

Il trattamento ormonale sostitutivo nella post-menopausa: l'esigenza di un approfondimento

Roberto RASCHETTI

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - L'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) è stato oggetto negli ultimi anni di una grande attenzione da parte del mondo scientifico e dei mass media. A fronte, infatti, della efficacia terapeutica sui sintomi del climaterio, si è fatta strada una ipotesi di riduzione del rischio di patologie cardiovascolari e osteoporosi ma anche di un aumento dell'incidenza del tumore al seno. La valutazione del profilo beneficio/rischio della TOS ripropone problemi più generali che riguardano la definizione dei livelli di conoscenza scientifica considerati accettabili nel predisporre interventi di popolazione. In linea di principio, le strategie di prevenzione dovrebbero essere attivate sulla base di evidenze "forti", nei riguardi dei benefici attesi, che non possono che derivare da grandi studi clinici randomizzati.

Parole chiave: terapia ormonale sostitutiva, profilo beneficio/rischio, strategie di prevenzione.

Summary (*Hormone replacement therapy in the post-menopause: the need for a deeper analysis*). - A special interest, both in scientific publications and in the mass media, is recently emerged about the use of hormone replacement therapy (HRT) in post-menopausal women. Beside, in fact, the specific indication for the relief of menopausal symptoms, hypotheses are debated about a possible role of HRT in the reduction of risk of osteoporosis and cardiovascular diseases, and in the increased risk of breast cancer. This situation emphasizes the need for assessing the benefit/risk profile for HRT in order to ensure that strategies of proven clinical effectiveness, based on large randomized clinical trials, will be adopted in the population.

Key words: hormone replacement therapy, benefit/risk profile, prevention strategies.

Introduzione

L'approccio terapeutico alla menopausa, basato sul ricorso alla terapia ormonale sostitutiva (TOS), è stato oggetto in questi ultimi anni di una grande attenzione da parte della letteratura scientifica e dei mass media in quanto indicato per il trattamento dei disturbi che derivano dalla cessata funzione ovarica e potenzialmente utile per prevenire patologie ed aumentare l'attesa di vita delle donne in post-menopausa.

A fronte, infatti, della efficacia terapeutica nel breve e medio termine sui sintomi del climaterio, si è fatta strada una ipotesi di riduzione della morbosità e della mortalità legate alle patologie cardiovascolari ed alla osteoporosi. Ma, nello studiare questi effetti a più lungo termine, altre ipotesi si sono affacciate, quale quella che la terapia possa aumentare l'incidenza di tumori (endometrio e seno). La terapia si è peraltro evoluta negli anni portando alla utilizzazione della associazione tra estrogeni e progestinici, per la quale vi sono evidenze in favore di una riduzione del rischio per il tumore dell'endometrio rispetto all'uso dei soli estrogeni.

I due livelli di discussione, il trattamento dei sintomi e la prevenzione, sono però spesso confusi tra di loro negli interventi dei mass media, contribuendo a fornire

una immagine di "elisir" alla TOS soprattutto grazie alla sua sicura efficacia nell'utilizzo sintomatico; il messaggio che ne deriva è, in genere, di un entusiasmo non sufficientemente meditato.

La vera discussione riguarda principalmente l'aspetto della prevenzione ed è resa più complessa dalla recente disponibilità di prodotti per via transcutanea (i cerotti) per i quali non sono ancora disponibili evidenze riguardanti gli effetti a lungo termine che sono stati invece studiati per le forme orali.

Come si vede il tipo di problematica da affrontare nel caso della TOS ricade in una classe più generale di problemi che riguardano la definizione dei livelli di conoscenza scientifica considerati accettabili nel predisporre un intervento sanitario di popolazione fornendo risposte affidabili alle domande: "Se, chi, quando e come trattare?".

La valenza è duplice: sanitaria e metodologica.

Dal punto di vista sanitario si può dire che un potenziale intervento coinvolgerebbe oggi in Italia oltre 10 milioni di donne, destinate a trascorrere circa 1/3 della loro vita in una fase di post-menopausa. La durata media del trattamento sarebbe, per ogni donna, non inferiore ai 10 anni.

Dal punto di vista metodologico la questione può essere inquadrata sotto il profilo di ciò che, sempre più spesso nella letteratura internazionale, viene definita come *evidence based medicine*, vale a dire lo studio delle modalità di trasferimento delle conoscenze scientifiche nella pratica medica.

Il problema è reso più complesso dalla sua natura multidimensionale, in quanto ogni terapia comporta sempre un insieme di potenziali benefici e di potenziali rischi che devono essere considerati nel loro insieme, nel tentativo di valutare un effetto netto complessivo, in un contesto in cui giocano un ruolo importante anche altre variabili, quali i costi sanitari complessivamente affrontati e la qualità di vita dei destinatari dell'intervento.

Le conoscenze disponibili

Come si è già detto la questione principale da affrontare è quella di valutare se l'evidenza oggi disponibile è sufficiente a fornire la base per un intervento sanitario di popolazione.

Nell'arco di tempo che va dal 1974 al 1992 sono stati pubblicati sull'argomento della TOS circa 7 lavori in media ogni anno. Le conoscenze attualmente disponibili derivano dunque da un numero cospicuo di studi, numero che, peraltro, è ulteriormente aumentato negli anni recenti.

Sulla base di un noto lavoro di metanalisi pubblicato nel 1992 [1] è interessante notare come, su oltre 100 lavori esaminati, solo 8 riguardavano l'associazione tra estrogeni e progestinici e come il 65% degli studi inclusi nella *overview* fossero di tipo caso-controllo. Un solo studio aveva la struttura di un *randomized clinical trial* (RCT).

I principali risultati della metanalisi, espressi tramite un rischio relativo (RR) cumulato e pesato, riguardano:

- l'aumento di rischio per il tumore dell'endometrio legato alla terapia a lungo termine con soli estrogeni (RR = 8,2) che appare peraltro riducibile tramite la combinazione con progestinici;
- un aumento di rischio per il tumore al seno, più evidente con la terapia a lungo termine con soli estrogeni (RR = 1,25);
- una riduzione del 35% della mortalità per patologie cardiovascolari che non è particolarmente evidente per l'associazione tra estrogeni e progestinici;
- una riduzione del 25% delle fratture osteoporotiche evidenziata solo in studi riguardanti la terapia con estrogeni.

L'aumento dell'attesa di vita stimata, per una donna bianca di 50 anni in terapia estrogenica a lungo termine è, in questa metanalisi, di 0,9 anni (83,7 anni nelle donne trattate rispetto a 82,8 anni per le donne non trattate).

Rispetto ai lavori analizzati in questa *overview* del 1992 sono pochi gli studi che, negli anni successivi, hanno contribuito a chiarire i quesiti ancora aperti [2].

Tra questi lo studio PEPI (*postmenopausal estrogen/progestin interventions*), uno studio clinico randomizzato della durata di 3 anni, che conferma come la terapia con estrogeni e progestinici diminuisca il rischio di tumore dell'endometrio associato all'uso dei soli estrogeni [3]. Per quanto riguarda l'effetto sulle patologie cardiovascolari studiato nell'ambito dello stesso PEPI, rimane da approfondire se l'associazione estrogeni più progestinici possa giocare lo stesso effetto protettivo osservato con i soli estrogeni dal momento che ciò è stato studiato attraverso *end point* di tipo intermedio, quale il profilo lipidico.

In uno studio di coorte pubblicato nel 1995 è stato evidenziato come l'uso combinato di estrogeni e progestinici non modifichi significativamente il rischio di tumore della mammella associato all'uso dei soli estrogeni (RR = 1,41 contro RR = 1,32) [4].

Il ruolo protettivo della TOS nei riguardi della insorgenza della osteoporosi è stato, infine, evidenziato in uno studio di coorte [5]; il rischio relativo per la terapia con soli estrogeni evidenziato in questo studio era di 0,69 mentre per le donne in terapia con la combinazione estrogeni più progestinici il rischio relativo è stato di 0,51.

Il fatto che la quasi totalità degli studi condotti in questa area sia di natura osservazionale pone dei problemi di comparabilità che non riguardano tanto il disegno degli studi, quanto i livelli di confrontabilità tra i gruppi di donne studiati (le utilizzatrici e le non utilizzatrici) [6].

Ad esempio in taluni studi di coorte può aver giocato un ruolo importante un effetto "coorte sana" (*healthy cohort effect*), simile a quello che in epidemiologia occupazionale viene chiamato "effetto lavoratore sano", il quale tende a far sottostimare la mortalità osservata rispetto a quella della popolazione di riferimento [7]. Tale effetto, che opera più selettivamente per alcune patologie quali ad esempio quelle cardiovascolari, potrebbe aver operato secondo due meccanismi: di inclusione selettiva di donne inizialmente più sane oppure di rimozione selettiva dalla coorte di donne con segni premonitori di una patologia [8]. Il confronto, in uno studio osservazionale prospettico, tra donne trattate e donne non trattate può essere, infatti, influenzato da fattori che condizionano le scelte iniziali delle donne per aspetti particolarmente difficili da controllare quale, ad esempio, la classe sociale che è notoriamente inversamente associata con la mortalità per diverse cause. L'effetto protettivo di un più alto livello di classe sociale si esplicherebbe attraverso una maggiore disponibilità nei riguardi di visite cliniche preventive, derivante da una maggiore attenzione nei riguardi del proprio stato di salute.

Per quanto riguarda l'effetto di rimozione selettiva di gruppi di soggetti da uno studio di coorte questo è un fenomeno noto in epidemiologia: i primi segni di una

patologia conducono ad un cambiamento del comportamento dei soggetti che non può essere facilmente identificato e descritto in una indagine osservazionale [9].

Il problema principale è evidentemente quello della valutazione di quanta parte del beneficio possa essere eventualmente attribuita a questi effetti di selezione.

Per quanto riguarda invece gli studi di tipo caso-controllo, un ruolo importante può essere giocato dal cosiddetto *recall bias*, in funzione del quale i soggetti definiti come casi tendono a ricordare con maggiore precisione rispetto ai controlli (proprio per via del loro stato di malati) tutte le condizioni potenziali di rischio (ad esempio l'uso dei farmaci). Tale effetto potrebbe condurre ad una sovrastima del rischio, tanto più grande quanto più rilevante è la patologia in studio (ad esempio tumori).

Conclusioni

La valutazione del profilo beneficio/rischio della TOS ripropone antiche discussioni riguardanti l'uso delle evidenze sperimentali e non sperimentali nei processi decisionali in materia di sanità pubblica. Il confronto tra l'approccio sperimentale ed osservazionale, il confronto cioè tra allocazione casuale ed allocazione naturale dei soggetti ai gruppi di confronto (ad es. trattati contro non trattati), ruota come si è già detto attorno ad un problema di comparabilità dei soggetti studiati. Da questo punto di vista la complementarità tra RCT (mirati allo studio del profilo di efficacia) e studi osservazionali (in grado di evidenziare i rischi di eventi avversi anche rari) è un aspetto importante nell'assumere decisioni. Nel caso della TOS vi è un evidente squilibrio tra evidenze ottenute in un contesto sperimentale e quelle ottenute in un contesto osservazionale. Tale squilibrio è giustificato dalla difficoltà e dal grave impegno di risorse nell'organizzare *clinical trials* per la valutazione dell'efficacia su eventi osservabili a lungo termine.

Da un punto di vista di principio, le strategie di prevenzione (che per definizione riguardano gruppi di popolazione sana anche se "a rischio") dovrebbero d'altra parte essere attivate sulla base di evidenze "forti" nei riguardi dei benefici attesi. Tali evidenze "forti" nel caso della TOS non possono che derivare da grandi studi clinici randomizzati sulla efficacia, da tutti auspicati ma sin qui non ancora condotti [10].

Cosa fare nel frattempo?

Certamente occorrerebbe fornire informazioni precise e complete alle donne per consentire loro una scelta libera e consapevole evitando di proporre, come talvolta nelle pagine dei mass media accade, messaggi che tendono ad essere conclusivi su un argomento per il quale vi è ancora un dibattito acceso [11].

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** (12): 1016-1037.
2. DAVIDSON, N.E. 1995. Hormone replacement therapy: breast versus heart versus bone. *N. Engl. J. Med.* **332**: 1638-1639.
3. THE WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL. 1995. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* **273**: 199-208.
4. COLDITZ, G.A., HANKINSON, S.E., HUNTER, D.J. *et al.* 1995. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* **332**: 1589-1593.
5. CAULEY, J.A., SEELEY, D.G., ENSRUD, K., ETTINGER, B., BLACK, D. & CUMMINGS, S.R. 1995. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann. Intern. Med.* **122**: 9-16.
6. MIETTINEN, O.S. 1983. The need for randomization in the study of intended effects. *Statistics in Medicine* **2**: 267-271.
7. POSTHUMA, W.F.M., WESTENDORP, R.G.J. & VANDENBROUCKE, J.P. 1994. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *Br. Med. J.* **308**: 1268-1269.
8. 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.
9. VANDENBROUCKE, J.P. 1995. How much of the cardioprotective effect of postmenopausal estrogens is real? *Epidemiology* **6**: 207-208.
10. VANDENBROUCKE, J.P. 1991. Postmenopausal estrogen and cardioprotection. *Lancet* **337**: 833-834.
11. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. 1992. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann. Int. Med.* **117** (12): 1038-1041.