



L'impatto clinico pratico del Women's Health Initiative: correttezza politica vs correttezza biologica

M. Notelovitz

Sintesi redatta e commentata da Alessandra Graziottin (i commenti sono riportati in colore/corsivo).

C'è un razionale biologico per la prescrizione della terapia ormonale*?

Questo si chiedono John Stevenson e Malcolm Whitehead in un precedente articolo (BMJ, 325:113-4,2002) e da questa domanda parte la riflessione di Morris Notelovitz.

In particolare, che cosa differenzia le poche donne che hanno effetti collaterali negativi dalla terapia ormonale? E quali fattori proteggono le molte donne, la vasta maggioranza, che non ha alcun evento avverso?

Commento *Altrettanto importante: che cosa caratterizza le donne che stanno molto meglio con la terapia ormonale che non senza?*

I numeri assoluti aiutano a mettere le cose in una prospettiva più chiara: l'effetto della terapia combinata estroprogestinica, con estrogeni naturali coniugati e medrossiprogesterone acetato, comporta 37 eventi cardiovascolari avversi per anno, contro i 30 per anno del trattamento placebo, per 10.000 donne trattate. Una simile minoranza riporta effetti negativi sul seno: 35 cancro alla mammella per anno contro i 30 del gruppo placebo per 10.000 donne.

I numeri assoluti, secondo Notelovitz, dicono con evidenza i limiti fondamentali di tre assunti di base del WHI:

1. che tutte le donne "sane" in post-menopausa abbiano le stesse caratteristiche biologiche;
2. che la patogenesi della malattia cardiovascolare sia causalmente correlata all'inizio della menopausa;
3. che tutti gli estrogeni e tutti i progestinici siano bioequivalenti.

Commento

1. *In realtà sappiamo bene che le donne (come gli uomini) hanno caratteristiche biologiche diverse, sia per fattori genetici, sia per gli stili di vita. La sommatoria di questi fattori determina il profilo di rischio individuale, diverso a seconda della malattia considerata e dell'età della persona. L'assunto che tutte le donne "sane" in postmenopausa siano uguali va contro la verità della genetica e della biologia. Al massimo si può parlare di sottogruppi di rischio, a seconda della patologia considerata, e, sempre, dell'età. Non è possibile aggregare le cinquantenni con le settantenni, né le magre con le obese!*
2. *La menopausa non è un fattore iniziante, ma semmai è un fattore precipitante della malattia cardiovascolare: è ben noto infatti che fattori genetici, dieta errata e sedentarietà possono far comparire placche ateromasiche anche nei bambini e negli adolescenti.*
3. *Errore fondamentale, che tutti gli estrogeni e progestinici siano bioequivalenti: non lo sono né per potenza relativa, né per affinità recettoriale, né per metabolismo e cataboliti, né per effetti sistemici a seconda della via di somministrazione. Generalizzare le conseguenze dello studio WHI equivale a equiparare tra loro tutti gli antibiotici, o tutti gli antidepressivi, o tutti i farmaci ipotensivi, demonizzandoli come categoria, quando uno studio evidenzia alcuni effetti collaterali in uno solo di loro.*

La menopausa è un evento unico e individuale

Due fattori correlati alla menopausa sono validi per tutte le donne:

- a) il fatto di averla, se si vive abbastanza a lungo;
- b) il non avere più le mestruazioni, l'unico vero denominatore universale della menopausa.

Centrale alla discussione sui possibili effetti collaterali dell'HT è l'identificazione di almeno due recettori per gli estrogeni: alfa e beta, e la complessa interazione di vari ligandi, che, modulati da co-iniziatori e co-repressori, influenzano l'attività degli estrogeni in un dato tessuto, in un dato organo, in una data donna.

**La quale, per inciso, sull'onda delle ultime polemiche non si chiamerà più sostitutiva. Si dirà solo HT -Hormonal Therapy- e non più HRT, Hormonal Replacement Therapy. Potenza del nominalismo politicamente corretto*



I fattori che possono determinare la vulnerabilità di una data donna al tumore della mammella sono riassumibili, secondo Notelovitz, in:

- eterogeneità dei recettori alfa e beta;
- controllo genetico dei sistemi enzimatici che regolano la sintesi, il metabolismo e il catabolismo sistemico e intratissutale degli estrogeni.

***Commento** A questo vanno aggiunti i livelli assoluti e relativi degli estrogeni e androgeni circolanti, correlati non solo alla produzione ovarica e surrenalica residua, ma anche al peso corporeo. Il tessuto adiposo agisce infatti come ulteriore ghiandola endocrina endogena, grazie all'azione delle sue aromatasi che trasformano gli androgeni – surrenalici e ovarici- in estrogeni. Maggiore il peso corporeo (il Body Mass Index), maggiore la quantità di produzione di estrone, un estrogeno oltretutto biologicamente "negativo", sia per la mammella, sia, e soprattutto, per l'endometrio.*

Inoltre, è falsa anche la nozione che tutte le donne in postmenopausa siano prive di estrogeni nella stessa misura. I loro livelli dipendono infatti non solo dalla produzione ovarica residua, ma anche da quanto, per l'appunto, gli androgeni vengono convertiti a estrogeni dal tessuto adiposo.

Il concetto di deplezione, e quindi di bisogno della terapia estrogenica, ha anche un'altra accezione, dice sempre giustamente Notelovitz. Dipende infatti:

1. dalla quantità globale di estrogeni circolanti, ottenuta dalle varie fonti endogene;
2. dalla "soglia estrogenica" significativa per un organo bersaglio critico (cervello, cuore, osso)
3. e (basata sulle prime due) dalla quantità di estrogeni che dovrebbero essere prescritti.

***Commento** Il concetto di soglia estrogenica, geneticamente determinato, è di particolare importanza clinica: ci fa capire perché alcune donne abbiano sintomi prevalentemente cerebrali (cognitivi, affettivi, neurovegetativi); perché altre abbiano sintomi prevalentemente ossei; altre ancora cardiovascolari; e altre urogenitali. Un'accurata anamnesi, familiare e personale, può dire molto bene non solo quali siano i diversi profili di rischio a seconda dell'organo e della patologia considerata, ma anche orientare su quale possa essere il livello estrogenico necessario per ottenere il beneficio sull'organo più vulnerabile.*

In termini pratici, va anche sottolineato come i profili di rischio si aggregino in modo logico: per esempio relativamente alti livelli di estrogeni endogeni menopausali si associano ad aumentato rischio mammario ed endometriale, ma a minor rischio osseo, e viceversa.

Come identificare le donne a rischio per tumore alla mammella?

- familiarità, specie per tumori mammari in premenopausa;
- seno mammograficamente denso (pretrattamento);
- alta densità minerale ossea (segno di pregressa ottima estrogenizzazione);
- livelli basali postmenopausali di estradiolo nel quartile superiore di normalità.

Il messaggio clinico

La prima sfida è questa: identificare accuratamente le donne davvero sane da quelle che hanno ancora una malattia latente, perché (ancora) asintomatica. Il primo gruppo può beneficiare dell'HT. Il secondo, invece, può richiedere farmaci diversi specificamente orientati a trattare i problemi specifici che sono nel frattempo emersi.

Definire la prevenzione primaria e secondaria: finestre di opportunità terapeutica

Delle 8.506 donne del WHI del braccio estroprogestinico:

- 33.4% erano di età compresa tra i 50 e i 59 anni;
- 45.3% erano tra i 60 e i 69 anni;
- 21.3% erano tra i 70 e i 79 anni.



Focus in ...

Sottolinea Notelovitz: Dire che queste donne erano sane dal punto di vista cardiovascolare e che il disegno dello studio era di prevenzione primaria significa negare la realtà e la verità della naturale progressione della malattia cardiovascolare nonché il grado di prevalenza di malattia cardiovascolare in questa coorte di donne "sane". Il termine di "prevenzione primaria" dovrebbe davvero essere ridefinito. Semmai bisognerebbe parlare di "finestre di opportunità terapeutica" per prevenire le malattie cardiovascolari. Questo si realizza ben prima della menopausa e dipende da esercizio fisico, alimentazione adeguata e appropriati stili di vita.

Essenziale per il successo di un programma di prevenzione primaria è che la donna abbia un'intatta funzione ovarica. Donne con la sindrome di Turner (XO) con deficit ovarico primario, e donne con menopausa precoce, spontanea o iatrogena, non trattata, hanno un aumentato rischio di malattie cardiovascolari.

Perché gli estrogeni sono protettivi?

Perché riducono o modulano la progressione dell'aterosclerosi attraverso:

- l'effetto sui fattori epatici (che coinvolgono il sistema lipidi-lipoproteine; metabolismo dei carboidrati; emostasi; proteine infiammatorie e citochine);
- l'effetto diretto sulla muscolatura liscia dei vasi coronarici.

Commento Ai quali va aggiunto l'effetto vasodilatatore degli estrogeni sugli endoteli vasali, per effetto genomico, via DNA, e non genomico, sulle membrane cellulari.

Il tempo e il tipo dell'HT sono critici

- La terapia ormonale subito dopo la menopausa ritarda la formazione delle placche aterosclerotiche e aiuta a stabilizzare le placche di fibrina. In questo senso l'HT agisce come intervento efficace curativo secondario.
- L'HT tardiva, invece, può avere effetti opposti: favorire la rottura della capsula di fibrina sopra la placca, favorendo così un rischio trombotico.
- Inoltre il tipo di progestinico può essere a suo volta critico: per esempio, alcuni progestinici, come il MAP, contrastano l'azione vasodilatatrice degli estrogeni.

Queste considerazioni, sottolinea Notelovitz, dovrebbero consentire il trattamento, anche a lungo termine, di donne con basso rischio cardiovascolare: per esempio, per la prevenzione dell'osteoporosi.

Commento O anche per una migliore qualità di vita attuale.

Osteoporosi

Commento Il WHI ha confermato, con dati ancora più confortanti, i risultati degli studi osservazionali: gli estrogeni sono nettamente protettivi nei confronti dell'osso. E, per inciso, con costi nettamente inferiori a alendronati, bifosfonati e alle nuove molecole (SERM) e altre, che verranno immesse nel mercato con questa indicazione.

Conclusione

Il WHI Report concludeva dicendo: "I risultati dello studio WHI indicano che le terapie combinate postmenopausali con estrogeni coniugati 0,625 mg/die e medrossiprogesterone acetato (MAP) non dovrebbero essere iniziate o continuate per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. Inoltre, i sostanziali rischi di malattia cardiovascolare e cancro alla mammella dovrebbero essere ben valutati e soppesati verso i benefici nei confronti delle fratture, e anche verso altri farmaci attivi per la prevenzione dell'osteoporosi".

Questa affermazione è stata convalidata da molte autorevoli associazioni mediche americane, nonostante il fatto che il WHI non sia affatto uno studio di prevenzione primaria cardiovascolare e che la definizione WHI di "donne sane in postmenopausa" abbia ignorato completamente l'eterogeneità della transizione menopausale.

Sfortunatamente, dice ancora Notelovitz, le implicazioni di queste argomentazioni includono tutti i tipi di terapia ormonale, finché non venga dimostrato il contrario.



Qui sta il problema, conclude Notelovitz:

la pratica della medicina contemporanea è dominata dal peso di dover fornire un'evidenza, in base al nuovo "gold standard" di larghi studi clinici di popolazione randomizzati e controllati, e non più su fondamenta fisiopatologiche, come in passato.

Il principio di una terapia medica, coerente con la biologia e la fisiopatologia, è stato emarginato e abbandonato. In realtà, una rigorosa ricerca di base, la ricerca applicata in campo clinico e l'accurata osservazione del/la paziente sono strettamente complementari. Ad esse contribuiscono i tre pilastri della pratica medica: la fisiologia, la patologia, la farmacologia.

Tutti gli studi randomizzati e controllati, grandi e piccoli, a breve o a lungo termine, basano le loro conclusioni sull'esito e sulla risposta di un gruppo di soggetti ad una data terapia. In realtà, a quel gruppo appartengono esiti molto diversi. Per tradurre questi concetti statistici in termini comprensibili per la paziente è importante esprimere il rischio in termini assoluti. Per esempio, 7 su 10.000, se si vuol discutere il rischio di eventi cardiovascolari associati alla HT.

In pratica, cosa dovrebbe fare un clinico di fronte alle domande e alle preoccupazioni della sua paziente? Conclude Notelovitz:

1. il medico dovrebbe aggiornarsi continuamente, e informare la sua paziente del razionale scientifico per l'uso dell'HT;
2. la paziente dovrebbe avere un'indicazione valida all'HT;
3. il tipo e la dose di HT dovrebbero essere individualizzati per una data indicazione, in quel dato momento nel tempo;
4. dovrebbe essere prescritta la dose minima efficace, che va rivalutata annualmente e aggiustata a seconda della risposta clinica della donna e ai suoi bisogni;
5. non esiste un'unica preparazione che vada bene a tutte le donne.

In conclusione, quello che importa non è quello che è politicamente corretto, né quello che è biologicamente corretto, ma quello che è giusto per la singola donna. Nella pratica clinica, il medico ha un'unica responsabilità: assicurare la salute e il benessere del/la sua paziente, individualmente. Pertanto, la decisione ultima se fare o meno la terapia ormonale resta condivisa tra la paziente e il suo medico.

Commento *È giusto che sia così, in scienza e coscienza, senza furori né demagogismi. Tenendo in gran conto un'accurata anamnesi familiare e personale, che già ben declina le principali vulnerabilità della donna. Con un esame obiettivo ben fatto e con grande attenzione all'ottimizzazione della qualità della vita, per lo meno sul fronte psicofisico individuale. Un obiettivo di cui tutti parlano ma che pochi perseguono. Perché, diciamo con franchezza, per personalizzare una terapia ormonale, occorre anche più tempo da dedicare alla singola donna. A molti risulta più semplice impiegare dieci secondi per dire "lasci fare alla natura" che non dedicare almeno mezz'ora ad una consulenza ben fatta. L'astensionismo terapeutico ha molte radici: e forse il danno maggiore del WHI è stato l'aver incoraggiato molti medici a nascondersi dietro rischi di fatto minimi per non dedicarsi più ad una molto più coinvolgente e impegnativa personalizzazione della terapia ormonale, quando indicata, per offrire davvero il meglio in termini di salute e qualità di vita.*

Bibliografia

Titolo originale: *The clinical practice impact of the Women's Health Initiative: political vs biological correctness*
(guest editorial)

Da: *Maturitas* 2003 44:3-9

* Reprinted from *Maturitas* with permission from Elsevier Science. Although the translation has done with the permission of Elsevier Science the translation has not been reviewed by Elsevier prior to printing