

## Profilo d'uso della terapia ormonale sostitutiva in due popolazioni italiane

Marina MAGGINI (a), Stefania SPILA ALEGIANI (a), Giovanni DI GIOVAMBATTISTA (a),  
Stefania RICCI (b) e Giovan Battista SERRA (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*  
(b) *Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Generale di Zona "Cristo Re", Roma*

**Riassunto.** - Per descrivere l'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) nella popolazione italiana è stato condotto uno studio su due gruppi di donne di età 45-74 anni: il primo è costituito da un campione casuale di 76 537 donne della provincia di Roma (periodo 1990-92) ed il secondo da tutte le donne residenti in Umbria nel 1994. Dai sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche a carico del Servizio sanitario nazionale sono state acquisite tutte le prescrizioni dei farmaci in studio. Nel triennio 1990-92 la prevalenza d'uso della TOS è stata stimata pari al 3,8%, con un aumento da 1,5% nel 1990 a 2,2 nel 1992 dovuto principalmente alla diffusione degli estrogeni per via transdermica. In Umbria, nel 1994, il 2,1% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione dei farmaci in studio.

*Parole chiave:* terapia ormonale sostitutiva, prevalenza d'uso, sistemi di monitoraggio delle prescrizioni.

**Summary** (*Use of hormone replacement therapy in Italy*). - We analysed the pattern of hormone replacement therapy (HRT) use, over the period 1990-92, in a random sample of 76 537 women (45-74 years old) resident in the province of Rome, and in 1994 among all women (45-74 years old) resident in the Umbria region; data were collected through the regional drug prescription monitoring systems. During the three-year period an estimated 3.8% of women were prescribed HRT, among these 42% received estrogen with concomitant progestin therapy. The prevalence of use increased from 1.5% in 1990 to 2.2% in 1992 mainly because of an increased use of skin patches. In the Umbria region, out of the 166 112 women, 2.1% received at least one estrogen prescription. The prevalence of use increased in younger age classes but is almost unchanged over the sixties.

*Key words:* hormonal replacement therapy, prevalence of use, drug prescription monitoring system.

### Introduzione

L'entusiasmo per la terapia ormonale sostitutiva (TOS) in post-menopausa ha avuto, negli ultimi decenni, un andamento oscillante in relazione ai risultati che via via venivano prodotti dagli studi epidemiologici [1].

L'efficacia della TOS nel trattamento dei disturbi del climaterio non è più argomento di discussione, mentre continua ad essere ampiamente dibattuta l'efficacia della terapia per un miglioramento della qualità e della speranza di vita delle donne nel periodo post-menopausale [2-4]. Le conoscenze attualmente disponibili, sull'efficacia della TOS come trattamento preventivo, derivano quasi interamente da studi epidemiologici osservazionali [5] e, nonostante l'elevata qualità della maggior parte degli studi condotti, non si può escludere che tutto, o parte, dell'effetto benefico osservato sia da attribuire ad una non confrontabilità delle donne che seguono la TOS per lungo tempo rispetto alle donne che non fanno alcuna terapia [6-8].

Si è assistito, negli ultimi anni, ad un crescente interesse per la menopausa (non più accettata come cambiamento naturale nella vita riproduttiva femminile)

da parte sia della comunità scientifica sia dei mass media [9]. L'accresciuta sensibilità verso questo problema, insieme alla disponibilità di prodotti con via di somministrazione più facilmente accettabile, quali gli estrogeni transdermici, può aver contribuito alla diffusione dell'uso della terapia ormonale sostitutiva anche in Italia.

Per descrivere l'uso della TOS nella popolazione italiana, sono state analizzate le prescrizioni di estrogeni e progestinici in un campione di donne residenti nella provincia di Roma negli anni 1990-92 e nella regione Umbria nel 1994. Le due coorti, così arruolate, potranno essere seguite nel tempo consentendo, nei prossimi anni, una migliore analisi dei modelli d'uso della terapia e, eventualmente, degli esiti ad essa associati.

### Metodi

E' stato condotto uno studio su due gruppi di donne di età compresa tra 45 e 74 anni: il primo è costituito da un campione casuale di 76 537 donne della provincia di Roma (3 800 000 abitanti) ed il secondo da tutte le donne (166 112) residenti in Umbria.

L'uso della TOS è stato definito come uso di estrogeni, diversi dai contraccettivi, da soli o in combinazione con progestinici.

Dai sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche a carico del Servizio sanitario nazionale, operanti nelle regioni Lazio e Umbria, sono state acquisite tutte le prescrizioni dei farmaci in studio. Successivamente, attraverso il codice sanitario individuale, è stata ricostruita la storia prescrittiva delle donne [10]. Lo studio ha riguardato il periodo 1990-92 per il campione di donne della provincia di Roma e il 1994 per le donne umbre.

L'uso dei farmaci è stato descritto attraverso la prevalenza d'uso, calcolata come rapporto fra i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione dei farmaci in studio e la popolazione assistibile. Come indicatore di "intensità d'uso" è stato utilizzato il rapporto tra il numero di confezioni prescritte e il numero di assistibili con almeno una prescrizione.

## Risultati

### Uso nella provincia di Roma

Nel periodo 1990-92, 6538 donne (8,5% del campione) hanno ricevuto almeno una prescrizione dei farmaci in studio; fra queste il 56,6% aveva ricevuto esclusivamente prescrizioni di capsule o creme vaginali e sono state escluse dalle analisi successive. La prevalenza d'uso della terapia ormonale sostitutiva è stata, quindi, stimata pari al 3,8%, nel triennio, con un aumento da 1,5% nel 1990 a 2,2 nel 1992; l'aumento è concentrato nella classe d'età 45-59 anni mentre, al di sopra di questa età, l'uso è rimasto pressoché invariato (Fig. 1). Poco più della metà delle donne (58%) ha ricevuto prescrizioni di soli estrogeni, le altre sono state trattate con estrogeni e progestinici; dai dati in nostro possesso non è possibile, tuttavia, verificare se la terapia con soli estrogeni sia stata prescritta alle donne isterectomizzate. Sebbene in media le donne abbiano ricevuto 9 confezioni nel triennio, ben il 30% ha ricevuto non più di 2 confezioni, se si considera l'insieme di estrogeni e progestinici. La percentuale sale al 41% se si considerano soltanto le confezioni di estrogeni (per via orale, iniettiva e transdermica).

La sostanza più utilizzata è stata il 17- $\beta$ -estradiolo per via transdermica e al suo incremento negli anni si deve, in pratica, l'aumento della prevalenza d'uso della TOS (Fig. 2). Fra i progestinici la sostanza più prescritta è stata il medrossiprogesterone.

Per analizzare più in dettaglio i modelli d'uso della TOS, sono state selezionate le donne a cui, nel periodo in studio, erano state prescritte almeno 6 confezioni di estrogeni. Questa analisi ha riguardato 1039 donne: il 43% trattato con estrogeni ed il 57% con la terapia combinata di estrogeni e progestinici (Tab. 1). Fra queste ultime, nel 95% dei casi sono stati utilizzati transdermici da soli (71%) o insieme ad altri estrogeni. Anche nel caso

di terapia con soli estrogeni la via di somministrazione più frequente è stata quella transdermica (52%). È risultata poco diffusa la terapia per via iniettiva e, contrariamente all'atteso, anche l'uso di estrogeni coniugati.

### Uso nella regione Umbria

Nel 1994, in Umbria, 3439 donne di età compresa tra 45 e 74 anni hanno ricevuto almeno una prescrizione di estrogeni (esclusi quelli per uso topico) con una prevalenza d'uso (2,1%) e un andamento per età simile a quello rilevato nel 1992 a Roma (Fig. 1). Il 54% delle donne ha ricevuto prescrizioni di soli estrogeni, e il 46% di estrogeni e progestinici. Anche nella regione Umbria le sostanze più utilizzate sono state il 17- $\beta$ -estradiolo per via transdermica e il medrossiprogesterone.

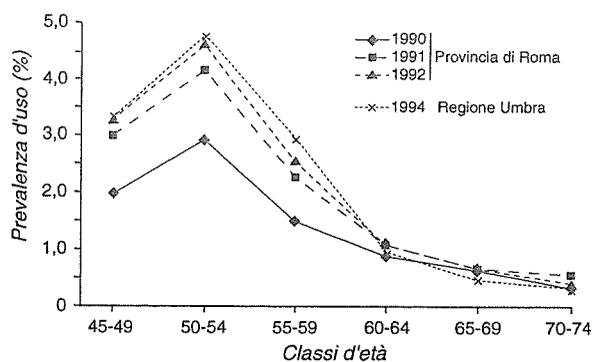


Fig. 1. - Prevalenza d'uso della terapia ormonale sostitutiva per età e periodo nella provincia di Roma e nella regione Umbria.

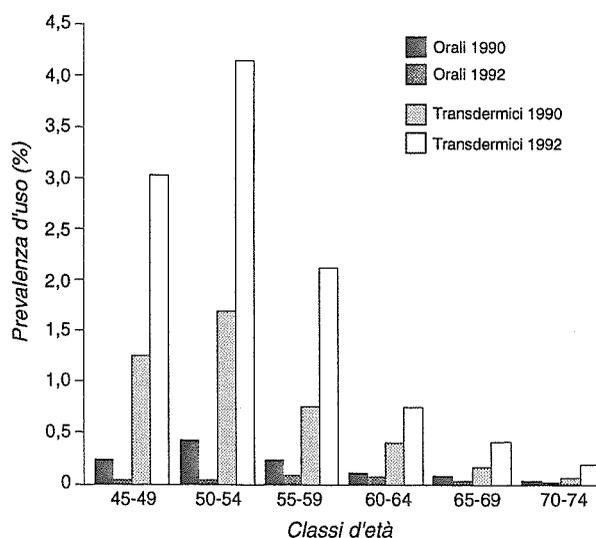


Fig. 2. - Prevalenza d'uso degli estrogeni per via di somministrazione nella provincia di Roma negli anni 1990 e 1992.

**Tabella 1.** - Distribuzione percentuale, per modello di trattamento, delle donne (1039) che hanno ricevuto almeno 6 confezioni di estrogeni, nel periodo 1990-1992, nella provincia di Roma

Sostanza	%
<b>Estrogeni</b>	
Estradiolo	52
Estradiolo, estrogeni locali (a)	12
Estriolo	10
Estradiolo, estriolo, altri estrogeni (b)	6
Estrogeni coniugati	6
Estriolo, estrogeni locali (a)	5
Estrogeni coniugati, estradiolo, estriolo	4
Estradiolo valerato	3
Altri modelli	2
<b>Totale donne 445</b>	<b>100</b>
<b>Estrogeni + progestinici</b>	
Progestinico (c), estradiolo	71
Progestinico, estradiolo, estrogeni locali (a)	14
Progestinico, estradiolo, estrogeni coniugati	6
Progestinico, estrogeni locali (a)	3
Progestinico, estradiolo, estriolo	2
Progestinico, estradiolo, estriolo, estrogeni locali	1
Altri modelli	3
<b>Totale donne 594</b>	<b>100</b>

(a) Promestriene, estriolo, estrogeni coniugati.

(b) Estradiolo valerato, estradiolo benzoato, estrogeni locali.

(c) Medrossiprogesterone, medrogestone, diidrogesterone, noretisterone.

Ogni donna ha ricevuto in media 9 confezioni nell'anno e circa il 20% ne ha ricevute meno di tre; questa percentuale è inferiore a quella già osservata per la provincia di Roma e tenendo presente, inoltre, che in questo caso il periodo studiato è di un solo anno, possiamo concludere che l'intensità d'uso è maggiore. I modelli d'uso della TOS sono stati studiati nel gruppo di donne (1663) che, nel 1994, hanno ricevuto almeno sei confezioni di estrogeni. Tra le donne in terapia con soli estrogeni, nell'85% dei casi sono stati utilizzati soltanto transdermici; questa via di somministrazione è stata la più utilizzata (95%) anche nel caso di terapia con estrogeni e progestinici.

### Discussione

L'uso della terapia ormonale sostitutiva non è molto diffuso fra le donne italiane: nei due gruppi di donne studiati, di età compresa tra 45 e 75 anni, ne fa uso, in un anno, circa il 2%. La prevalenza d'uso varia con l'età e raggiunge il massimo (4,7%) nella classe d'età 50-54

anni sia fra le donne romane nel 1992, sia fra quelle umbre nel 1994. Nella provincia di Roma l'uso è aumentato nel periodo 1990-92, soprattutto a favore dei prodotti transdermici; questa via di somministrazione tende, probabilmente, a far sentire la donna meno medicalizzata rispetto ad una ingestione quotidiana di pillole.

La prescrizione di TOS sembra caratterizzata da una elevata sporadicità; nel campione di donne romane il 41% ha ricevuto, nel triennio considerato, 1-2 confezioni di estrogeni (non locali) con una durata stimata della terapia troppo bassa per alleviare qualsiasi sintomo.

Negli anni più recenti, la stampa, specializzata e non, si è diffusamente occupata della TOS descrivendone l'efficacia per i sintomi del climaterio ma, anche, prospettandone un più largo uso come terapia preventiva verso la maggior parte delle patologie della donna in post-menopausa. Tuttavia, come già detto in altri lavori pubblicati in questo stesso fascicolo, lo stato attuale delle conoscenze porta a considerare ancora con una certa cautela la possibilità di proporre la TOS come trattamento preventivo per tutte le donne in post-menopausa.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 3 febbraio 1997.

### BIBLIOGRAFIA

- VANDENBROUCKE, J.P. 1991. Postmenopausal oestrogen and cardioprotection. *Lancet* 337: 833-834.
- VANDENBROUCKE, J.P. 1995. How much of the cardioprotective effect of postmenopausal estrogens is real? *Epidemiology* 6: 207-208.
- DAVIDSON, N.E. 1995. Hormone replacement therapy - Breast versus heart versus bone. *N. Engl. J. Med.* 332: 1638-1639.
- VANDENBROUCKE, J.P. & HELMERHORST, F.M. 1996. Risk of venous thrombosis with hormone therapy. *Lancet* 348: 972.
- GRADY, D., RUBIN, S.M., PETITTI, D.B., FOX, C.S., BLACK, D., ETTINGER, B. et al. 1992. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 117: 1016-1037.
- STURGEON, S.R., SCHAIRER, C., BRINTON, L.A., PEARSON, T. & HOOVER, R.N. 1995. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 6: 227-231.
- DERBY, C.A., HUME, A.L., McPHILLIPS, J.B., McFARLAND BARBOUR, M. & CARLETON, R.A. 1995. Prior and current health characteristics of postmenopausal estrogen replacement therapy users compared with nonusers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173: 544-550.
- MATTHEWS, K.A., KULLER, L.H., WING, R.R., MEILAHN, E.N. & PLANTINGA, P. 1996. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am. J. Epidemiol.* 143: 971-978.
- LOCK, M. 1991. Contested meanings of the menopause. *Lancet* 337: 1250-1272.
- MAGGINI, M., MENNITI IPPOLITO, F., SPILA ALEGIANI, S., TRAVERSA, G. & FORTINI, M. 1991. Drug utilization studies within the Videofar Project. *Ann. Ist. Super. Sanità* 27: 201-206.