



Ormoni in menopausa e consenso

Hormone replacement therapy and consensus

Roberto Satolli

Comitato promotore della Conferenza di consenso «Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva»

«La vicenda degli ormoni in menopausa deve suscitare un ripensamento ed essere ricordata a lungo come un ammonimento per la medicina più aggressiva e invadente, che faccia cambiare il modo in cui gli interventi preventivi vengono annunciati, provati, proposti e propagandati»

La vicenda degli ormoni in menopausa può essere studiata come un caso paradigmatico del rapporto tra ricerca epidemiologica e clinica, pratiche assistenziali e meccanismi sociali in senso ampio. A un modello teorico lineare, nel quale il progressivo accumulo di conoscenze si accompagna a una riduzione della variabilità dei comportamenti clinici, si dovrebbe forse sostituire un modello reale circolare, nel quale successive 'evidenze' si contrappongono tra loro, creando oscillazioni delle attitudini e dei comportamenti, sulla base anche di mutevoli rapporti di forza sul teatro sociale.

Il lettore conoscono i precedenti, che sono già stati riassunti su E&P poco dopo la prima pubblicazione dello studio Women's Health Initiative (WHI) nel 2002 (la frase riportata sotto il titolo è tratta da quell'articolo).¹

Dopo quella pietra miliare, sembrava che sui rischi e i benefici della terapia ormonale sostitutiva (TOS) a scopo preventivo in menopausa si fosse raggiunto un livello di conoscenze raramente disponibile in altri ambiti della medicina, tanto da potersi aspettare una permanente drastica riduzione nella disparità delle opinioni e delle prescrizioni.

Il messaggio, lanciato dopo il WHI da istituzioni scientifiche e autorità sanitarie di tutto il mondo, era chiaro: i prodotti a base di estrogeni e progestinici sono indicati solo per i sintomi del climaterio e devono essere usati per il più breve tempo possibile; non si devono assumere per prevenire le malattie di cuore e vasi, o altre condizioni patologiche della terza età.

I moltissimi dati prodotti dal WHI sono stati oggetto di pubblicazioni successive alla prima, che hanno esaminato più in dettaglio il rischio di ictus, quello di fratture, di demenza, di deterioramento cognitivo minore, di tumori mammari, la qualità della vita, il rischio di essere sottoposte a procedure invasive per sospetta neoplasia uterina, e così via. All'inizio, da questi numerosi ulteriori lavori è emerso un profilo di rischio della terapia sostitutiva ancora più scoraggiante di quello iniziale.

Coerentemente con questi messaggi sin da subito l'utilizzo di ormoni in menopausa è diminuito. Dall'estate del 2002 al 2004 il consumo della TOS negli Stati Uniti è crollato da oltre 60 milioni di prescrizioni a poco più di 20 milioni. Anche in Italia c'è stato un calo nell'utilizzo di ormoni in menopausa, ma si par-

tiva comunque da valori molto più bassi: i consumi erano attorno agli 8 milioni di dosi nel 2001 e sono scesi a meno di 4 milioni nel 2006 (dati IMS Health).

Questo brusco cambiamento non è rimasto senza conseguenze, e una volta tanto gli epidemiologi hanno potuto a posteriori 'contare' meno eventi negativi: mese dopo mese negli Stati Uniti si è progressivamente ridotta l'incidenza del tumore al seno.² Il calo, pari a circa 14.000 nuovi casi in meno nel corso del 2003, è continuato sino all'inizio dell'anno successivo, dopo di che si è assestato su un nuovo livello, più basso di quello precedente, come era logico aspettarsi. L'effetto sembra specifico: i tumori che sono diminuiti di più sono proprio quelli nella fascia di età tra i 50 e 70 anni, nella quale era prevalente l'uso della terapia ormonale, e in particolare quelli che possiedono i recettori per gli estrogeni.

Un'altra analisi condotta sui dati della sola California dimostra che in quello Stato il fenomeno è stato ancora più vistoso, forse proprio perché lì il consumo di ormoni era molto diffuso, soprattutto in alcune contee ricche, dove infatti si registrava un tasso di tumori inspiegabilmente alto: dopo che le vendite di prodotti a base di estrogeni si sono ridotte di due terzi, la riduzione di incidenza è stata addirittura superiore al 10% in un anno.

Ma chi pensava che tutto questo fosse acquisito una volta per tutte stava applicando alla realtà il modello sbagliato, tra i due sopra definiti.

Negli ultimi mesi sono state pubblicate analisi secondarie sui dati dello studio WHI, dalle quali emerge un profilo meno preoccupante per quanto riguarda il rischio coronarico (ma non quello vascolare cerebrale) se la terapia ormonale sostitutiva è iniziata entro 10 anni dall'esordio della menopausa o comunque in età più giovane (50-59 anni).³ Queste analisi hanno portato alcuni commentatori a proporre una *timing hypothesis*, cioè l'ipotesi che gli estrogeni aumentino il rischio cardiaco solo tardivamente, mentre potrebbero essere addirittura moderatamente protettivi prima che i danni dell'aterosclerosi si siano instaurati.

In realtà si tratta di elementi di prova che risentono dei ben noti difetti delle analisi multiple su sottogruppi pianificate a posteriori: al massimo vengono considerati utili come elementi per generare ipotesi da sottoporre eventualmente a un vaglio rigoroso. Eppure i dati pubblicati sono stati sufficienti a far comparire sui media internazionali messaggi 'revisionisti' sui possibili benefici degli estrogeni per la protezione del cuore. In Italia più che altrove, la differente e spesso libera interpretazione delle prove scientifiche sta generando un ventaglio di posizioni e di raccomandazioni, espresse da diverse istituzio-

ni o società scientifiche, spesso in disaccordo tra loro e talvolta persino in contrasto con i dati della letteratura.

Anche associazioni di cittadini e pazienti e gruppi organizzati per promuovere la salute femminile hanno prodotto materiale divulgativo, i cui messaggi sono spesso in contraddizione rispetto alle conoscenze disponibili.

E' probabile perciò che la singola donna riceva oggi informazioni contrastanti sui benefici e sui rischi della TOS, sia dalla consultazione del proprio medico di famiglia e dei vari specialisti ospedalieri ed extra ospedalieri, sia dai messaggi divulgativi ad essa dedicati. Ciò può rendere difficile, se non impossibile, il diritto di compiere scelte consapevoli per la propria salute.

Per fare il punto delle prove disponibili riguardo all'uso della TOS, per conoscere i bisogni informativi delle donne e per valutare la qualità dell'informazione rivolta ai medici e alla popolazione femminile, il progetto PartecipaSalute (Istituto Mario Negri, Centro Cochrane Italiano e Agenzia di giornalismo scientifico Zadig) e il Sistema nazionale linee guida dell'Istituto superiore di sanità hanno preso l'iniziativa di promuovere una Conferenza di consenso dal titolo «Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva». Il progetto ha ricevuto il sostegno della Compagnia di San Paolo di Torino.

La Conferenza si svolgerà a Torino il 16-17 maggio 2008, e sarà preceduta dal lavoro preparatorio di gruppi di esperti, che analizzeranno e riassumeranno per la giuria multidisciplinare, da una parte, le prove scientifiche disponibili e, dall'altra, i messaggi giornalistici o d'altra natura diffusi tra il pubblico e i medici negli ultimi anni. Il forte accento sull'informazione di questa *Consensus conference* è un elemento innovativo che dà al punto di vista dei cittadini (e in questo caso delle donne) un peso ancora maggiore rispetto a precedenti esperienze. Il bando di interesse, consultabile sui siti dei due promotori (www.partecipasalute.it e www.pnlg.it) è un invito per tutti coloro che hanno interesse all'argomento a partecipare e dare contributi.

Bibliografia

1. Satolli R. La vicenda della terapia ormonale in menopausa ci insegna che... *Epidemiol Prev* 2002; 5: 221-24.
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-74.
3. Rossouw JE et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.

Epidemiologia e comunicazione: come agire nelle aree a rischio? Epidemiology and communication: how to act in high risk areas?

Tiziana Siciliano

Istituto di fisiologia clinica, Centro nazionale delle ricerche, Roma

Il perché della conferenza

La conferenza «Epidemiologia e comunicazione: tutelare ambiente e salute nelle aree inquinate» organizzata a Roma dall'Istituto di fisiologia clinica del CNR ha visto diverse strutture operanti nelle aree a rischio confrontarsi sulle difficoltà connesse alla comunicazione dei dati epidemiologici alle popolazioni esposte a rischi ambientali.

Fabrizio Bianchi, epidemiologo di IFC-CNR, nel presentare l'iniziativa, ha sottolineato l'importanza di una discussione sulla comunicazione in epidemiologia, in una fase in cui sempre più spesso gli epidemiologi vengono chiamati in causa dai decisori politici e dalle comunità preoccupate per la propria salute. La comunicazione che arriva al pubblico è in genere molto semplificata, va alla ricerca di certezze e privilegia i fatti eclatanti. L'epidemiologia ambientale basa le proprie indagini sui criteri di causalità dettati da Bradford Hill. I criteri di causalità però non sono utilizzati dal pubblico, né dai media, e molto raramente anche dai decisori. Gli studi che vengono resi pubblici sono usati come 'ammonimenti',

sia da parte di chi vuole dimostrare la loro inutilità, sottolineandone i *bias* e i limiti, sia da chi vuole enfatizzare l'esistenza di nessi causali, sottacendo *bias* e limitazioni. Ambedue gli atteggiamenti non fanno i conti con la natura stessa dei risultati di uno studio osservazionale: gli studi epidemiologici forniscono risultati con margini di incertezza, più o meno ampi secondo le condizioni osservazionali, mentre le decisioni circa un nuovo impianto o attività devono essere prese subito, e vengono richiesti risultati 'certi'.

Per affrontare il problema centrale dell'uso della valutazione per la gestione del rischio gli studiosi puntano l'attenzione verso l'adozione del principio di precauzione, ma è importante in questo quadro prepararsi a un dibattito sull'accettabilità del rischio e sul chi deve sostenerlo.

Bianchi ricorda come questo sia un tema quanto mai di attualità nella nostra società, caratterizzata dalla crescita di autonomia e di libertà personali e da un individualismo crescente, in cui nella gestione stessa del sistema sanitario l'accentuazione del ruolo dell'individuo sollecita una mag-

giore attenzione sul scelte mirate a cambiamenti personali (per esempio comportamenti e stili di vita) a sfavore di strategie di interventi preventivi e di medicina comunitaria. Serve certamente una attenta analisi dei fattori di rischio per poter sviluppare una strategia bi-centrata sia sull'ambiente sia sull'individuo, evitando di considerare l'individuo come il solo *locus* del rischio, e il solo responsabile del suo controllo. In un contesto come questo la comunicazione del rischio a livello individuale e collettivo è uno dei punti che necessitano di maggior sviluppo. In epidemiologia ambientale – conclude Bianchi – si ha a che fare con situazioni di solito caratterizzate da rischi bassi o moderati, e occorre usare la massima cautela nell'interpretazione dei risultati, utilizzare disegni di studio adeguati alla complessità dell'ipotesi da testare, divulgare all'opinione pubblica in modo ragionevole e comprensibile, fornire ai decisori informazioni utili a una migliore valutazione dei rischi basata su tutte le evidenze disponibili, comprensive di raccomandazioni sul piano preventivo o precauzionale e sulle conseguenze del fare e anche del non fare.

Comunicare l'incertezza e favorire la partecipazione

La prima parte della conferenza ha affrontato il problema dell'incertezza, che **Silvio Funtowicz**, ricercatore presso il Centro Comune di Ricerca della Commissione Europea di Ispra, afferma non possa essere assunta come argomento per non agire; è necessario di fronte alle sfide e alle complessità delle problematiche ambientali avere competenze adeguate a gestire l'incertezza e garantire la qualità del lavoro e dell'informazione. Le misure cautelari devono essere proporzionali a quello che pensiamo possa essere il danno; se si hanno dei sospetti che ci siano danni all'ambiente e alla salute, si deve agire prima di ottenere la certezza scientifica. Come si può operare legittimamente in una situazione di falsa verità o verità non dimostrata? L'interrogativo introduce il principio di precauzione che andrà a stabilire l'onere della prova, mentre la comunità, la cultura, la storia determinano quale errore evitare. Esaminando il principio di precauzione così come menzionato nell'Agenda 21 approvata a Rio De Janeiro, Funtowicz ne percorre la storia e la collocazione nel pensiero scientifico come punto di partenza per uscire dal chiuso del paradigma della certezza scientifica. La complessità può essere ricondotta a sistema dalla ricerca scientifica, ma l'indeterminatezza non si può ridurre in quanto dipende dal comportamento degli esperti e degli altri soggetti coinvolti nella valutazione e nella gestione dei rischi. Le conoscenze e le capacità della società civile aumentano giorno dopo giorno grazie all'innovazione tecnologica e alla note-

vole diffusione delle informazioni, assieme alla consapevolezza dell'importanza del contributo di ognuno nella presa delle decisioni, mentre a livello dell'Unione Europea si pone il tema di sviluppare una «capacità di governo» che includa tutti i cittadini. Funtowicz propone non tanto una partecipazione formale, ma un coinvolgimento totale, un dialogo aperto, una «comunità estesa di pari», che renda possibile l'inclusione e la discussione finalizzata alla presa di decisioni consapevoli.

Mettere in campo il principio di precauzione

Marco Martuzzi, del Centro ambiente e salute di Roma dell'OMS, illustra il principio di precauzione usando l'esempio della valutazione del rischio delle onde elettromagnetiche, che definisce «un caso di sub-riduzionismo tecnologico». L'OMS ha l'ambizione di fornire un sostegno ai decisori per l'adozione di politiche, in particolare sanitarie, che siano efficaci, giuste, sostenibili e «basate sull'evidenza». Una delle difficoltà concettuali di fondo è che è diffusa la radicata convinzione che esista un ruolo scientifico indipendente e oggettivo, che dovrebbe fornire tutti gli elementi certi per consentire di prendere decisioni. Nel caso descritto, che risale ad alcuni anni fa in Italia, si poneva il problema di spostare un elettrodotto, che passava in una zona densamente abitata. Ebbene, Martuzzi illustra come in questo caso, il gruppo di esperti costituito *ad hoc* esaminò le evidenze e i costi delle misure di prevenzione, facendo un *risk assessment* e conseguenti raccomandazioni che erano però fortemente 'di parte', e scontavano alcuni problemi di approccio scientifico, di logica e di comunicazione. L'elemento interessante è che comunque la decisione presa dalle autorità pubbliche, di interrare l'elettrodotto, non seguì le indicazioni degli esperti, e venne da loro tacciata di essere antiscientifica e di aver tenuto conto in maniera eccessiva del rischio percepito, facendo capire come l'invocato principio di precauzione venisse usato in modo antiscientifico.

Ma sono molti gli elementi che vanno approfonditi e i nodi delle scelte effettuate che vanno conosciuti ed esplicitati, per consentire scelte informate, e soprattutto misurare il peso dell'incertezza e delle sue conseguenze: secondo Martuzzi vanno combinate le diverse 'agende', quella della ricerca e quella di chi deve prendere le decisioni, con meccanismi efficaci di coinvolgimento del pubblico. Per rispondere alla domanda di quali sono le azioni più efficaci per proteggere e migliorare lo stato di salute, bisogna rispondere ponendo le domande giuste, considerando il con-

testo in modo realistico, chiarendo i termini della questione in gioco, promuovendo un approccio scientifico come criterio di fondo, usando al meglio gli strumenti disponibili.

Le registrazioni integrali della conferenza
e le presentazioni dei relatori sono disponibili in rete
a questo indirizzo
<http://smd.src.cnr.it/IFC/070515/index.html>

Un'opportunità da non perdere

Nella seconda parte della sessione **Liliana Cori** ha delineato il percorso dell'epidemiologo ambientale che definisce l'ipotesi, connette ambiente e malattia, costruisce l'oggetto d'indagine, compie valutazioni, interagendo con altre discipline scientifiche: tutti elementi che sollecitano o richiedono attività di comunicazione. La comunicazione in contesti complessi come le aree ad alto rischio ambientale fornisce un'opportunità aggiuntiva allo studioso per comprendere gli elementi utili e scegliere il taglio di ricerca più opportuno, e nello stesso tempo può migliorare la comprensibilità dei risultati. Ciò che succede nella pratica è che gli studiosi, o i decisori politici si pongono il problema di comunicare solo in coda alle attività che svolgono, come se fosse una scomoda appendice. E poiché, come ben ha spiegato nel corso della giornata Bruna De Marchi, la comunicazione avviene comunque, questo è uno dei motivi per cui ci sono spesso gravi problemi di comprensione, le ricerche vengono 'male interpretate', sia dai media che da chi vuole minimizzare o amplificare i problemi esistenti.

Comunicare è una necessità: esperienze sul campo

La necessità di un'attività di comunicazione sul rischio per gestire l'emergenza e per fornire le informazioni sulle misure adottate è stata bene esemplificata da **Ettore Brunelli**, assessore all'Ambiente del Comune di Brescia. L'assessore ha descritto la situazione della sua città, che deve affrontare le criticità ambientali della presenza dell'industria chimica Caffaro, delle acciaierie e di un inceneritore. In seguito alla caratterizzazione del sito industriale, è emerso che vaste aree residenziali intorno alla Caffaro risultavano contaminate in modo rilevante da PCB, diossina, mercurio e arsenico. Il Comune ha emesso un'ordinanza che vietava l'allevamento, il pascolo e il consumo degli alimenti coltivati; ciò ha evidenziato la difficoltà nel fornire informazioni e spiegazioni alla popolazione preoccupata. Per una comunicazione più fluente e più semplice era necessario capire: quali e quanti inquinanti si avevano di fronte, lo stato dell'acqua potabile dei pozzi, le vie di uscita dell'inquinamento dall'area industriale, la possibile compromissione della salute della popolazione e gli interventi di emergenza da attuare. Il Comune ha avviato un approfondimento della conoscenza della realtà locale e si è verificato un miglioramento del dialogo fra le parti.

Come includere la comunità negli studi epidemiologici? Come coinvolgere la cittadina passiva? Questi gli interrogativi posti e affrontati nell'ambito della conferenza. Riaffiorano alla mente gli anni Sessanta-Ottanta e i protagonisti delle battaglie per la difesa della salute nelle fabbriche: quegli anni rappresentarono un periodo di grandi cam-

biamenti e hanno posto domande e temi che ancora oggi ritroviamo, ed esperienze di partecipazione che possono essere valorizzate. **Bruna De Marchi**, dell'Istituto di sociologia internazionale di Gorizia, sostiene che la comunità è una risorsa che deve essere informata, consultata, coinvolta e che richiede onestà, sincerità, competenza e disponibilità al dialogo. Bisogna considerare le conoscenze laiche derivate da tradizioni popolari ed esperienze di vita. Se esiste la volontà di comunicare, comprendere e condividere, le conoscenze non esperte possono affiancare e arricchire quella scientifica. La necessità di coinvolgimento della popolazione nello studio ambientale è sostenuta anche da **Maria Luisa Clementi**, direttore di *Epidemiologia & Prevenzione*, che descrive la situazione del comune di Sarroch, in Sardegna, circondato da un insieme di impianti industriali. Nel gennaio dello scorso anno l'amministrazione comunale, dopo la pubblicazione del Rapporto sulle aree a rischio commissionato dalla Regione Sardegna, ha commissionato agli epidemiologi un approfondimento sul proprio territorio. Si è creato in questo caso un canale per permettere alla comunità di parlare con i ricercatori e con l'amministrazione, e si è confermata l'importanza di: non comunicare i dati disponibili quando tutto si è concluso, trasmettere informazioni in modo chiaro e comprensibile, coinvolgere la popolazione e ascoltare i suoi bisogni.

Il contributo di **Stefania Tonin**, dell'Università IUAV di Venezia, alla conferenza verte sulla valutazione economica nella gestione del rischio: tutti i giorni corriamo dei rischi e operiamo delle scelte, e bisogna utilizzare le risorse nel miglior modo possibile per promuovere salute e sicurezza. Il procedimento proposto prevede la stima dell'entità del rischio, la considerazione di tutti gli effetti della sua riduzione e delle alternative per raggiungere i risultati, l'adozione di un approccio che bilanci costi e benefici dei piani di regolazione del rischio. Il fine dell'analisi costi-benefici per le bonifiche è quello di dare risalto ad ogni effetto positivo da contrapporre alle ingenti spese necessarie, considerando la scarsità delle risorse pubbliche a disposizione. Il questionario basato su tale analisi, che ha misurato la disponibilità a pagare dei cittadini, permette ai decisori di orientare le risorse e perseguire il massimo beneficio alla società.

Continuare a dibattere e moltiplicare le esperienze

Nel corso della conferenza si sono sollevati nuovi interrogativi; si sono avanzate soluzioni e proposte; si sono conosciuti diversi saperi per approfondire la discussione su ambiente e salute. Il contributo dell'Istituto di fisiologia clinica del CNR sarà di tenere aperto il dibattito e di moltiplicare le esperienze di comunicazione a sostegno delle indagini di epidemiologia ambientale.