

# Terapia ormonale sostitutiva e prevenzione cardiovascolare: molte certezze, qualche dubbio

Mario Motolese

Centro per la Lotta Contro l'Infarto, Fondazione ONLUS, Roma

Key words:

Hormones; Prevention.

Results of randomized, placebo-controlled clinical trials with major clinical endpoints as well as with angiographic or echographic endpoints recently completed with hormone replacement therapy in postmenopausal women, are critically discussed. These results, far from confirming the protective cardiovascular effect previously found in observational studies, showed that hormone replacement therapy is associated with an increase of coronary risk, mainly in the first year of treatment, of stroke, as well as of venous thromboembolism and invasive breast cancer. Various plausible explanations, both from the methodological and the biological point of view, for the divergent findings between the randomized clinical trials and the observational studies are critically examined. On the basis of the available data, no cardiovascular preventive role must be assigned to the hormone replacement therapy; the only today accepted indication remains the short-term treatment of postmenopausal vasomotor disturbances.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (7): 545-558)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 12 giugno 2003; accettato il 19 giugno 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Mario Motolese

Centro per la Lotta  
Contro l'Infarto  
Fondazione ONLUS  
Viale Bruno Buozzi, 60  
00197 Roma  
E-mail:  
m.motolese@tin.it

## Premessa

Nella storia di un farmaco o di una classe di farmaci non raramente può accadere che le indicazioni terapeutiche inizialmente formulate per l'impiego clinico vengano nel tempo modificate o, in taluni casi, addirittura mutate in controindicazioni; e lo stesso vale per le controindicazioni che a volte possono divenire indicazioni. In cardiologia, un esempio relativamente recente è rappresentato dai betabloccanti: al loro apparire sulla scena terapeutica negli anni '60 erano assolutamente controindicati in caso di scompenso cardiaco conclamato o latente; da qualche anno sono invece usati come presidio insostituibile in molti pazienti scompensati<sup>1</sup>. Lo stesso si può dire per gli ACE-inibitori, anch'essi inizialmente fortemente sconsigliati in caso di insufficienza renale ed oggi sempre più frequentemente impiegati proprio per rallentare la progressione del danno renale, quando presente<sup>2</sup>.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) con estrogeni associati oppure no a progestinici nel periodo postmenopausale, come misura di prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari, ha una storia simile. Il suo inizio può ricondursi alla pubblicazione nel 1966 del libro, divenuto famoso, di Robert A. Wilson "Femi-

nine forever", nel quale venivano esaltati i benefici della TOS<sup>3</sup>. Nei successivi 30 anni oltre 40 studi osservazionali prospettici produssero dati straordinariamente concordanti circa l'effetto benefico della TOS nella prevenzione di eventi cardiovascolari. Differenti metanalisi dei dati derivanti da questi studi dimostrarono inoltre che la TOS era in grado di ridurre sino al 50% il rischio di eventi coronarici<sup>4-6</sup>. I dati osservazionali trovarono poi ampie giustificazioni in studi sperimentali condotti nell'animale e nell'uomo, che fornirono le basi biologiche della plausibilità dell'effetto protettivo svolto dalla TOS in ambito cardiovascolare<sup>7</sup>. Anche gli effetti sfavorevoli della TOS, quali l'aumento del rischio di tromboembolia venosa, di coledoliti, di carcinoma dell'endometrio (se usata in assenza di protezione progestinica) o del seno (se usata per periodi > 5 anni), vennero giudicati ampiamente controbilanciati dai benefici ottenibili nella prevenzione sia dell'osteoporosi che, soprattutto, degli eventi coronarici<sup>8</sup>.

Pertanto, nonostante che la Food and Drug Administration (FDA) statunitense avesse autorizzato l'uso della TOS nel trattamento delle osteoporosi e della sintomatologia vasomotoria postmenopausale ma non nella prevenzione in ambito cardiovascolare, data l'assoluta mancanza di dati

derivati da studi prospettici randomizzati placebo-controllati, la TOS venne ripetutamente raccomandata nelle linee guida delle maggiori Società Scientifiche nazionali ed internazionali: nel 1992 le linee guida dell'American College of Physicians raccomandarono espressamente l'impiego della TOS in tutte le donne dopo la menopausa, particolarmente in quelle con aumentato rischio cardiovascolare, accertato o previsto<sup>9</sup>. La TOS divenne così di uso sempre più frequente: verso la fine degli anni '90 si stimava che complessivamente nei paesi industrializzati circa 20 milioni di donne l'assumessero<sup>10</sup>.

Improvvisamente, nel 1998, l'entusiasmo generalizzato per la TOS venne scosso dalla pubblicazione dei risultati dell'Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)<sup>11</sup>, prima grande ricerca prospettica, randomizzata, placebo-controllata nella quale non veniva confermato l'effetto terapeutico protettivo della TOS nei riguardi del rischio di eventi cardiovascolari in donne con precedente infarto miocardico.

I risultati della ricerca vennero ampiamente dibattuti e, pur criticati per molti aspetti, valsero a far considerare con cautela l'impiego della TOS, in attesa della conclusione di altre ricerche prospettiche randomizzate di prevenzione secondaria e primaria in corso condotte in donne in periodo postmenopausale. Queste ricerche, pubblicate negli ultimi anni, hanno sostanzialmente confermato i risultati dell'HERS, modificando profondamente l'opinione scientifica sulla TOS la quale ora non viene più raccomandata come strategia di prevenzione primaria o secondaria in ambito cardiovascolare.

Sulla base di quanto sopra detto può essere opportuno, dopo aver esaminato brevemente i risultati emersi da queste ricerche ed aver sottolineato i punti di forza e di debolezza di ognuna di esse, considerare criticamente i possibili motivi che hanno portato ad una interpretazione non corretta dei risultati degli studi osservazionali compiuti con la TOS. Alla luce di quanto è emerso, può essere infine utile valutare le problematiche di questo tipo di trattamento ancora oggi aperte e quale possa essere oggi il ruolo terapeutico di una TOS.

### **Ricerche prospettiche randomizzate con endpoint clinici maggiori**

Sono disponibili i dati di sette ricerche prospettiche, randomizzate, di prevenzione secondaria<sup>11-15</sup> o primaria<sup>16,17</sup> condotte in donne in postmenopausa con valutazione di endpoint clinici rappresentati da eventi cardiovascolari maggiori come mortalità cardiaca o coronarica, infarto, ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) (Tab. I)<sup>11-18</sup>.

Tutte le ricerche sono state placebo-controllate, tranne la ricerca Papworth HRT Atherosclerosis Study Enquire (PHASE)<sup>14</sup>, nella quale il gruppo di controllo

non ha ricevuto alcun trattamento. La TOS è stata rappresentata da un trattamento combinato estrogeni + progestinici in tre ricerche<sup>11,15,17</sup> o con soli estrogeni in due ricerche<sup>12,13</sup>, somministrato in maniera continua. Nelle rimanenti due ricerche la TOS è stata differenziata: nelle pazienti isterectomizzate è stata rappresentata da soli estrogeni, in quelle con utero da estrogeni + progestinici somministrati nelle ultime 2 settimane dal ciclo<sup>14,15</sup>.

In tutte le ricerche è stata usata la somministrazione per via orale, ad eccezione della ricerca PHASE nella quale è stata usata la via transdermica<sup>14</sup>.

**Ricerche di prevenzione secondaria.** Come già detto, la prima ricerca prospettica randomizzata di prevenzione cardiovascolare con la TOS è stata l'HERS i cui risultati sono stati pubblicati nel 1998<sup>11</sup>. Questa ricerca aveva lo scopo di valutare se la TOS fosse in grado di ridurre il rischio di infarto miocardico o di mortalità coronarica in donne con cardiopatia ischemica accertata clinicamente o angiograficamente. Per randomizzazione 2763 donne nord-americane hanno assunto giornalmente, in condizioni di doppia cecità, una compressa contenente 0.625 mg di estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg di medrossiprogesterone acetato (MPA) oppure una compressa di placebo. Dopo un follow-up medio di 4.1 anni, la ricerca è stata prematuramente conclusa: l'incidenza di eventi coronarici è risultata praticamente identica nei due gruppi di pazienti, 172 nel gruppo TOS e 176 in quello placebo, nonostante che la TOS avesse determinato, in confronto al placebo, una riduzione del livello di colesterolo LDL ed un aumento di quello HDL<sup>11</sup>. Anche l'incidenza di un altro endpoint, importante clinicamente ma classificato come secondario, cioè l'ictus e il TIA, è risultata praticamente identica nei due gruppi, 112 casi nel gruppo TOS e 103 in quello placebo<sup>18</sup> (Tab. I). Ma certamente il dato più inquietante emerso dall'HERS è stato il risultato di un'analisi *post-hoc* eseguita sui dati anno per anno di trattamento: la TOS determinava nel primo anno di trattamento un aumento del 50% del rischio di eventi coronarici<sup>11</sup> con un rischio relativo estremamente alto, più che raddoppiato, uguale a 2.3, nei primi 4 mesi di trattamento. L'aumento del rischio scompariva nel secondo anno di trattamento e, a partire dal terzo anno, il rischio diveniva minore nel gruppo trattato con TOS rispetto a quello trattato con placebo.

La pubblicazione dei risultati dell'HERS ha dato luogo a lunghi ed approfonditi dibattiti, a cominciare dall'opportunità della decisione presa dal Data and Safety Monitoring Board di terminare anticipatamente lo studio dopo un follow-up di 4.1 anni rispetto a quello di 4.75 anni inizialmente pianificato. Sono state sottolineate numerose peculiarità della ricerca, tra cui l'età media delle pazienti all'arruolamento (66.7 anni), ben più alta di quella delle pazienti nelle quali viene normalmente iniziata la TOS; il maggior uso di

**Tabella I.** Ricerche randomizzate di prevenzione secondaria e primaria con endpoint clinici maggiori.

Ricerca	Condizione vascolare preesistente	N. pazienti	Età media (anni)	Durata follow-up (anni)	TOS	Risultati	
						Tipo di evento	N. eventi TOS/placebo RR (IC 95%)
<i>Prevenzione secondaria</i>							
HERS <sup>11,18</sup>	Cardiopatía ischemica accertata clinicamente o angiograficamente	2763	66.7	4.1	0.625 mg estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg MPA	Mortalità coronarica + infarto non fatale*	172/176 0.99 (0.80-1.22)
WEST <sup>12</sup>	Ictus ischemico o TIA	664	71	2.8	1 mg 17β-estradiolo	Ictus/TIA Mortalità totale + ictus non fatale*	112/103 99/93 1.10 (0.80-1.40)
ESPRIT <sup>13</sup>	Primo infarto miocardico	1017	62.6	2.01	2 mg estradiolo	Ictus Mortalità cardiaca + reinfarto*	63/56 62/61 1.10 (0.80-1.60) 0.99 (0.70-1.41)
PHASE <sup>14</sup>	Cardiopatía ischemica accertata angiograficamente	255	66.6	2.5	80 µg 17β-estradiolo + 120 µg noretisterone	Ictus Mortalità cardiaca + infarto + angina instabile*	10/6 53/37 1.64 (0.60-4.47) 1.29 (0.84-1.95)
EVTE <sup>15</sup>	Trombosi venosa	140	-	1.3	80 µg 17β-estradiolo** 2 mg estradiolo + 1 mg noretisterone	TIA	5/3
<i>Prevenzione primaria</i>							
WHI <sup>16</sup>	Pazienti con utero	16 608	63.3	5.2	0.625 mg estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg MPA	Mortalità coronarica + infarto non fatale*	164/122 1.29 (1.02-1.63)
	Pazienti isterectomizzate	10 739		8.5***	0.625 mg estrogeni coniugati naturali	Ictus	127/85 1.41 (1.07-1.85)
WISDOM <sup>17</sup>	Pazienti con utero	22 000***		10***	0.625 mg estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg MPA		

IC = intervallo di confidenza; MPA = medrossiprogesterone acetato; RR = rischio relativo; TIA = attacco ischemico transitorio; TOS = terapia ormonale sostitutiva. \* endpoint primario; \*\* nelle pazienti isterectomizzate; \*\*\* previsione.

statine nel gruppo placebo; la straordinariamente bassa incidenza di eventi cardiovascolari osservata nel gruppo placebo, 3.3%, contro quella prevista del 5%<sup>19</sup>. Tuttavia una rianalisi dei dati di una vecchia ricerca prospettica randomizzata, placebo-controllata di prevenzione secondaria, il Coronary Drug Project, condotta tra il 1966 e il 1974 in uomini con documentata cardiopatia ischemica randomizzati al trattamento con placebo o con 2.5 mg o 5 mg di estrogeni, ha dimostrato anch'essa un aumento significativo di eventi cardiovascolari primari nei primi 4 mesi di trattamento con estrogeni, con un rischio relativo di 1.58, perciò non molto differente da quello di 2.3 osservato nei primi 4 mesi dell'HERS<sup>20</sup>.

Dopo la pubblicazione dei risultati dell'HERS, le partecipanti allo studio una volta informate sul tipo di trattamento ricevuto e sulle conclusioni raggiunte, se consenzienti, sono state seguite per un ulteriore periodo di follow-up, inizialmente previsto in 4 anni, l'HERS II<sup>21,22</sup>. Nel gruppo trattato inizialmente con la TOS la percentuale di donne che hanno continuato il trattamento è diminuita progressivamente negli anni dall'81 al 45%, mentre nel gruppo trattato inizialmente con placebo, soltanto l'8% ha iniziato una TOS. I risultati ottenuti nell'HERS II, pur con le notevoli limitazioni inerenti alla particolarità di questo follow-up da più parte segnalate<sup>23</sup>, non si discostano da quelli generali ottenuti nell'HERS: una TOS somministrata per un periodo complessivo di 6.8 anni non è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in donne coronaropatiche; inoltre essa determina un aumento significativo del rischio di tromboembolia e di chirurgia delle vie biliari<sup>21,22</sup>.

Circa 3 anni dopo la pubblicazione dei risultati dell'HERS l'assenza di effetto protettivo della TOS nei riguardi di eventi cardiovascolari è stata confermata in altre due ricerche prospettiche randomizzate di prevenzione secondaria<sup>12,13</sup>.

Nel Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) 664 pazienti con ictus o TIA, entro poche settimane dall'evento, hanno ricevuto per randomizzazione, in doppia cecità, 1 mg di 17 $\beta$ -estradiolo al giorno oppure placebo (Tab. I). Dopo un follow-up medio di 2.8 anni non si è osservata alcuna differenza tra i due gruppi nella frequenza di mortalità e di ictus non fatale; inoltre, rispetto al placebo, la TOS ha determinato un rischio più elevato di ictus fatale e, in caso di ictus non fatale, sequele neurologiche leggermente peggiori (Tab. I)<sup>12</sup>.

Nell'Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT) 1017 pazienti con primo infarto miocardico entro poche settimane dall'evento sono state randomizzate a ricevere giornalmente 2 mg di estradiolo oppure placebo per un periodo medio di 2 anni<sup>13</sup>. Al termine della ricerca non si è osservata alcuna differenza tra i due trattamenti per quanto riguarda la mortalità cardiaca e il reinfarto (Tab. I). Le maggiori limitazioni di questo studio riguardano due aspetti: la mancanza di

una potenza statistica sufficiente a dimostrare l'esistenza di una differenza tra i trattamenti in studio, qualora realmente esistente, a causa di un arruolamento minore di pazienti rispetto a quelli inizialmente previsti, 1017 invece di 1700; la scarsa aderenza al trattamento, la quale al termine dello studio è stata soltanto del 43% nel gruppo estradiolo e del 64% nel gruppo placebo, principalmente a causa delle perdite ematiche vaginali nelle donne con utero<sup>13</sup>.

I risultati emersi dal WEST e dall'ESPRIT, pubblicati dopo quelli dell'HERS, sono importanti anche perché dimostrano che la mancanza di effetto protettivo della TOS non dipende né dal tipo di estrogeno usato – estrogeni coniugati naturali nell'HERS ed estradiolo nel WEST e nell'ESPRIT – né dalla presenza o assenza di progestinici associati, presenti nell'HERS ma assenti nelle altre due ricerche.

A differenza delle ricerche prospettiche sinora descritte, concluse seppure talora con casistiche inferiori rispetto al previsto, altre due ricerche di prevenzione secondaria sono state interrotte prematuramente, il PHASE<sup>14</sup> e l'Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET)<sup>15</sup>.

Nel PHASE le pazienti, tutte con cardiopatia ischemica accertata angiograficamente, sono state randomizzate a ricevere per via transdermica un cerotto in grado di cedere giornalmente 80  $\mu$ g di 17 $\beta$ -estradiolo (più 120  $\mu$ g di noretisterone nella seconda parte del ciclo in caso di donne con utero) oppure nessuna TOS. Sebbene originariamente pianificata per arruolare 400 pazienti, la ricerca è stata interrotta dopo l'arruolamento delle prime 255 a causa dell'apparente mancanza di beneficio e della possibilità di aumento del rischio inducibile con la TOS: infatti sono stati osservati 53 eventi cardiovascolari primari (mortalità cardiaca, infarto, ospedalizzazione per angina instabile) nel gruppo trattato con TOS e 37 in quello trattato con placebo (Tab. I)<sup>14</sup>.

Dopo la pubblicazione dei dati dell'HERS<sup>11</sup> e soprattutto di quelli del Women's Health Initiative (WHI)<sup>16</sup> che dimostravano un aumento del rischio tromboembolico sotto TOS, l'ultima delle succitate ricerche prospettiche di prevenzione secondaria, l'EVTET, è stata interrotta dopo l'arruolamento delle prime 140 donne con precedenti tromboembolici (Tab. I)<sup>15</sup>.

**Ricerche di prevenzione primaria.** Le ricerche di prevenzione primaria sono soltanto due, il WHI condotto negli Stati Uniti<sup>16</sup> ed il Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause (WISDOM) condotto in Europa<sup>17</sup>.

Il WHI è stata la prima ricerca di prevenzione primaria, randomizzata, a doppia cecità, placebo-controllata, pubblicata nel 2002, che ha avuto lo scopo di valutare in donne sane in postmenopausa i potenziali benefici ed i rischi globali di un trattamento combinato con estrogeni e progestinici, o con soli estrogeni nel caso di pazienti isterectomizzate, soprattutto per quanto

riguarda la prevenzione di eventi coronarici maggiori (mortalità coronarica ed infarto non fatale). La casistica è stata stratificata a seconda che le pazienti fossero isterectomizzate oppure no: le pazienti non isterectomizzate hanno ricevuto per randomizzazione un trattamento giornaliero costituito da 0.625 mg di estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg di MPA oppure placebo, quelle isterectomizzate invece soltanto l'estrogeno oppure il placebo (Tab. I)<sup>16</sup>.

La ricerca, pianificata per una durata di 8.5 anni, è stata interrotta prematuramente nella casistica delle pazienti non isterectomizzate dopo un follow-up medio di 5.2 anni, essendosi constatato un eccesso di rischio cardiovascolare e di neoplasia della mammella nel gruppo trattato con la TOS. In questo gruppo infatti, rispetto al gruppo placebo, sono stati osservati significativi aumenti del 29 e 41% rispettivamente per gli eventi coronarici (mortalità ed infarti non fatali) e per gli ictus, del 26% per le neoplasie mammarie e di oltre il 100% per i fenomeni tromboembolici. L'aumento globale del rischio indotto dalla TOS non è stato controbilanciato dalla lieve riduzione del rischio sia di fratture del femore che di neoplasie coloretali (Tab. I). Come nell'HERS, anche nel WHI l'aumento del rischio cardiovascolare è risultato maggiore nel primo anno di trattamento rispetto ai successivi. Al contrario del rischio coronarico, quello di ictus è comparso a partire dal secondo anno rimanendo in seguito stabile, sempre tuttavia maggiore rispetto all'aumento di rischio del 23% osservato nell'HERS<sup>11</sup> e ovviamente non confermando i risultati ottenuti nel WEST di rischio di ictus non differente tra pazienti trattate con estrogeno e trattate con placebo.

Pertanto, sulla base dei risultati ottenuti, gli autori della ricerca hanno raccomandato che la terapia di associazione tra 0.625 mg di estrogeni coniugati naturali e 2.5 mg di MPA non venga iniziata o continuata a scopo di prevenzione primaria cardiovascolare<sup>16</sup>. Queste raccomandazioni sono state ulteriormente rafforzate in un editoriale accompagnante la pubblicazione dei risultati dello studio, che proprio basandosi sul vecchio detto latino *primum non nocere*, particolarmente in ambito di prevenzione primaria, invitava ad interrompere l'impiego a lungo termine di questa associazione<sup>24</sup>.

Poiché alla data in cui il Data and Safety Monitoring Board del WHI aveva deciso l'interruzione precoce della ricerca nella casistica in cui veniva randomizzata la combinazione estrogeni + progestinici il bilancio rischio/beneficio di una TOS con soli estrogeni era ancora incerto, è stata decisa la prosecuzione della ricerca nella casistica di pazienti isterectomizzate, randomizzate al trattamento con soli estrogeni e con placebo: i risultati sono attesi nel 2005 (Tab. I).

L'altra ricerca di prevenzione primaria, il WISDOM, che prevedeva la randomizzazione di 22 000 pazienti ad un trattamento combinato estrogeni e progestinici con un follow-up di 10 anni, è stata interrotta nel dicembre scorso, dopo la pubblicazione dei deludenti ed inaspettati risultati del WHI (Tab. I)<sup>17</sup>.

In conclusione, quindi, in nessuna delle ricerche cliniche randomizzate di prevenzione primaria o secondaria con endpoint clinici maggiori si è osservato un effetto protettivo della TOS nei riguardi della cardiopatia ischemica. Al contrario, nelle due maggiori ricerche randomizzate, il WHI di prevenzione primaria e l'HERS di prevenzione secondaria, nel primo anno di trattamento vi è stato un aumento di mortalità coronarica e di infarto non fatale nelle pazienti in trattamento combinato di estrogeni e progestinici rispetto alle pazienti in placebo. Inoltre, nella ricerca WHI dopo un follow-up medio di 5.2 anni si è osservato un aumento significativo del 29% di rischio coronarico.

### Ricerche prospettiche randomizzate con endpoint angiografici/ecografici

Sono stati sinora pubblicati i risultati ottenuti in quattro ricerche prospettiche, randomizzate, condotte in pazienti con aterosclerosi coronarica, carotidea o femorale, con valutazione non di endpoint clinici maggiori ma di endpoint surrogati rappresentati da modificazioni di parametri angiografici<sup>25,26</sup> o ecografici<sup>27-29</sup> (Tab. II).

Nelle due ricerche di tipo angiografico, la TOS è stata rappresentata da un trattamento combinato di estrogeni coniugati naturali + MPA o da soli estrogeni<sup>25</sup> o da un trattamento combinato di estrogeni + MPA, ridotto a soli estrogeni in caso di pazienti isterectomizzate<sup>26</sup>. Nelle due ricerche con valutazione ecografica degli endpoint, la TOS è stata invece rappresentata da un trattamento combinato di 17 $\beta$ -estradiolo e gestodene a dosi basse e dosi alte<sup>27,28</sup> o dal solo 17 $\beta$ -estradiolo<sup>29</sup>.

La prima ricerca prospettica di tipo angiografico ad essere stata pubblicata è stata l'Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA), nella quale 309 pazienti con documentazione angiografica di una o più stenosi coronariche di almeno il 30% sono state randomizzate ad un trattamento di 0.625 mg di estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg di MPA o di soli estrogeni o di placebo. Dopo un follow-up medio di 3.2 anni, nessuno dei due trattamenti ormonali è stato in grado di ridurre, rispetto al placebo, la comparsa di nuove lesioni o la progressione di quelle presenti (Tab. II)<sup>25</sup>. Le maggiori limitazioni di questa ricerca sono rappresentate dalla rilevanza clinica dell'endpoint primario prescelto, anche se valutato alla coronarografia quantitativa, e soprattutto dall'età avanzata delle pazienti (65.8 anni in media), rispetto all'epoca di comparsa della menopausa. Come emerso dalle ricerche prospettiche eseguite per valutare l'effetto ipolipidemizzante delle statine, le placche arteriosclerotiche studiate angiograficamente non sono in genere un valido endpoint per la valutazione dell'andamento della cardiopatia ischemica; sono note le discordanze tra le scarse modificazioni delle lesioni coronariche e la significativa riduzione di eventi cardio-

**Tabella II.** Ricerche randomizzate con endpoint angiografici/ecografici.

Ricerca	Condizione vascolare preesistente	N. pazienti	Età media (anni)	Durata follow-up (anni)	TOS	Risultati		
						Variabile primaria	Valori osservati TOS/placebo	
ERA <sup>25</sup>	≥ 1 stenosi coronarica > 30%	309	65.8	3.2	0.625 mg estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg MPA 0.625 mg estrogeni coniugati naturali*	Diametro minimo coronarico (mm)	1.84/1.87 1.87/1.87	0.27 0.81
WAVE <sup>26</sup>	1 stenosi coronarica del 15-75%	423	65.6	2.8	0.625 mg estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg MPA 0.625 mg estrogeni coniugati naturali*	Variazione diametro minimo coronarico (mm/anno)	-0.047/-0.024	0.17
PHOREA <sup>27,28</sup>	Aumentato spessore medio-intimale in ≥ 1 segmento carotideo	321	59.2	0.9	1 mg 17β-estradiolo + 0.025 mg gestodene ciclico	Aumento spessore medio-intimale (mm)	0.03/0.02 0.02/0.03	0.20 0.20
EPAT <sup>29</sup>	Aterosclerosi subclinica con colesterolemia LDL ≥ 130 mg/dl	222	62.2	2.0	1 mg 17β-estradiolo + 0.025 mg gestodene ogni 3 mesi	Aumento spessore medio-intimale (mm)	0.03/0.02 0.02/0.03	0.20 0.20
					1 mg 17β-estradiolo	Aumento spessore medio-intimale arteria femorale (mm/anno)	-0.0017/0.0036	0.46

MPA = medrossiprogesterone acetato; TOS = terapia ormonale sostitutiva. \* pazienti isterectomizzate.

vascolari maggiori a seguito di un trattamento con statine<sup>30</sup>. L'età avanzata delle pazienti, e soprattutto l'avvio della TOS addirittura in media 23 anni dopo la menopausa, rappresentano altre limitazioni di questa ricerca, come pure della maggioranza delle altre ricerche prospettiche randomizzate con la TOS.

L'altra ricerca prospettica di tipo angiografico è il Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Trial (WAVE) nel quale 423 pazienti con almeno una stenosi coronarica del 15-75% documentata all'angiografia coronarica basale sono state randomizzate ad un trattamento combinato di 0.625 mg di estrogeni coniugati naturali + 2.5 mg di MPA o, se isterectomizzate, alla sola componente estrogenica oppure ad un trattamento placebo. Dopo un follow-up medio di 2.8 anni il diametro minimo coronarico è diminuito maggiormente nel gruppo trattato con la TOS rispetto al gruppo placebo; inoltre eventi cardiovascolari maggiori (mortalità, infarto non fatale o ictus) sono occorsi in 26 pazienti sotto TOS e in 15 sotto placebo (Tab. II)<sup>26</sup>. Anche questa ricerca ha numerose limitazioni, a cominciare dall'età avanzata delle pazienti (in media 65.6 anni), molto simile a quella delle pazienti della ricerca ERA, all'elevato numero di drop-out, circa il 20%, ed alla scarsa aderenza alla TOS, soltanto il 67% delle pazienti.

La ricerca Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis (PHOREA) è una delle due ricerche prospettiche randomizzate con endpoint valutati ecograficamente; condotta in pazienti con aterosclerosi carotidea o femorale, aveva lo scopo di valutare se la TOS fosse in grado di modificare lo spessore medio-intimale delle carotidi o delle femorali e quindi la progressione dell'aterosclerosi. Le pazienti sono state suddivise per randomizzazione in tre gruppi: i primi due gruppi sono stati trattati con 1 mg di 17 $\beta$ -estradiolo al giorno, associato a 0.025 mg di gestodene negli ultimi 12 giorni di ogni mese in un gruppo (dose alta) o di ogni terzo mese (dose bassa) nell'altro, il terzo gruppo invece non ha ricevuto alcun trattamento, servendo pertanto da controllo. Anche in questa ricerca, dopo 48 settimane di trattamento non si è osservato alcun effetto della TOS nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi subclinica dei segmenti arteriosi studiati (Tab. II)<sup>27,28</sup>. Naturalmente, la limitazione maggiore di questa ricerca è costituita dalla brevità del periodo di trattamento (soltanto 48 settimane), certamente non adeguato a dimostrare, se esistente, la capacità della TOS di modificare la progressione dell'aterosclerosi.

La seconda ricerca con valutazione ecografica, l'Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT), è l'unica ricerca prospettica placebo-controllata, a doppia cecità, in cui sia stato possibile dimostrare un effetto favorevole della TOS nel ridurre la progressione dell'aterosclerosi subclinica carotidea in pazienti apparentemente sane con colesterolemia LDL  $\geq$  130 mg/dl. Un trattamento di 2 anni con 1 mg di 17 $\beta$ -estradiolo ha indotto infatti una progressione dell'aterosclerosi carotidea significativamente più lenta rispetto al

placebo, con un effetto ancora maggiore in assenza di concomitante terapia ipolipidemizzante (Tab. II)<sup>29</sup>. Tra i vari motivi addotti per spiegare la divergenza tra i risultati favorevoli di questa ricerca rispetto ad altre soprattutto di tipo angiografico, cioè la differenza nel tipo di TOS, l'età non eccessivamente avanzata delle pazienti, il fatto che le pazienti fossero sane (prevenzione primaria) e non con manifestazioni aterosclerotiche come nell'ERA (prevenzione secondaria) ed altri, nessuno appare convincente alla luce dei risultati straordinariamente concordanti di tutte le altre ricerche prospettiche con le TOS sinora disponibili.

A completamento delle ricerche prospettiche con valutazione di endpoint non di tipo clinico vanno segnalati i risultati, recentemente pubblicati, ottenuti in 357 pazienti partecipanti all'HERS sottoposte ad angioplastica coronarica, 175 in TOS e 182 in placebo: circa 26 mesi dopo l'angioplastica, la frequenza di ristrenosi (27 vs 30%) e di eventi coronarici (40 vs 40%) non è stata differente tra i due gruppi di pazienti<sup>31</sup>. Sempre nell'HERS la progressione dell'aterosclerosi carotidea, valutata ecograficamente in 362 pazienti, non è risultata influenzata dalla TOS<sup>32</sup>.

### **Quali i possibili motivi alla base della discordanza tra studi osservazionali e ricerche randomizzate?**

Pur tenendo conto che ogni tipo di ricerca, sia essa osservazionale o randomizzata, può avere difetti o punti di debolezza nel disegno sperimentale, nella selezione dei pazienti, nell'assegnazione dei trattamenti, nell'analisi dei risultati e nella loro interpretazione, ogni tentativo di spiegazione dei motivi alla base dei risultati ampiamente contrastanti ottenuti con la TOS in ambito cardiovascolare negli studi osservazionali ed in quelli randomizzati più sopra descritti, deve necessariamente considerare prima di tutto le differenti caratteristiche metodologiche dei due tipi di ricerca.

Nelle ricerche cliniche randomizzate i pazienti sono assegnati per randomizzazione ai trattamenti in studio siano essi attivi o placebo, e la randomizzazione rappresenta ancora oggi il miglior metodo disponibile per ottenere che i gruppi di pazienti che si vengono a formare siano il più possibile paragonabili tra di loro per quanto riguarda i fattori prognostici noti, quali le caratteristiche demografiche e cliniche, lo stile di vita, ecc., ma soprattutto i fattori prognostici ignoti in grado di influenzare la risposta ai trattamenti.

Negli studi osservazionali, al contrario, il trattamento viene scelto direttamente dal paziente o, più spesso, prescritto dal medico curante in base ad un suo personale giudizio; di conseguenza, i pazienti che assumono un dato trattamento possono essere differenti per molte caratteristiche, a volte identificabili ma più spesso no, dai pazienti che, per scelta propria o del proprio medico curante, non assumono quel dato trattamento. In realtà, mancando la randomizzazione, gli

studi osservazionali hanno un difetto cruciale, cioè non hanno un vero e proprio disegno sperimentale e pertanto possono essere soggetti ad una serie di bias o errori sistematici in grado di condizionarne i risultati. Ciò era stato ripetutamente segnalato negli anni '90 da vari epidemiologi a proposito della TOS, i quali si basavano non su semplici ipotesi ma su dati evidenti che suggerivano che le pazienti che sceglievano di assumere la TOS fossero per molti aspetti differenti da quelle che non l'assumevano<sup>33-36</sup>. Sebbene negli studi osservazionali, ancor più che in quelli randomizzati, in fase di analisi dei dati si cerchi di "aggiustare" con tecniche statistiche i dati per minimizzare l'effetto di alcune differenze basali identificabili tra i gruppi a confronto, è impossibile essere certi che tali "aggiustamenti" siano adeguati o che siano state "aggiustate" tutte le differenze esistenti tra i gruppi in studio. Pertanto, soltanto un'assegnazione randomizzata dei trattamenti può offrire una valida garanzia che la stima dell'effetto dei trattamenti in studio non sia viziata da errori sistematici.

Le ricerche cliniche controllate, delle quali la randomizzazione rappresenta l'elemento fondamentale, sono infatti l'approccio metodologicamente più corretto, anche se non sempre privo di difetti, per valutare l'effetto terapeutico di un dato trattamento. Gli studi osservazionali possono senz'altro fornire informazioni a volte molto utili, perché in genere valutano l'effetto di una terapia in una casistica molto più ampia e per periodi di tempo molto più lunghi di quanto sia possibile ottenere nelle ricerche cliniche randomizzate; possono generare ipotesi di lavoro e sono in grado di valutare se i risultati ottenuti in ricerche cliniche controllate possano essere in realtà trasferiti integralmente nella pratica clinica quotidiana<sup>37</sup>.

Sulla base delle considerazioni su esposte può essere utile ed istruttivo esaminare criticamente i possibili motivi, metodologici e no, che possono aver contribuito ad una interpretazione non corretta dei risultati degli studi osservazionali condotti con la TOS in ambito di prevenzione cardiovascolare<sup>38</sup>.

La prima osservazione riguarda un errore sistematico comune a molti studi osservazionali e comunemente avanzata negli ultimi anni anche per quelli riguardanti la TOS, il "selection bias" o bias di selezione<sup>34</sup>. Apparentemente le pazienti che assumevano la TOS avevano uno stato di salute migliore rispetto a quello delle pazienti che non l'assumevano. Ciò è stato messo in relazione ad un loro accertato livello sociale ed educativo più elevato, che le portava ad una maggiore attenzione verso i problemi della salute; è noto, infatti, che la classe sociale è inversamente correlata alla mortalità per varie malattie, incluse quelle cardiovascolari e neoplastiche<sup>39</sup>. Questa selezione si poteva realizzare attraverso due meccanismi: autoselezione delle pazienti "più colte" ad assumere una terapia preventiva come la TOS; selezione di pazienti relativamente sane da parte dei medici curanti, riluttanti circa 20 anni fa, cioè all'epoca di avvio dei grandi studi osservazionali con la TOS, nel prescrivere a pazienti con qualche fattore di rischio cardiovascolare un trattamento preventivo con estrogeni, farmaci allora accusati di aumentare il rischio di trombosi e di infarto miocardico in giovani donne quando usati come contraccettivo orale<sup>40</sup>. Questo tipo di errore sistematico può determinare come conseguenza una sovrastima dell'effetto protettivo del trattamento ed una sottostima dei suoi rischi. Tuttavia, anche se sicuramente presente negli studi osservazionali con la TOS, è scarsamente spiegabile come questo bias di selezione abbia avuto un ruolo soltanto per quanto riguarda la cardiopatia ischemica e non per altre condizioni, sia non cardiovascolari quali le neoplasie mammarie e dell'endometrio, le fratture di femore, l'embolia polmonare, le colecistiti, sia soprattutto cardiovascolari quali l'ictus. Considerando infatti le due maggiori ricerche randomizzate, il WHI di prevenzione primaria<sup>16</sup> e l'HERS di prevenzione secondaria<sup>11</sup> si può notare come, a differenza della cardiopatia ischemica, per tutte le altre condizioni patologiche vi sia una buona concordanza tra i loro risultati e quelli degli studi osservazionali (Tab. III)<sup>5,11,16,41-45</sup>. Il dato più sorprendente tuttavia riguarda l'ictus che con la cardiopatia ische-

**Tabella III.** Risultati ottenuti per varie condizioni patologiche, con esclusione della cardiopatia ischemica, nelle due maggiori ricerche cliniche randomizzate e negli studi osservazionali.

	WHI <sup>16</sup> RR* (IC 95%)	HERS <sup>11</sup> RR* (IC 95%)	Studi osservazionali RR* (IC 95%)
Ictus	1.41 (1.07-1.85)	1.09 (0.84-1.93)	1.12 (1.01-1.28) <sup>41</sup>
Embolia polmonare	2.13 (1.39-3.25)	2.78 (0.89-8.75)	2.10 (1.20-3.80) <sup>42</sup>
Neoplasia mammaria	1.26 (1.00-1.59)	1.30 (0.77-2.19)	1.35 (1.21-1.49) <sup>43</sup>
Neoplasia endometrio	0.83 (0.47-1.47)	0.40 (0.09-2.68)	0.80 (0.60-1.20) <sup>44</sup>
Neoplasia coloretale	0.63 (0.43-0.92)	-	0.80 (0.74-0.86) <sup>45</sup>
Frattura femorale	0.66 (0.45-0.98)	1.10 (0.49-2.50)	0.75 (0.68-0.84) <sup>5</sup>
Colecistiti	-	1.38 (1.00-1.92)	1.80 (1.60-2.0) <sup>41</sup>

IC = intervallo di confidenza; RR = rischio relativo. \* RR per le pazienti in terapia ormonale sostitutiva rispetto alle pazienti non in terapia ormonale sostitutiva.

mica ha in comune molti aspetti sia patogenetici che di strategie di prevenzione farmacologica e di modificazioni di stile di vita, nonché la relativamente stretta relazione con il livello socio-economico della paziente. A differenza dalla cardiopatia ischemica, la TOS ha determinato un aumento del rischio di ictus sovrapponibile tra le ricerche randomizzate e gli studi osservazionali. Ciò pertanto induce ad assegnare un ruolo minore al bias di selezione nella ricerca dei motivi alla base della discordanza dei risultati tra ricerche randomizzate e studi osservazionali.

Un altro errore sistematico che potrebbe aver condizionato i risultati degli studi osservazionali è il cosiddetto "prevention bias" o bias di prevenzione<sup>33</sup>. Le pazienti che assumevano la TOS avevano visite mediche ed indagini diagnostiche molto più frequenti rispetto alle pazienti non in TOS; ciò si traduceva in un monitoraggio più attento e più regolare dello stato di salute, ed in un trattamento molto più precoce di eventuali condizioni patologiche emergenti.

Alla base dei divergenti risultati ottenuti con la TOS negli studi osservazionali e nelle ricerche randomizzate potrebbe aver avuto un ruolo un altro tipo di errore sistematico, il "compliance bias" o bias di aderenza<sup>35</sup>. Varie ricerche cliniche randomizzate condotte in cardiologia hanno mostrato che un paziente che aderisce strettamente alle prescrizioni ricevute ed assume regolarmente il trattamento assegnato, anche se questo è un placebo, ha una probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari minore rispetto ad un paziente scarsamente collaborante che assume irregolarmente lo stesso trattamento, sia esso attivo o placebo<sup>46</sup>. Negli studi osservazionali con la TOS, le pazienti che assumevano la TOS erano infatti più inclini, rispetto a quelle che non l'assumevano, a sottoporsi ad altre strategie di prevenzione della cardiopatia ischemica, per esempio a trattamenti ipolipidizzanti o antipertensivi<sup>35</sup>. Tuttavia anche per questo tipo di errore sistematico vale l'osservazione avanzata a proposito del bias di selezione: ancora una volta non si comprende infatti come un bias di aderenza abbia potuto avere un ruolo soltanto per quanto riguarda la cardiopatia ischemica e non per l'ictus, il cui rischio è risultato ugualmente aumentato sia nelle ricerche randomizzate che negli studi osservazionali.

Negli studi prospettici osservazionali, generalmente di durata molto lunga, le informazioni relative sono raccolte all'inizio dello studio ed in seguito ad intervalli regolarmente distanziati nel tempo. Può accadere che alcune pazienti in TOS interrompano il trattamento per comparsa di un evento cardiovascolare, per esempio un infarto, prima del primo controllo periodico; poiché per la logistica dello studio queste pazienti non saranno più considerate in TOS, si avrà come conseguenza una falsa sovrastima del rischio di infarto tra le pazienti classificate come non in TOS e, di riflesso, una sovrastima dell'effetto protettivo della TOS tra le pazienti che risultano assumerla. Questo è un altro tipo di errore sistematico, il cosiddetto "survival bias" o bias di so-

pravvivenza<sup>36</sup>. Questa limitazione propria degli studi osservazionali può essere alla base della mancanza di identificazione dell'aumento iniziale di rischio coronarico, trovato invece nel primo anno di trattamento sia nel WHI<sup>16</sup> che nell'HERS<sup>11</sup>.

Pur con le incertezze ed i dubbi sopra esposti, è ipotizzabile che almeno parte delle divergenze esistenti tra i risultati degli studi osservazionali e quelli delle ricerche randomizzate possa quindi essere spiegata in base alle differenze metodologiche dei due tipi di approccio.

Ma altri aspetti di tipo propriamente biologico possono certamente aver avuto un ruolo, a cominciare dalle caratteristiche demografiche e cliniche delle pazienti studiate. È risultato che, a differenza delle ricerche randomizzate, in molti studi osservazionali le pazienti erano generalmente magre, con un indice di massa corporea relativamente basso; poiché questo indice in postmenopausa è strettamente correlato con la produzione endogena di estrogeni, queste pazienti magre, con bassi livelli estrogenici, erano perciò candidate potenzialmente idonee a ricevere una TOS. Infatti, in uno studio osservazionale coinvolgente circa 300 000 donne in postmenopausa, il Nurses' Health Study<sup>47</sup>, in cui il valore medio dell'indice di massa corporea era di 24.3 kg/m<sup>2</sup>, la riduzione del rischio coronarico ha interessato quasi esclusivamente le pazienti con i più bassi valori di indice di massa corporea. È da notare inoltre che nell'unica ricerca randomizzata di prevenzione primaria finora pubblicata, il WHI, interrotta prematuramente per aumento del rischio cardiovascolare e di neoplasie mammarie, il valore medio dell'indice di massa corporea era discretamente elevato (28.5 kg/m<sup>2</sup>)<sup>16</sup>.

Un altro aspetto di tipo demografico, sul quale ripetutamente è stata richiamata l'attenzione nel tentativo di trovare una spiegazione per i contrastanti risultati osservati con la TOS nelle ricerche randomizzate rispetto agli studi osservazionali, è l'età relativamente avanzata delle pazienti incluse nelle ricerche randomizzate e soprattutto la durata relativamente lunga del periodo postmenopausale prima dell'arruolamento. Negli studi osservazionali le pazienti, insieme al proprio medico curante, hanno deciso di iniziare la TOS all'epoca di comparsa della menopausa e lo hanno fatto generalmente sulla base della presenza della tipica sintomatologia menopausale; molto presumibilmente queste pazienti sono state quelle con i più bassi livelli estrogenici e pertanto le più idonee ad ottenere il massimo beneficio dalla somministrazione esogena di estrogeni. Al contrario, come è possibile constatare nella tabella I, nelle ricerche prospettiche di prevenzione primaria o secondaria l'età media delle pazienti va da un minimo di 62.6 anni nell'ESPRIT<sup>13</sup> sino ad un massimo di 71 anni nel WEST<sup>12</sup>. Analoga osservazione vale per le ricerche prospettiche randomizzate con endpoint angiografici o ecocardiografici: in una di esse, l'ERA, la menopausa era avvenuta mediamente 23 anni prima dell'inizio della ricerca prospettica<sup>25</sup>. Questi aspetti rappresentano senz'altro fattori potenzialmente in grado di

modificare l'effetto della TOS sulla cardiopatia ischemica. Dati sperimentali ottenuti in scimmie dimostrano infatti come la TOS sia in grado di ridurre la formazione delle placche aterosclerotiche coronariche soltanto se somministrata negli stadi iniziali del processo aterosclerotico e non più quando questo è stato già completato<sup>48</sup>. Come è noto, questo processo avviene molto lentamente negli anni: è stato documentato che le coronarie delle donne americane verso i 35 anni hanno soltanto piccoli infiltrati filiformi di lipidi che verso i 45 e 55 anni progrediscono in placche aterosclerotiche, le quali verso i 65 anni cominciano a fissurarsi e a sviluppare complicazioni<sup>49,50</sup>. Gli estrogeni hanno complessi effetti fisiologici di tipo protettivo, come l'aumento del colesterolo HDL, la riduzione della lipoproteina(a), del fibrinogeno, dei livelli di insulina, l'inibizione dell'ossidazione del colesterolo LDL, il miglioramento della funzione endoteliale, ma hanno anche effetti sfavorevoli come l'aumento dei trigliceridi, della proteina C reattiva e di vari fattori protrombotici<sup>7</sup>. Così, secondo un'ipotesi emergente, la TOS in virtù della sua azione favorevole sui lipidi e sull'endotelio potrebbe svolgere un'azione protettiva sulle coronarie negli stadi iniziali del processo aterosclerotico; in seguito tuttavia, una volta progredito il processo aterosclerotico, l'effetto protrombotico e proinfiammatorio potrebbe prevalere, destabilizzare le placche già formate e determinare gli eventi clinici coronarici. Poiché nelle ricerche prospettive randomizzate le pazienti avevano un'età molto più avanzata, ed uno stato postmenopausale di durata maggiore rispetto alle pazienti degli studi osservazionali, è ipotizzabile che molte di queste pazienti avessero già una cardiopatia ischemica allo stadio subclinico; l'effetto protrombotico e proinfiammatorio della TOS potrebbe manifestarsi soprattutto in questo tipo di pazienti mentre in quelle che iniziano una TOS precocemente, all'inizio della menopausa e quindi più giovani, potrebbe manifestarsi soltanto l'effetto protettivo di questo tipo di trattamento.

In conclusione, vi sono molti motivi di tipo metodologico e più propriamente biologico che possono aver contribuito, ognuno per una piccola parte, a generare dati discordanti nell'ambito della prevenzione cardiovascolare tra gli studi osservazionali e le ricerche cliniche randomizzate.

### **Vi è un ruolo, oggi, per la terapia ormonale sostitutiva nella prevenzione cardiovascolare?**

Dopo aver esaminato i dati oggi disponibili sugli effetti della TOS sorge spontaneo chiedersi se questo tipo di terapia possa ancora oggi avere un ruolo sia nella prevenzione cardiovascolare che, più in generale, nella prevenzione di altre condizioni patologiche croniche come l'osteoporosi, il decadimento mentale o la demenza senile. Ovviamente, occorre poter valutare il rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente. Seb-

bene, come si è già detto, i rischi della TOS siano per molte condizioni superiori ai potenziali benefici, l'aumento assoluto di rischio indotto dalla TOS è relativamente modesto; se, per esempio, si considerano i dati ottenuti nella ricerca di prevenzione primaria WHI condotta in pazienti di età compresa tra 50 e 79 anni, 10 000 donne trattate per un anno con l'associazione di estrogeni coniugati naturali ed MPA avranno in più, rispetto alle coetanee trattate con placebo, 7 eventi coronarici, 8 ictus, 8 embolie polmonari e 8 neoplasie mammarie, ma avranno 6 neoplasie coloretali e 5 fratture di femore in meno<sup>16</sup>. Se tuttavia si considera l'effetto complessivo della TOS sulle sei condizioni patologiche su elencate, 1 anno di trattamento si tradurrà in 2 eventi potenzialmente mortali in più per ogni 1000 pazienti trattate; l'aumento del rischio complessivo diverrà ovviamente maggiore dopo 5 anni di trattamento, un evento potenzialmente mortale in più per ogni 100 pazienti trattate<sup>51</sup>.

Il rapporto complessivo rischio-beneficio della TOS rimane svantaggioso anche considerandolo per le pazienti con le due condizioni patologiche nelle quali questo trattamento ha dimostrato un effetto protettivo, i tumori coloretali e l'osteoporosi. Per una donna con familiarità positiva per tumori del colon e pertanto con un rischio tumorale raddoppiato rispetto ad una coetanea senza familiarità, il rischio complessivo stimato è di 1.4 eventi potenzialmente mortali in più per ogni 1000 donne trattate per un anno; ugualmente per una donna con osteoporosi, e quindi con rischio di fratture raddoppiato rispetto ad una coetanea senza osteoporosi, il rischio complessivo è di 1.5 eventi potenzialmente mortali in più<sup>51</sup>.

Pertanto, pur essendo l'aumento annuale di rischio assoluto indotto dalla TOS relativamente modesto, non vi sono i presupposti perché una donna debba correre questo rischio, considerando che per la maggioranza delle condizioni patologiche prese in considerazione vi sono oggi efficaci e valide strategie alternative di prevenzione e di terapia.

Un'altra considerazione merita l'impiego della TOS da parte di donne senza sintomi vasomotori postmenopausali, anche in età avanzata, allo scopo di migliorare il senso di benessere, le funzioni cognitive e più in generale di prevenire la qualità della vita e di prevenire o rallentare il decadimento mentale e la demenza senile. Come è emerso dalla ricerca WHI, la TOS non è in grado di determinare alcun miglioramento della qualità di vita nelle pazienti che non presentano la classica sintomatologia vasomotoria postmenopausale<sup>52</sup>, confermando così i risultati di due precedenti ricerche randomizzate condotte in pazienti con le stesse caratteristiche di quelle della ricerca WHI<sup>53,54</sup>. Inoltre, uno studio satellite del WHI, il Women's Health Initiative Primary Study ha recentemente dimostrato che l'associazione estrogeni coniugati naturali ed MPA, lungi dall'essere efficace nel prevenire la perdita di memoria o la comparsa di demenza senile, determina invece un aumento

del rischio di demenza nelle donne nel periodo postmenopausale<sup>55,56</sup>.

Sulla base di queste considerazioni le linee guida per la TOS formulate in passato da varie Società Scientifiche sono attualmente in fase di revisione o sono state già modificate<sup>57</sup>. Negli Stati Uniti, l'American Heart Association si è già pronunciata contro l'impiego della TOS nella prevenzione cardiovascolare sia primaria che secondaria; e lo stesso hanno fatto l'American College of Obstetricians and Gynecologists e la North American Menopause Society<sup>56</sup>. Anche la FDA statunitense, che non aveva mai autorizzato la TOS per la prevenzione cardiovascolare, ha proceduto a revisionare la scheda tecnica dei preparati contenenti estrogeni associati a progestinici, raccomandando strategie alternative per due delle tre indicazioni già esistenti. L'indicazione non modificata è il trattamento dei sintomi vasomotori della menopausa di grado moderato o severo, quali caldane e sudorazioni; per la seconda indicazione, il trattamento di sintomi moderati o severi di atrofia della mucosa vaginale o vulvare viene raccomandata la sostituzione della somministrazione orale con quella topica; per la terza indicazione, l'osteoporosi postmenopausale, viene suggerito il ricorso a terapia alternativa, limitando l'impiego della TOS soltanto a casi in cui il rischio dell'osteoporosi sia superiore a quello della TOS ("FDA approves new labels for estrogen and estrogen with progestin therapies for postmenopausal women following review of Women's Health Initiative data". Rockville, MD, FDA, January 8, 2003).

"Postmenopausal hormones - therapy for symptoms only": questo è il titolo di un editoriale comparso recentemente sul *New England Journal of Medicine*<sup>51</sup> il quale sintetizza efficacemente quale possa essere oggi l'unico ruolo della TOS. Sebbene altri trattamenti, quali il megestrolo, gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina ed altri antidepressivi, siano in grado di migliorare la sintomatologia vasomotoria postmenopausale, la TOS rimane ancora oggi il rimedio più efficace. Numerose ricerche cliniche randomizzate, condotte in donne che all'epoca della menopausa lamentavano la comparsa di importanti disturbi vasomotori, hanno infatti dimostrato che la TOS è estremamente efficace nel ridurre, sino all'80%, sia la frequenza che la severità delle caldane, migliorando di conseguenza la qualità della vita<sup>58</sup>. Ovviamente, occorre valutare paziente per paziente il rapporto rischio-beneficio di usare la TOS in questa indicazione. Basandosi ancora una volta sui dati della ricerca WHI che ha dimostrato che per ogni 100 donne trattate per 5 anni con la TOS, vi è un evento in più potenzialmente fatale rispetto a quelle trattate con placebo, poiché la sintomatologia vasomotoria postmenopausale nella maggioranza dei casi scompare o si attenua notevolmente in 1 o 2 anni, il rischio indotto dalla TOS dovrebbe essere relativamente modesto. Ciò tuttavia potrebbe non valere per le pazienti ad elevato rischio cardiovascolare o tromboembolico o di neoplasia mammaria per le quali andrebbe-

ro considerate strategie terapeutiche alternative. Naturalmente, in tutti i casi la TOS andrebbe iniziata a dosi basse da aumentare nel caso la sintomatologia vasomotoria perdurasse.

### In conclusione, molte certezze e qualche dubbio

Certamente la pubblicazione dei dati dell'HERS, che all'epoca hanno generato incertezze, dubbi e a volte incredulità, ha contribuito in maniera determinante ad un riesame critico del ruolo della TOS in ambito di prevenzione cardiovascolare. I dati emersi dalle altre ricerche controllate pubblicate successivamente hanno ulteriormente aiutato a definire molti aspetti di questa problematica e progressivamente hanno generato molte certezze, lasciando tuttavia ancora spazio per qualche dubbio.

*Sì, molte certezze e a vari livelli.*

Nella prevenzione primaria della cardiopatia ischemica i dati emersi dalla ricerca WHI sono nel loro insieme ampiamente convincenti nel dimostrare che una TOS basata su un'associazione di estrogeni coniugati naturali ed MPA, lungi dall'avere un ruolo protettivo, provoca un significativo aumento sia della cardiopatia ischemica che dell'ictus, oltre che dei fenomeni tromboembolici venosi e delle neoplasie mammarie<sup>16</sup>.

La stessa certezza è maturata per quanto riguarda la TOS quale strategia di prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari. I dati ottenuti nell'HERS, nel WEST e nell'ESPRIT sono tutti concordi nell'escludere un ruolo protettivo della TOS, questa volta in senso più ampio, indipendentemente dal tipo di estrogeni usati e dalla presenza o assenza di concomitante trattamento progestinico<sup>11-13</sup>. Anche in questa indicazione il rapporto rischio-beneficio è nettamente a sfavore dell'impiego della TOS.

E si è anche raggiunta la certezza che la TOS non può più avere un ruolo per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi, neppure nelle pazienti ad elevato rischio per questa patologia. Esistono oggi valide terapie alternative come i bifosfonati, in grado di ridurre sostanzialmente il rischio di fratture vertebrali o femorali, o come il raloxifene, modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni, in grado di prevenire l'osteoporosi e ridurre il rischio di fratture vertebrali<sup>59</sup>.

E le certezze riguardano anche altri aspetti, più propriamente metodologici. I risultati ottenuti in alcune delle ricerche randomizzate con endpoint clinici maggiori condotte con la TOS hanno convinto ancora una volta di più sulla fallacia degli endpoint surrogati quando questi vengano impiegati nella valutazione di terapie preventive. Nell'HERS, per esempio, sulla base della riduzione netta dell'11% della colesterolemia LDL e dell'aumento netto dell'8% della colesterolemia HDL ottenuti a seguito della TOS, si sarebbe potuto prevedere una riduzione del 30% degli eventi coronarici<sup>11</sup>. Così non è stato! Una terapia farmacologica ha infatti ef-

fetti molteplici ed è la somma complessiva di questi effetti a determinare a lungo termine il beneficio o il rischio finale per il singolo paziente. Infine, ancora una volta è emersa la superiorità delle ricerche cliniche randomizzate placebo-controllate rispetto agli studi osservazionali nella valutazione della reale efficacia di una strategia terapeutica<sup>37</sup>.

*Rimangono i dubbi, e sono pochi.*

Prima di tutto, se nella prevenzione primaria la somministrazione di soli estrogeni possa offrire l'effetto protettivo che non è stato invece ottenuto con l'associazione estrogeni e progestinici. I presupposti teorici a favore di un effetto protettivo sono deboli, anche alla luce dei risultati ottenuti nelle ricerche di prevenzione secondaria con soli estrogeni: occorrerà tuttavia attendere il 2005 per conoscere i risultati che si otterranno nell'altro strato di casistica della ricerca WHI, costituito da donne isterectomizzate randomizzate ad un trattamento con estrogeni o con placebo. E, nel caso della dimostrazione di un effetto protettivo, rimarrà pur sempre il dubbio della sua possibile trasferibilità anche a pazienti non isterectomizzate.

La maggior parte dell'informazione riguardante gli effetti della TOS proviene da studi osservazionali e da ricerche cliniche randomizzate in cui la TOS era costituita dall'associazione di estrogeni coniugati naturali ed MPA, largamente usata negli Stati Uniti. Ma i risultati potrebbero essere diversi con altre formulazioni di estrogeni, come quelle più comunemente usate in Europa<sup>19</sup>, o usando, in alternativa alla via orale, la somministrazione per via transdermica che in virtù della sua peculiarità è in grado di determinare una riduzione delle proprietà procoagulanti e proinfiammatorie dell'estrogeno<sup>23</sup>?

E infine qualche residuo dubbio rimane sulla possibilità che l'effetto della TOS possa essere differente, e quindi protettivo, se iniziata prima o all'epoca della menopausa, quando cioè il processo aterosclerotico è ancora in via di sviluppo.

In conclusione, non potendo più contare sulla TOS come strategia di prevenzione cardiovascolare, dovremo orientare i nostri sforzi a migliorare ancora di più l'efficacia delle misure preventive oggi disponibili, da attuare nella donna all'epoca della menopausa.

Prima di tutto, identificando e correggendo tutti quei fattori di rischio cardiovascolare che lo stato menopausale a volte può improvvisamente far peggiorare, soprattutto l'assetto lipidico, la pressione arteriosa e il peso corporeo. Le modificazioni dello stile di vita, con dieta appropriata, regolare attività fisica ed astensione dal fumo, devono costituire il cardine principale della strategia protettiva. A queste, se necessario, andrà affiancata la terapia farmacologica indirizzata alla correzione di specifiche condizioni patologiche come l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia.

Il perseguimento di un approccio così integrato, rappresenterà senz'altro allo stato attuale, il miglior metodo disponibile per assicurare longevità e salute alla donna nel periodo postmenopausale.

## Riassunto

Vengono esposti criticamente i risultati delle ricerche cliniche randomizzate placebo-controllate con endpoint clinici maggiori e con endpoint angiografici o ecografici eseguite negli ultimi anni con la terapia ormonale sostitutiva nella donna in postmenopausa. Questi risultati, lungi dal confermare l'effetto protettivo cardiovascolare osservato negli studi osservazionali precedentemente eseguiti, hanno dimostrato che questo tipo di terapia determina un aumento del rischio di cardiopatia ischemica, specialmente nel primo anno di trattamento, di ictus, nonché di fenomeni tromboembolici venosi e di neoplasie mammarie. Vengono discussi i possibili motivi di tipo sia metodologico che biologico che possono essere alla base della divergenza dei risultati tra ricerche cliniche randomizzate e studi osservazionali. Viene infine sottolineato che allo stato attuale delle nostre conoscenze, la terapia ormonale sostitutiva non ha alcun ruolo nella prevenzione cardiovascolare nelle donne in postmenopausa; l'unico ruolo terapeutico rimane quello del trattamento sintomatico e a breve termine dei disturbi vasomotori della menopausa.

*Parole chiave:* Ormoni; Prevenzione.

## Bibliografia

1. Eichhorn EJ, Hjalmarson A. Beta-blocker treatment for chronic heart failure. The frog prince. *Circulation* 1994; 90: 2153-6.
2. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
3. Wilson RA. *Feminine forever*. New York, NY: M Evans, 1966.
4. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-8.
5. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Mason JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
7. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
8. Barrett-Connor E, Stuenkel CA. Hormone replacement therapy (HRT): risks and benefits. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 423-6.
9. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-41.
10. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby A. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 191-215.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estro-*

- gen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
12. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
  13. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, for the ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-8.
  14. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-62.
  15. Hoiibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-7.
  16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, for the Writing Group for the Women's Health Initiative 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.
  17. Vickers MR, Collins N. Progress on the WISDOM Trial - Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause. *Climacteric* 2002; 5 (Suppl 1): 133-4.
  18. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-42.
  19. Rosano GM, Simon T, Mercuro G, et al. Hormone replacement therapy: where we stand in Europe. *Eur Heart J* 2001; 22: 439-41.
  20. Wenger NK, Knatterud GL, Canner PL. Early risks of hormone therapy in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2000; 284: 41-3.
  21. Grady D, Herrington D, Bittner V, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
  22. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
  23. Rossi R, Modena MG. Postmenopausal hormone replacement therapy and prevention: no chance for celebration? What should doctors do? A personal opinion. *Ital Heart J* 2002; 3: 693-8.
  24. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 366-8.
  25. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
  26. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432-40.
  27. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262-8.
  28. Angerer P, Stork S, Kothny W, von Schacky C. Effect of postmenopausal hormone replacement on atherosclerosis in femoral arteries. *Maturitas* 2002; 41: 51-60.
  29. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-53.
  30. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
  31. Khan MA, Hlatky MA, Liu MW, Lin F, Rogers WJ, Shlipak MG, or the HERS Investigators. Effect of postmenopausal hormone therapy on coronary heart disease events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003; 91: 989-91.
  32. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1692-7.
  33. Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991; 115: 455-6.
  34. Posthuma WF, Westendorp RG, Vandenbroucke JP. Cardio-protective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *BMJ* 1994; 308: 1268-9.
  35. Petitti DB. Coronary heart disease and estrogen replacement therapy. Can compliance bias explain the results of observational studies? *Ann Epidemiol* 1994; 4: 115-8.
  36. Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, Pearson T, Hoover RN. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995; 6: 227-31.
  37. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000; 342: 1907-9.
  38. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 645-50.
  39. Marmot MG, McDowall ME. Mortality decline and widening social inequalities. *Lancet* 1986; 2: 275-6.
  40. Layde PM, Beral V, Kay CR. Royal College of General Practitioners' oral contraception study. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *Lancet* 1981; i: 541-6.
  41. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872-81.
  42. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
  43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
  44. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
  45. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colo-rectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-82.
  46. Horwitz RI, Viscoli CM, Berkam L, et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 542-5.
  47. Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, Tatham LM, Jacobs EJ, Thun MJ. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 145-52.
  48. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19.
  49. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults:

- implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727-35.
50. McGill HC Jr, Stern MP. Sex and atherosclerosis. *Atheroscler Rev* 1979; 4: 157-242.
  51. Grady D. Postmenopausal hormones - therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003; 348: 1835-7.
  52. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839-54.
  53. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591-7.
  54. Greendale G, Reboussin B, Hogan P, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-8.
  55. Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
  56. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
  57. US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 834-9.
  58. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review. *Climacteric* 2001; 4: 58-74.
  59. Bryant HU, Dere WH. Selective estrogen receptor modulators: an alternative to hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 45-52.