical practice*). - The menopause has been transformed from a marginal subject to a central event of medical interest. The gap between evidence derived from epidemiological research and clinical practice seems to be wider in post-menopausal area than in other fields. Most of the evidence were obtained from observational epidemiological studies and only in part from randomized clinical trials. Current results suggest that hormonal replacement therapy may represent a useful treatment and probably a preventive tool. Nevertheless, given the side effects and the risks involved, greater attention should be given to the individual choices of the women.

Key words: hormonal replacement therapy, benefit/risk profile, osteoporosis.

Introduzione

Che la buona pratica medica discenda innanzitutto da una valutazione accurata dei rischi e dei benefici degli interventi è ormai un paradigma largamente accettato nel mondo scientifico e nelle varie branche della medicina. La post-menopausa, tuttavia, sembra costituire un'eccezione rilevante, se non altro numericamente, e la distanza tra evidenze prodotte dalla ricerca clinico-epidemiologica e la pratica medica appare in quest'area specifica più ampia che non altrove. Si possono ipotizzare diverse ragioni a spiegare tale fenomeno, che è opportuno delineare più accuratamente.

La bibliografia cui si rimanda non ha alcuna pretesa di esaustività: le considerazioni che seguono vogliono infatti essere semplicemente uno spunto per una riflessione. Per una maggiore completezza si rimanda agli interventi sugli aspetti specifici.

La ricerca

Per quanto riguarda la terapia ormonale sostitutiva, le evidenze disponibili derivano sostanzialmente da studi epidemiologici condotti complessivamente su

diverse decine di migliaia di donne, e solo in piccola parte da studi clinici controllati che hanno coinvolto alcune centinaia di donne. Oltre che per dimensioni, le due fonti di informazione differiscono per il tipo di *endpoint* considerato: gli studi clinici controllati riguardano infatti per lo più parametri di esito surrogato (tipicamente, il quadro lipidico o la densitometria ossea), mentre gli studi epidemiologici (di coorte, o caso-controllo) si riferiscono generalmente a *endpoint* non surrogati (fratture, eventi cardiovascolari, tumori, mortalità).

I limiti principali delle evidenze disponibili discendono dal loro inevitabile anacronismo, essendo riferite a preparati estrogenici (solo una frazione ancora relativamente piccola di dati riguarda l'associazione con progestinici) e impermeabili alle differenze esistenti tra le pratiche prescrittive in periodi e paesi diversi (estrogeni coniugati vs non coniugati, dosi, assunzione orale vs transdermica). A questi si deve aggiungere il *bias* di selezione che costituisce un limite intrinseco degli studi osservazionali, in quanto condotti per lo più su donne bianche, relativamente benestanti e scolarizzate, sane, che seguono regolarmente la terapia e si sottopongono a controlli periodici.

La Tab. 1 riassume le evidenze attualmente disponibili in termini di rischi e di benefici attribuibili all'uso a lungo termine (5-15 anni) della terapia ormonale sostitutiva [1]. L'unico dato certo per quanto riguarda l'associazione con progestinico si riferisce alla "normalizzazione" del rischio di carcinoma dell'endometrio.

La Tab. 2 riporta le probabilità per una donna bianca di 50 anni di sviluppare (o morire di) carcinoma endometriale o della mammella, cardiopatia ischemica, frattura dell'anca e ictus, e gli effetti dell'assunzione per almeno 8 anni di estrogeni [1]. Ancora una volta, i dati sugli estroprogestinici sono molto più incerti di quanto non siano quelli riferiti ai soli estrogeni.

Riprendendo ancora i dati riportati da Grady *et al.* [1] è interessante sottolineare che: le donne che traggono maggiori benefici dall'assunzione protratta di estrogeni in post-menopausa in termini di sopravvivenza sono quelle affette da (o a rischio di) cardiopatia ischemica; questo beneficio (traducibile in 1,5-2 anni di vita guadagnata) è maggiore in quanto il "guadagno" si riferisce ad una fascia di età inferiore rispetto agli altri (76-79 anni, vs 83). I limiti sopraelencati non consentono la generalizzazione delle evidenze all'associazione estroprogestinica o alla somministrazione transdermica, che pure oggi risultano prevalenti. Piccole variazioni nell'entità dei rischi o dei benefici (un aumento nel rischio di carcinoma mammario, o una riduzione del beneficio cardiovascolare) sarebbero infatti più che sufficienti a spostare l'ago della bilancia anche nella

prospettiva di chi, nel nome dell'interesse collettivo (di salute pubblica), oggi difende una strategia di terapia ormonale sostitutiva generalizzata.

La pratica

I benefici attesi della terapia ormonale sostitutiva riguardano dunque da un lato la cardiopatia ischemica, e dall'altro le fratture di femore/anca. Vale la pena di sottolineare che, contrariamente alla loro rilevanza relativa, il secondo beneficio ha avuto senz'altro maggiore risonanza del primo. Infatti, è ormai diventato luogo comune affermare che nei paesi industrializzati l'osteoporosi è oggi "un problema di salute pubblica", per il progressivo invecchiamento della popolazione: cui conseguirebbe un aumento nel numero di fratture di femore/anca post-menopausali, e nei costi sanitari connessi [2]. È interessante notare che l'allarme è stato lanciato dagli Stati Uniti e ripreso (come sempre, con maggior moderazione) in Gran Bretagna: due paesi straordinariamente diversi per organizzazione del sistema sanitario, peso del mercato farmaceutico, cultura, oltre che, in minor misura, per incidenza di fratture. Attraversato rapidamente l'oceano, il messaggio è regolarmente echeggiato anche in Italia, non a caso, forse, con particolare intensità nell'epoca di massima espansione delle calcitonine.

Per introdurre un pizzico di sobrietà in un panorama apparentemente molto connotato dalla parola d'ordine "prevenzione" (e ci si potrebbe chiedere, esulando un po'

Tabella 1. - Sintesi delle evidenze attualmente disponibili in termini di rischi e benefici attribuibili all'uso a lungo termine (5-15 anni) della terapia ormonale sostitutiva con estrogeni (E) e con estrogeni più progestinici (E+P)

Evento	Incidenza E	Incidenza E+P	Mortalità E	Coerenza
Ca endometrio (~ 35 studi)	↑	↓	= ↓	si (+ dose/durata)
Ca mammella (~ 40 studi)	↑ + 20-40%	↑ ?	? ↓	limitata
ICHHD (~ 30 studi)	↓ - 30-40%	= ? (endpoint surrogati)	↓	si
Ictus (~ 15 studi)	? =	?	?	no
Fratture femore/anca (~ 10 studi)	↓	= ?	?	si
Ca ovaio	? ↑	?	?	no
Colecistectomia	? ↑	?	?	-

↑: aumento del rischio; ↓: riduzione del rischio; =: rischio invariato; ?: effetti incerti.
Ca: carcinoma.

Tabella 2. - Probabilità nel corso della vita, per una donna bianca di 50 anni, di sviluppare (o morire di) alcune patologie selezionate in assenza di terapia e rischio relativo (RR) associato all'uso di estrogeni ed estrogeni+progestinici per un periodo uguale o superiore a 8 anni (Modificata da Grady *et al.* [1])

	Carcinoma dell'endometrio	Carcinoma della mammella	Cardiopatía ischemica	Frattura	Ictus
Probabilità di insorgenza	2,6%	10,2%	46,1%	15,3%	19,8%
Probabilità di morte	0,3%	3%	31%	1,5%	8%
Età media alla diagnosi	68	69	74 (morte)	79	83 (morte)
RR estrogeni	8,22	1,25	0,65	0,75	0,96
RR estrogeni+progestinici	1,0	1,25-2,0	0,65-0,80	0,75	0,96

dal tema, perché tale termine non incontri altrettanta popolarità nell'ambito degli incidenti sul lavoro, o sia stato ignorato per decenni per l'inquinamento ambientale) è forse opportuno accennare brevemente ad alcuni elementi di realtà.

1. *Eterogeneità di incidenza tra paesi.* - In termini di salute pubblica, l'impatto atteso di interventi volti a ridurre il rischio di cardiopatía ischemica è maggiore negli Stati Uniti che non in Italia, dove i tassi di incidenza di questa condizione sono sensibilmente inferiori. Per quanto riguarda l'incidenza delle fratture, sono documentate differenze estreme in diversi paesi (i tassi riportati in letteratura oscillano tra i 50 e i 700 casi per 100 000: alcuni paesi hanno dunque un'incidenza di 10-11 volte superiore ad altri) [3]. Non sono disponibili dati per l'Italia, e pertanto ogni considerazione in termini di salute pubblica nel nostro paese è perlomeno stiracchiata, se non francamente fuori luogo.

2. *Valori e cultura delle donne.* - Buona parte dei messaggi comunemente rilanciati su questo tema nei periodici femminili e nelle trasmissioni radiotelevisive dedicate alla salute riguardano più o meno direttamente l'immagine della menopausa come segno di invecchiamento e l'immagine di sé attribuita alle fantasie o ai desideri delle donne, rifratta da uno specchio canonico spiccatamente maschile. È fin troppo facile leggere anche qui l'importazione del modello culturale nordamericano, che si è d'altra parte manifestato anche con il rapido incremento di prosperità del settore della chirurgia estetica femminile.

È difficile, in questo contesto, immaginare quali siano i messaggi (e i valori annessi) intelligibilmente trasmessi e ricevuti sui rischi e sui benefici di qualunque intervento, non ultimo quello relativo alla terapia ormonale sostitutiva. Certo, in termini di diffusione siamo ancora lontani dai livelli statunitensi o finlandesi (se nel 1992 negli USA il 15-25% delle donne di 50 anni o più risultava trattata con estrogeni [4], e nel 1989 il 20%

delle donne finlandesi tra i 45 e i 64 anni assumeva questa terapia [5], in Italia nel 1992 solo l'1% delle donne di 55 anni o più riceveva terapia estrogenica sostitutiva, e solo lo 0,6% la assumeva da 5 o più anni)[6]: c'è sicuramente una resistenza all'uso prolungato di "ormoni", non solo da parte delle donne, ma anche dei medici.

3. *Cultura dei medici.* - Uno studio inglese relativamente recente [7] ha dimostrato che più della metà dei medici di medicina generale e il 64% degli specialisti consiglierebbero la terapia ormonale sostitutiva a tutte le donne, e che circa tre quarti di loro ritengono tale terapia protettiva nei confronti della cardiopatía ischemica. Ciononostante, ben il 65-95% la ritengono controindicata in donne affette da cardiopatía ischemica o con una storia di ictus, TIA, trombosi o ipertensione.

Il peso di queste opinioni nell'instabile equilibrio tra rischi e benefici riassunto precedentemente è senz'altro ovvio. Occorre forse ricordare la differenza nella familiarità di frequentazione della letteratura dei medici inglesi rispetto a quelli italiani?

Incongruenze tra ricerca e pratica: il "caso" dell'osteoporosi

Law *et al.* [8] in una rilettura dei dati pubblicati sull'efficacia della densitometria ossea (MOC) come test di screening, ne dimostrano molto efficacemente l'inutilità: la sovrapposizione tra le curve di donne con fratture di femore/anca e di controlli senza fratture è tale da non permettere l'identificazione della popolazione a rischio (la differenza tra le medie delle distribuzioni è circa 0,5 DS al momento dell'avvenuta frattura ed è plausibilmente ancora maggiore negli anni che precedono l'evento, ossia nel periodo teoricamente essenziale per avviare l'eventuale trattamento preventivo).

La Tab. 3 riassume alcune delle incongruenze più clamorose, tanto da non richiedere ulteriori specificazioni, ma solo una breve nota di commento. La MOC è inutile,

Tabella 3. - Incongruenze tra ricerca e pratica: il "caso" osteoporosi

Ricerca	Pratica
La densitometria ossea non è un buon esame di screening per identificare popolazioni ad aumentato rischio di frattura	Una quota rilevante delle donne > 50 anni si sottopone a densitometria ossea (36% nell'anno precedente la rilevazione) [6]
Non sono disponibili dati credibili di efficacia della calcitonina	Drastica diminuzione delle prescrizioni di calcitonina non correlata con lo stato delle conoscenze, ma interamente attribuibile ai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco
Prevenibilità di alcuni fattori di rischio di caduta (rischi ambientali, fumo, psicofarmaci, attività fisica, diuretici tiazidici, ecc.)	Benzodiazepine: 30% delle donne 55+; tiazidici: 0,3% delle donne trattate con diuretici [6]
Tra i farmaci attivi sul metabolismo osseo, i più documentati sono gli estrogeni	10% trattate con farmaci attivi su metabolismo osseo, 1% con estrogeni [7]
Efficacia massima della terapia ormonale nell'area della prevenzione cardiovascolare	Sostegno massimo nell'area dell'osteoporosi

come test di screening [9]: ma, peculiarità molto italiana, la maggior parte delle donne si sottopone ad almeno una MOC in post-menopausa. Non sembra che i valori di MOC vengano utilizzati per decidere di un eventuale trattamento, né potrebbe essere altrimenti. Non è forse questo (nel suo piccolo, magari, in confronto al fenomeno calcitonina) un problema concreto di costi per il servizio sanitario nazionale?

E le donne?

Sono almeno tre le domande che si pongono, a naturale conclusione delle considerazioni espresse fin qui, partendo esplicitamente dal necessario presupposto che nell'area degli interventi preventivi forse più ancora che in quella della clinica è essenziale che i destinatari degli interventi abbiano modo e spazio di esprimere propri valori e priorità. È ipotizzabile, se non addirittura scontato, che i diritti della maggior parte delle donne che chiedono, o alle quali viene proposta, una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine siano largamente violati da un'informazione inadeguata ad effettuare una scelta realmente informata. Anche nell'ipotesi più ottimista - che siano informate correttamente almeno dei rischi e dei benefici principali citati - ci si deve chiedere quali siano le informazioni alle quali le donne attribuiscono maggiore importanza per procedere alla scelta, a meno di non voler assumere l'improbabile coincidenza tra le priorità delle singole donne e quelle degli operatori sanitari o dei *decision-maker* in salute pubblica.

È davvero plausibile, ad esempio, che l'obiettivo di prevenire una frattura di femore a 20-30 anni di distanza possa costituire un'alta priorità nel processo decisionale

individuale? O, similmente, che la riduzione del rischio di infarto sia adeguatamente controbilanciato da un aumento - contenuto, ma di poco inferiore all'entità del beneficio cardiovascolare - nel rischio di carcinoma mammario? La dimensione in termini assoluti della probabilità dell'uno o dell'altro evento (quella di sviluppare una cardiopatia ischemica essendo pur sempre all'incirca dieci volte superiore rispetto a quella di carcinoma mammario) ha uno spazio nel processo decisionale?

In sostanza: quali eventi vorrebbero prevenire per sé le singole donne, con quali priorità, per quanto tempo? Ciò che più conta, a favore della terapia, non sarà piuttosto la sua valenza di negazione del passaggio ad un'epoca della vita che rappresenta tuttora la svolta verso la vecchiaia, nonostante lo straordinario progresso in termini di benessere e attesa di vita della popolazione? E non sarà la possibilità di effetti collaterali fastidiosi - le perdite ematiche, la sensazione di gonfiore, la cefalea, il meteorismo - il maggior deterrente? E infine: quanto è accettabile e praticabile per le donne la scelta di lungo periodo?

Conclusioni

Sarebbe forse opportuno accantonare (almeno temporaneamente) i molti luoghi comuni automaticamente evocati nel parlare di terapia ormonale sostitutiva, e tentare di riformulare la prospettiva nella quale leggere le evidenze.

1. Le osservazioni qui esposte mettono in evidenza una sostanziale dissociazione: da un lato, i dati disponibili (epidemiologici e sperimentali, sostenuti da una buona

plausibilità biologica) indicano con elevata probabilità che si ha a che fare con uno strumento clinicamente molto efficace; dall'altro, la formulazione contestuale di molte domande mette sul tappeto variabili diverse dalla clinica, culturali nel senso più pieno.

2. È necessaria una grande sobrietà non solo nella lettura dei dati disponibili (e di quelli che verranno), ma soprattutto nel loro uso. Si tratta di considerare come oggetto ancor più prioritario di ricerca la formulazione di strategie e linguaggi di comunicazione capaci di creare condizioni di decisione individuale e collettiva segnati dalla partecipazione, e non dalla prescrizione.

3. Non è difficile riconoscere che questa prospettiva è fortemente diversa dalla cultura corrente nel rapporto medicina-donna.

4. La menopausa (e l'età anziana) delle donne è passata da poco tempo da una posizione marginale ad una centrale nell'attenzione medica. D'altra parte, per le donne può costituire un luogo e un'occasione per riproporre alla medicina domande più generali sul senso e sul valore (o costo/beneficio individuale, prima ancora che sociale) del prolungare (fino a quando, per quanto tempo?) la vita, e nella definizione delle priorità in termini di qualità.

A questo proposito, e per mantenere fino in fondo la sobrietà suggerita o imposta dai dati, può essere utile esplicitare come promemoria due questioni la cui indiscutibile ovvietà potrà magari costituire una provocazione per una discussione più ampia:

- la morte non è, salvo prova contraria, prevenibile all'infinito, e per ogni donna in età post-menopausale le cause di morte in questione (cardiopatia ischemica, cancro della mammella, frattura di femore/anca e sue complicanze, ictus) entrano inevitabilmente in competizione tra loro;

- un ulteriore allungamento dell'attesa di vita della popolazione nei paesi industrializzati non è necessariamente né automaticamente un beneficio, sia in termini sociali che in termini individuali.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 3 febbraio 1997.

BIBLIOGRAFIA

1. GRADY, D., RUBIN, S.M., PETITTI, D.B., FOX, C.S., BLACK, D., ETTINGER, B., ERNST, V.L. & CUMMINGS, S.R. 1992. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* **117**: 1016-1037.
2. BRODY, J.A., BROCK, D.B. & WILLIAMS, T.F. 1987. Trends in the health of the elderly population. *Annu. Rev. Public Health* **8**: 211-234.
3. CUMMINGS, S.R., KELSEY, J.L., NEVITT, M.C. & O'DOWD, K.J. 1985. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol. Rev.* **7**: 178-208.
4. WYSOWSKI, D.K., GOLDEN, L. & BURKE, L. 1995. Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone in the United States, 1982-1992. *Obstet. Gynecol.* **85**: 6-10.
5. TOPO, P., KLAUKKA, T., HEMMINKI, E. & UUTELA, A. 1991. Use of hormone replacement therapy in 1976-89 by 45-64 years old Finnish women. *J. Epidemiol. Commun. Health* **45**: 277-280.
6. TOGNONI, G. & TERZIAN, E. per conto del Gruppo per l'Epidemiologia Clinica dell'Osteoporosi (ECO). 1995. Epidemiologia degli interventi diagnostici, profilattici e terapeutici per osteoporosi e per fratture da osteoporosi nella popolazione femminile in età peri- e post-menopausale. *Ricerca & Pratica* **11**: 183-192.
7. NORMAN, S.G. & STUDD, J.W.W. 1994. A survey of views on hormone replacement therapy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* **101**: 879-887.
8. LAW, M.R., WALD, N.J. & MEADE, T.W. 1991. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *Br. Med. J.* **303**: 453-459.
9. MARSHALL, D., JOHNELL, O. & WEDEL, H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br. Med. J.* **312**: 1254-1259.