

di **Sonia Baldi e Costante Donati Sarti** Progetto Menopausa Italia

Terapia ormonale sostitutiva: siamo veramente fermi al 2002?

La recente rianalisi dei dati del Women's Health Initiative (Whi) ha dimostrato come i rischi e benefici del singolo individuo, legati all'uso della Hormone Replacement Therapy (Hrt), si modificano in relazione alla sua età e al tempo di menopausa, evidenziando quelle che sono alcune criticità emergenti nei confronti della medicina basata sull'evidenza (Ebm). Questa nasce nel 1972 con la pubblicazione del trattato di Archie Cochrane "Effectiveness and Efficiency" segnando una pietra miliare nella storia della medicina moderna ed in particolare dei problemi dei servizi sanitari. Cochrane fu tra i primi

La Ebm, a proposito della terapia ormonale sostitutiva in menopausa, ha determinato conseguenze incontrovertibili e non modificabili, basandosi su uno studio, come il Whi, che parte da presupposti sbagliati

ad esporre il concetto che i servizi sanitari dovevano essere giudicati sulla base delle evidenze scientifiche piuttosto che su impressioni cliniche, sull'esperienza aneddotica, sulla opinione di esperti o sulla tradizione. La medicina basata sull'evidenza è considerata come l'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze al momento disponibili per prendere una decisione sulla cura del paziente. Tale attività richiede la capacità di integrare l'esperienza clinica individuale con la migliore evidenza proveniente dalla ricerca clinica. È proprio l'esperienza clinico-pratica che soccombe alla medicina dell'evidenza che porta a domandarci se sia tutto chiaro per quanto riguarda l'Ebm, gold standard di base per una pratica medica corretta. I benefici potenziali dell'Ebm sono numerosi e ben descritti, tuttavia recentemente alcuni dub-



bi e preoccupazioni sono stati da più parti espressi. Per quanto nessuno metta in discussione il valore della medicina basata sull'evidenza in campo scientifico e decisionale, la sua utilità cli-

nica sarà massima solo se i medici sapranno comprendere bene le differenze che esistono tra l'evidenza della ricerca, i suoi limiti e l'attenzione necessaria per il singolo individuo che ci tro-

viamo di fronte.

Non si può negare che spesso negli studi clinici randomizzati le popolazioni studiate hanno caratteristiche lontane da quelle dei pazienti in cura presso i

La terapia con estrogeni per alleviare i disturbi della menopausa ha cominciato ad essere utilizzata negli Stati Uniti negli anni '60. In quasi 50 anni si sono accumulate conoscenze importanti, ma ancora alcune zone d'ombra gravano su questa delicata fase della vita della donna che coincide con la perdita delle mestruazioni. Una delle controversie più dibattute è relativa al rischio cardiovascolare connesso con la terapia ormonale sostitutiva. Gli specialisti ne discutono ampiamente: negli ultimi mesi appuntamenti importanti hanno affrontato l'argomento, a partire dal **12° Congresso Mondiale della Menopausa** svoltosi dal 20 al 23 maggio a **Madrid** dove alcuni esperti italiani hanno lanciato un allarme sulle malattie cardiovascolari come prima causa di morte per le donne in menopausa. Il rischio di evento cardiaco letale potrebbe essere abbas-

sato – sottolineano gli esperti intervenuti a Madrid – con uno stile di vita sano, attività fisica, dieta corretta, niente fumo, ma anche con l'ausilio di farmaci. Un'opinione che sembrerebbe poter essere smentita da alcuni studi svolti negli Usa che, al contrario, mostrerebbero un aumento del rischio cardiovascolare connesso con la Tos. **A Brindisi, al IX Congresso Sigite** del 18-21 giugno scorsi, è emerso che non tutte le donne sono uguali e quindi una risposta univoca non potrebbe che essere incompleta. La presenza o meno di altri fattori di rischio cardiovascolare costituisce una variabile nient'affatto trascurabile: ecco perché, al momento di intraprendere una Tos, è importante anche creare una corretta comunicazione. Ma altrettanto importante, come suggeriscono in questo articolo Sonia Baldi e Costante Donati Sarti del **Progetto Menopau-**

sa Italia, è che i ginecologi ridiventino i protagonisti del dibattito sulla menopausa, passato in mano a un mondo medico ancorato su posizioni scientifiche ferme al 2002/03. Un dibattito che sappia accogliere nuove riflessioni, a partire dalla rianalisi di studi, ed evitare i sensazionalismi massmediatici che in questi anni hanno investito la terapia ormonale sostitutiva, dando risalto ai risultati negativi, pochi, rispetto ai tanti lavori positivi pubblicati. Di qui la limitata attenzione che sia il mondo scientifico sia la stampa hanno riservato a studi scientifici italiani, in primis ai dati del Progetto Menopausa Italia, a fronte del rilievo attribuito a iniziative di maggior impatto mediatico, come la conferenza di consenso "Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?" svoltasi a Torino lo scorso maggio.

nostri ambulatori o ospedali per cui i dati ottenuti da questi studi, anche se ben condotti, possono non essere direttamente applicabili al singolo individuo. In genere le pazienti che partecipano a studi randomizzati hanno condizioni non standard, sono altamente selezionate, esistono differenze relative all'individuo (età, genere, morbidità, variabili biologiche) ed alla popolazione (genetiche, culturali, ambientali etc..) che possono interferire sul trasferimento di un dato dal generale al particolare. La randomizzazione comporta l'omogeneizzazione non solo della popolazione e dello studio, ma anche di alcuni importanti fattori clinici che vengono trascurati nella loro individualità: in tal modo il trial perde la sua validità per soggetti a minor rischio.

Infatti le nostre pazienti hanno caratteristiche che probabilmente per tipizzazione le rendono più vicine a quelle partecipanti a studi osservazionali come il Nurses Health Study, dove uno dei bias evidenziati era appunto il fatto che le donne che impiegano la Hrt sono proprio quelle più sane, più attente ai problemi della salute, che hanno un miglior stile di vita e quindi vanno incontro a un minor numero di eventi cardiovascolari. Ma non sono proprio queste donne quelle a cui ci siamo sempre rivolti nella nostra pratica clinica? Quelle per cui il nostro

Non si può negare che negli studi clinici randomizzati le popolazioni studiate hanno spesso caratteristiche lontane da quelle dei pazienti in cura presso i nostri ambulatori o ospedali

intervento risulta veramente preventivo e per le quali abbiamo preso in considerazione l'uso della Hrt?

La Ebm non riesce a rispecchiare le varie sfaccettature della complessità clinica della gestione del profilo della donna in menopausa. Questo comporta identificazione del rischio e inquadramento clinico che condizionano la farmacocinetica e farmacodinamica, in relazione proprio ad una variabilità di risposta individuale legata anche all'impegno d'organo, evento tempo ed età.

La Ebm, a proposito della tera-

pia ormonale sostitutiva in menopausa, ha determinato conseguenze incontrovertibili e non modificabili basandosi su uno studio che parte da presupposti sbagliati, per cercare una dimostrazione estrema quale la Hrt nelle donne con patologia di 70-80 anni, ma che pur rimane uno studio unico difficilmente riproducibile per costi, durata e numero di pazienti. Tutto questo permette a coloro che sono sempre stati ostili ad ogni proposta di terapia ormonale di cavalcare il sensazionalismo mass-mediatico in cui fa molta notizia un risultato negativo rispetto ai tanti lavori positivi pubblicati, invece di interrogarsi sul perché gli studi mostrano così tante discrepanze. Perché la gestione di questo dibattito è sfuggita ai ginecologi ed è passata in mano ad un mondo medico che non prende in esame nuove considerazioni che nascono dalla rianalisi di studi, da un dibattito e da un nuovo fermento che anima il mondo della menopausa, rimanendo così fermi scientificamente al 2002-2003? È giusto che, ogni volta che esaminiamo una consensus americana, i risultati vengono interpretati in base alle aziende che hanno sostenuto l'iniziativa in un'ottica di conflitto di interesse e profitti economici? Ma seguendo questa logica, per proprietà transitiva, gli stessi criteri non dovrebbero essere applicati anche per i risultati del Whi, studio finanziato da una ditta farmaceutica? Allora quando fa comodo non si considera il conflitto d'interesse e alla stessa maniera non si tiene conto di dati non negativi. Questo clima ha sicuramente nuocito a studi scientifici ita-

Perché non è stata data la giusta rilevanza agli studi scientifici italiani: ai dati del Progetto Menopausa Italia, riportati in alcune iniziative come il libro o le raccomandazioni clinico pratiche?

liani, ai dati del Progetto Menopausa Italia, riportati in alcune iniziative come il libro o le raccomandazioni clinico pratiche, a cui non è stato dato, sia dal mondo scientifico che dalla stampa, la giusta rilevanza. Sicuramente finanziamenti come quelli europei sono stati sottratti a studi scientifici italiani sulla menopausa e dirottati verso consensus come quella di Torino alla ricerca del già citato sensazionalismo, dando adito così all'affermarsi di una medicina difensiva che non può che nuocere al medico ma "in primis" anche alla donna. **Y**

Aggiornamenti dal 12° Congresso Mondiale della Menopausa – Madrid 20-23 maggio 2008
di M. Gallo*, C. Sesia, A. Pertusio

Le nuove acquisizioni in tema di HRT/SERM

Sicurezza endometriale

I nuovi orizzonti relativi alla sicurezza endometriale nelle donne che assumono HRT fanno riferimento alla corretta associazione tra estrogeni e progestinico: è ormai noto da tempo che la somministrazione del progestinico rappresenta la migliore strategia per ridurre l'incidenza del cancro endometriale, e che la durata di somministrazione dello stesso durante il ciclo, e non la dose, è il fattore che maggiormente correla con lo sviluppo di iperplasia endometriale.

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la somministrazione continua del progestinico, in trattamenti superiori ai 5 anni, è più efficace di quella ciclica nel prevenire l'insorgenza di iperplasia endometriale (D.F. Archer).

Un'ulteriore importante novità nell'ambito della sicurezza endometriale proviene dagli studi che hanno dimostrato la possibilità di utilizzare un nuovo SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator), il Bazedoxifene (BZA) in associazione agli estrogeni coniugati equini (CEE).

I SERM infatti possono essere impiegati nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e della sintomatologia climaterica, e nella prevenzione della stimolazione estrogenica della mucosa endometriale. Precedenti studi avevano fallito nel dimostrare l'efficacia del Raloxifene associato al 17β-Estradiolo nel prevenire l'iperplasia endometriale, mentre in un recente studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, l'impiego di BZA+CEE si è rivelato utile nel ridurre la stimolazione estrogenica dell'endometrio.

Tale associazione si è inoltre dimostrata efficace come la convenzionale HRT nel trattamento dei sintomi vasomotori e nella prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale aumentando la densità minerale ossea sia a livello lombare che femorale. Anche la valutazione di tensione mammaria e sanguinamenti vaginali ha dato risultati soddisfacenti: la ten-

Tra le nuove indicazioni relative all'utilizzo della HRT in post-menopausa, la conferma che dosaggi bassi ed ultrabassi di estrogeno e di progesterone presentano un miglior rapporto rischio/beneficio rispetto ai dosaggi convenzionali, anche se non sono ancora disponibili risultati di studi a lungo termine. Da tutti gli studi emerge come sia di fondamentale importanza il momento di inizio della HRT: quanto prima rispetto all'insorgenza della menopausa viene intrapreso il trattamento ormonale, tanto migliore è l'impatto sulla salute della donna a lungo termine

sione mammaria nelle pazienti trattate con BZA+CE non è stata infatti superiore a quella in pazienti trattate con placebo. L'incidenza cumulativa di amenorrea era simile a quella del gruppo trattato con placebo e significativamente superiore a quella delle pazienti trattate con HRT convenzionale (JH Pickar).

Rischio cerebrovascolare

Importanti novità sono emerse anche per ciò che concerne l'utilizzo dell'HRT e il rischio cerebrovascolare: mentre è noto infatti come l'HRT sia correlata al rischio di stroke, indipendentemente dall'età della donna e dal tempo intercorso dalla menopausa, i dati più recenti del Nurse's Health Study indicano che l'HRT con estrogeni a basso dosaggio (CEE 0,3 mg) sia in grado di apportare significativi miglioramenti alla patologia cerebrovascolare, soprattutto nelle donne più giovani (F. Grodstein).

L'identificazione dei meccanismi responsabili di tali importanti differenze nel rischio cardiovascolare associato all'HRT a seconda dell'età della donna rappresenta un importante obiettivo per le ricerche future.

Aterosclerosi ed effetti emodinamici della HRT

Un'ulteriore conferma all'im-

portanza di iniziare la terapia ormonale sostitutiva il più precocemente possibile proviene da recenti studi che hanno dimostrato come l'inizio precoce dell'HRT possa avere effetti protettivi e benefici negli stadi iniziali dell'aterosclerosi e nessun effetto negativo sugli stadi più avanzati.

Per quanto riguarda gli effetti emodinamici della HRT, lo studio SYMPTOM ha confrontato la funzione vascolare e cardiaca in donne in post-menopausa recente con o senza sintomatologia vasomotoria in HRT orale o transdermica: tra i due gruppi di donne sono stati rilevate significative differenze nelle funzioni vascolari allo stato basale, mentre sono in corso i dati che forniranno informazioni sulle diverse opzioni di trattamento sostitutivo (T.S. Mikkola).

Tali dati offrono quindi importanti prospettive per le ricerche future: l'introduzione e la dimostrazione dell'efficacia di dosaggi di HRT bassi (es. CEE 0,3 mg oppure 17β-Estradiolo 1 mg) ed ultrabassi (es. CEE 0,14 mg oppure 17β-Estradiolo 0,5 mg) nel controllo dei sintomi e nella prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale permetterà infatti di aumentare sempre più la sicurezza e la maneggevolezza della HRT in post-menopausa (M. Gambacciani).

NAMS Position Statement 2008

Le nuove indicazioni relative all'utilizzo della HRT in post-menopausa contenute nel Position Statement 2008 della North American Menopause Society (NAMS) confermano la necessità di utilizzare il dosaggio di estrogeno più basso possibile che raggiunga gli obiettivi di efficacia sui sintomi e sulla prevenzione della perdita ossea, associato al dosaggio più basso possibile di progesterone che bilanci gli effetti negativi della terapia estrogenica sistemica sull'utero (non è indicata l'associazione del progestinico al trattamento estrogenico locale per l'atrofia vaginale). I dosaggi bassi ed ultrabassi

presentano infatti un miglior rapporto rischio/beneficio rispetto ai dosaggi convenzionali, anche se non sono ancora disponibili risultati di studi a lungo termine.

In alcuni casi di HRT con basso dosaggio può essere necessaria l'aggiunta di una terapia locale per l'atrofia vaginale.

Per quanto riguarda la via di somministrazione orale o transdermica, non esiste indicazione a preferire una via piuttosto che l'altra, dal momento che entrambe presentano vantaggi e svantaggi: è tuttavia confermata una riduzione del rischio di eventi tromboembolici quando la terapia ormonale è somministrata per via transdermica (viene evitato il primo passaggio epatico).

Fondamentale importanza in tutti gli studi più recenti è stata invece data al momento di inizio della HRT: quanto prima rispetto all'insorgenza della menopausa viene intrapreso il trattamento ormonale, tanto migliore è l'impatto sulla salute della donna a lungo termine. Una terapia ormonale non dovrebbe essere iniziata oltre i 60 anni (salvo urgenza di controllo dei sintomi e sempre previo appropriato counseling). Le indicazioni sulla durata del trattamento non sono ancora univoche: la scelta non può infatti prescindere dalla tipologia di paziente, dall'intensità dei sintomi, dall'età di inizio della menopausa e dalle sue condizioni generali (rischio di base oncologico e cardiovascolare), per cui la durata del trattamento può essere individualizzata con margini d'azione piuttosto ampi, sempre senza dimenticare un adeguato counselling.

Sono in corso studi che valuteranno l'efficacia (sui sintomi, sulla prevenzione dell'osteoporosi, della malattia di Alzheimer e di altre forme di demenza) e la sicurezza (in ambito oncologico e cardiovascolare) di terapie di durata superiore ai dieci anni.

Centro di Fisiopatologia del Climaterio, Università degli Studi di Torino, O.I.R.M. S. Anna
* *Consigliere S.I.Gi.T.E.*