

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

Conferenza di consenso

Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?

COMITATO PROMOTORE

Progetto PartecipaSalute

Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Roberto Satolli, Agenzia di Giornalismo Scientifico Zadig, Milano

Alessandro Liberati, Centro Cochrane Italiano, Milano; Università di Modena e Reggio Emilia

Sistema Nazionale Linee Guida

Alfonso Mele, Epidemiologia Clinica e Linee Guida-CNESPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Serena Donati, Salute della donna e dell'età evolutiva-CNESPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Alberto Donzelli

Direttore Servizio di Educazione Sanitaria, ASL Città di Milano, Milano

Maria Font

Dirigente Dipartimento Farmaceutico ULSS 20, Verona

Brunello Gorini

Segretario Provinciale Federazione Italiana Medici di Famiglia (FIMMG), Treviso

Luisa Ronchi

Movimento Consumatori Milano, Servizio di Educazione Sanitaria, ASL Città di Milano, Milano

Carlo Schweiger

Cardiologo, Milano

Ludovica Tagliabue

Altroconsumo Associazione, Milano

Paolo Zola

Cattedra di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di discipline Ginecologiche e Ostetriche, Università degli Studi, Torino

CENTRO DI COORDINAMENTO

Paola Mosconi, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Cinzia Colombo, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Gianna Costa, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Il presente progetto ha ricevuto il sostegno della Compagnia di San Paolo di Torino

Milano, settembre 2007

Background e rationale

Negli ultimi anni la pubblicazione e l'analisi dei risultati di grandi trial clinici internazionali sulla terapia ormonale sostitutiva (TOS) ha generato in Italia un ventaglio di posizioni e di raccomandazioni, espresse da diverse istituzioni o società scientifiche, spesso in disaccordo tra loro e talvolta in contrasto con i dati della letteratura.

Anche associazioni di cittadini/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 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 soprattutto alla popolazione femminile, il progetto PartecipaSalute e il Sistema nazionale linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità stanno promuovendo una Conferenza di consenso dal titolo "Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?".

La gestione delle controversie e le conferenze di consenso

Controversie e variabilità nella pratica clinica, pur essendo costanti sul piano storico e geografico, sono universalmente considerate dannose per la credibilità della medicina e di chi la esercita. I medici hanno sempre cercato modi opportuni per gestire le controversie al letto del malato, sui giornali scientifici, nelle aule universitarie, nelle sale congressuali. Negli ultimi cinquant'anni il processo attraverso cui si evolve il consenso medico sulle questioni controverse si è però notevolmente complicato e arricchito, soprattutto grazie alla nascita e alla diffusione della sperimentazione clinica.

Sino a che le divergenze erano fondate soprattutto su opinioni, sostenute da esperienza e acume clinico, il consenso si fondava su un criterio gerarchico ("il maestro ha sempre ragione"), mentre la divergenza prendeva la forma di una dialettica tra scuole di pensiero. Negli ultimi decenni, lo sviluppo della sperimentazione clinica mette in crisi quel modello, sostituendo la forza delle prove a quella delle opinioni. Non conta più chi sostiene qualcosa, ma in base a quali elementi lo afferma: lo studente può sfidare il professore (almeno in teoria) e all'ideologia delle scuole si sostituisce l'empirismo dei dati sperimentali. I quali a loro volta sono sempre provvisori e rivedibili, via via che nuove prove sperimentali si aggiungono: per fare fronte al compito di un'integrazione e revisione permanente dei dati si sono sviluppati strumenti come le metanalisi e le revisioni sistematiche e istituzioni come la collaborazione Cochrane e i giornali di pubblicazione secondaria. I dati empirici inoltre sono sempre parziali e spesso non univoci rispetto alle decisioni cliniche che dovrebbero indirizzare. Nel tentativo di raggiungere la massima uniformità di orientamento, quindi, si sono messi a punto altri strumenti, come le linee guida e le conferenze di consenso¹.

Il metodo delle conferenze di consenso, inizialmente messo a punto dai National Institutes of Health (NIH) statunitense e successivamente ripreso e utilizzato con modifiche e aggiustamenti sia da agenzie di *technology assessment* di vari paesi sia da società scientifiche e singoli gruppi professionali, consiste nella stesura di raccomandazioni da parte di una giuria al termine di una presentazione e consultazione di esperti che sintetizzano le conoscenze scientifiche su un dato argomento^{2,3}. La giuria, composta da specialisti e non specialisti (solitamente coordinata da un presidente non esperto del settore) ascolta le relazioni di esperti su domande o aspetti controversi della malattia o della procedura in questione. I risultati prodotti da gruppi di lavoro definiti dal comitato promotore, quali l'analisi critica della letteratura assieme ad altri aspetti come la informazione disponibile o l'opinione di gruppi target, permette alla giuria un confronto tra prove disponibili e pareri o relazioni degli esperti. La presentazione di questi risultati si svolge pubblicamente alla presenza di esperti, di rappresentanti di cittadini e/o pazienti e della comunità scientifica per consentire un dibattito pubblico. Al termine la giuria si riunisce e, a porte chiuse,

definisce le risposte sui quesiti principali per una presentazione pubblica.

I limiti principali di questo approccio sono:

- la limitatezza del numero dei quesiti affrontabili;
- la mancanza, spesso, di una revisione sistematica delle prove disponibili;
- il peso dato al parere degli esperti;
- il tempo generalmente limitato per la redazione di raccomandazioni da parte della giuria.

A questi limiti, che sono stati ampiamente e ripetutamente analizzati nella letteratura specializzata, si è tentato di porre rimedio negli ultimi anni strutturando in modo più rigoroso sia la scelta dei temi, sia le modalità di preparazione della Conferenza di consenso. Pur non esistendo una rassegna aggiornata dei diversi metodi utilizzati a livello internazionale⁴, oggi nella programmazione delle conferenze di consenso si dà più spazio al lavoro preliminare e si commissionano documenti preparatori, talvolta anche nel formato di revisioni sistematiche di letteratura. Inoltre, a Conferenza di consenso conclusa, si lascia più tempo per ricevere commenti da parte di tutte le parti interessate alle deliberazioni della giuria.

In Italia, sebbene il modello prevalente di Conferenza di consenso sia ancora quello un po' veloce e implicito quanto a regole di organizzazione e realizzazione, vi sono stati alcuni esempi di iniziative organizzate secondo regole e metodi codificati, come per esempio le conferenze di consenso del Consiglio nazionale delle ricerche sul "Follow up nel tumore alla mammella"⁵ oppure la recente Conferenza di consenso sulla "Riabilitazione del traumatizzato cranico"⁶, come pure la Conferenza di consenso dell'Istituto Superiore di Sanità sulla "Gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo"⁷.

Temi della Conferenza di consenso

Per la realizzazione della Conferenza di consenso sulla TOS sono stati identificati dal Comitato Promotore alcuni temi/domande di interesse da discutere e quindi da sottoporre ai Gruppi di lavoro e alla Giuria.

- Vantaggi prodotti dalla TOS su: sintomi del climaterio, qualità della vita, soddisfazione sessuale, umore, altre misure di benessere fisico e psichico
 - Svantaggi prodotti dalla TOS su: tumori femminili, infarti, ictus, trombosi ed embolie, incontinenza urinaria, memoria e capacità mentali
 - La TOS come possibile forma di prevenzione di malattie tipiche della terza età
 - Come individuare le donne a cui consigliare la TOS
 - Come stabilire la durata della terapia e la sua interruzione
 - Come decidere quando agli estrogeni deve essere associato il progestinico e in quali casi
 - Sicurezza dei cerotti o dei nuovi prodotti rispetto alle vecchie formulazioni
 - Individuare e discutere quali farmaci o rimedi di diversa natura si possono consigliare in alternativa alla TOS
 - Individuare e discutere quali sono i temi per cui vi è maggior rischio di variabilità e di incoerenza dell'informazione fornita alle donne sulla TOS
 - Individuare e discutere quali provvedimenti possono essere consigliati per ridurre variabilità e incoerenza
 - Individuare e discutere quali aree di incertezza meritano un approfondimento con future ricerche
- Inoltre, la Conferenza di consenso sulla TOS potrà dare spunti per costruire un modello di informazione per il pubblico sull'uso appropriato dei farmaci.

Le domande a cui la Giuria dovrà rispondere

La Giuria, sulla base del materiale prodotto dai gruppi di lavoro e della discussione svolta durante la Conferenza di consenso, dovrà elaborare un documento conclusivo per rispondere alle seguenti domande:

- Per quali scopi si può consigliare la TOS, a quali donne, per quanto tempo?
- Quali aspetti della menopausa possono essere divulgati come problemi di salute?

- Su quali alternative, soprattutto non farmacologiche, è utile maggior informazione:
 - per i sintomi
 - per la prevenzione cardiovascolare
 - per la prevenzione delle fratture
 - per la prevenzione di tumori
- Per quali quesiti è utile maggiore ricerca?
- Quali bisogni informativi hanno le donne?
- Come si può interpretare criticamente l'informazione su questo tema? Quali rischi comporta una cattiva informazione rivolta al pubblico e ai medici? Come evitarli?

Iter della Conferenza di consenso

Di seguito sono riportate le tappe della Conferenza di consenso il cui Centro di coordinamento ha sede presso l'Istituto Mario Negri.

- Il Comitato Promotore (CP) promuove la Conferenza di consenso (CC) e ha responsabilità di ideazione, programmazione e organizzazione; propone i temi delle domande della CC e identifica i gruppi di lavoro che vengono discussi con il Comitato Tecnico-Scientifico. Svolge inoltre il supporto metodologico ai gruppi di lavoro.
- La Giuria è multidisciplinare ed è nominata dal CP in accordo con il Comitato Tecnico-Scientifico. Il Presidente della giuria, in accordo alla metodologia della CC, è un non esperto del settore. Ogni componente deve dichiarare il proprio potenziale conflitto di interessi come da allegato 1. Compiti della Giuria sono:
 - redigere un regolamento di discussione, nel quale siano definite a priori la metodologia e le procedure che la Giuria applicherà al proprio interno, compresa la composizione del Comitato di Scrittura
 - leggere e valutare i documenti prodotti dai gruppi di lavoro e consegnati un mese prima della celebrazione della CC
 - assistere alla discussione pubblica di tali documenti al momento della celebrazione della CC
 - discutere e scrivere la bozza del documento di consenso da presentare alla fine della riunione di celebrazione della CC
 - stilare, entro quaranta giorni dalla conclusione della CC, il documento finale da pubblicare.
- Per raccogliere i dati da presentare alla Giuria, il CP costituirà due gruppi di lavoro – uno clinico, l'altro sull'informazione – e condurrà un'indagine *ad hoc* su conoscenze, attitudini e pratiche della popolazione femminile. Di seguito i gruppi di lavoro con i rispettivi obiettivi e componenti, e una breve descrizione dell'indagine.

GRUPPO DI LAVORO CLINICO

Questo gruppo di lavoro dovrà fornire il quadro delle prove disponibili a proposito di:

1. *Quali sono gli effetti sintomatici della TOS su:*
 - disturbi del climaterio
 - qualità della vita
 - soddisfazione sessuale
 - tono dell'umore
2. *Quali sono gli effetti preventivi della TOS su:*
 - accidenti cardiovascolari
 - demenza
 - incontinenza urinaria
 - fratture delle ossa
 - tumore dell'intestino
3. *Quali sono i rischi/svantaggi della TOS su:*
 - tumore del seno, tumore del corpo dell'utero
 - cardiovascolare

4. *Per quali donne è consigliabile la TOS, quando e per quanto tempo*
5. *Vi sono differenze di efficacia e sicurezza per le diverse associazioni di ormoni, le formulazioni e le vie di somministrazione?*
6. *Quali trattamenti alternativi alla TOS (farmacologici e non) sono disponibili a fini:
sintomatici
preventivi*
7. *Quali aree di incertezza meritano approfondimenti di ricerca.*
8. *Se e come i conflitti di interesse hanno influenzato i risultati degli studi: analisi degli studi pubblicati negli ultimi cinque anni con valutazione della presenza della dichiarazione dei conflitti di interesse e della eventuale correlazione tra conflitti di interesse e conclusioni degli studi.*

GRUPPO DI LAVORO INFORMAZIONE

Questo gruppo di lavoro si strutturerà in due sezioni che dovranno fare una revisione narrativa delle informazioni relative a:

1. menopausa: in cosa consiste? come si manifesta? è una malattia?
2. terapia ormonale sostitutiva: che cosa è? per quali scopi è stata proposta (sintomatici e preventivi)? vantaggi e svantaggi/rischi e benefici (informazione prima e dopo studio WHI)
3. risultati dello studio WHI (dall'estate 2002): quali vantaggi e svantaggi produce la TOS in campo preventivo? quando la si può usare e per quanto tempo?
4. studi e analisi successive: a quali tipi di donne e a quali tipi di TOS si applicano i risultati del WHI? quali alternative (farmaci e altro) sono disponibili per gli scopi sintomatici e preventivi? quale ricerca è ancora necessaria per rispondere alle domande? quali conflitti di interesse emergono nelle fonti di informazione?

Sezione Cittadini, composto anche da rappresentanti dell'associazionismo, che condurrà una revisione narrativa delle informazioni fornite al pubblico femminile tramite opuscoli e note informative, compresi siti internet dedicati, prodotti da associazioni di volontariato, istituti di ricerca, aziende farmaceutiche o parafarmaceutiche, ecc.

Sezione Media, composto da giornalisti, che dovrà produrre una revisione narrativa delle informazioni fornite da un campione selezionato di testate divulgative e medico-specialistiche dirette alla popolazione e ai medici/operatori sanitari. L'analisi riguarderà le informazioni diffuse, prima e dopo l'estate del 2002 e reperite negli archivi storici delle riviste selezionate.

INDAGINE AD HOC SU CONOSCENZE, ATTITUDINI E PRATICHE

L'indagine su un campione rappresentativo di donne (età 45-60 anni) sarà condotta tramite una intervista vis-à-vis su conoscenze, attitudini-preferenze e pratiche rispetto alla menopausa e alla terapia ormonale sostitutiva. L'indagine sarà svolta in diverse ASL del territorio nazionale grazie alla collaborazione degli operatori dei consultori familiari. Vedi dettaglio sul protocollo di lavoro a pagina 7.

- Il CP diffonde, tramite siti e altri strumenti (ad esempio lettera di invito *ad hoc*), un Bando di interesse - rivolto a società scientifiche, associazioni sanitario-scientifiche, associazioni di cittadini & pazienti, istituzioni del Servizio sanitario ai livelli nazionale e regionali, aziende farmaceutiche eccetera – invitando tutti gli aventi causa a manifestare il proprio interesse per l'iniziativa, a produrre documentazione per i gruppi di lavoro, nonché a proporre la propria partecipazione alle giornate di celebrazione della CC (incontro e discussione pubblica). I gruppi di lavoro saranno disponibili per una audizione di coloro che risponderanno al Bando di interesse. Celebrazione della CC: il CP organizzerà due giornate di incontro e discussione pubblica nel corso delle quali verranno presentati e discussi i documenti dei gruppi di lavoro e dell'indagine nonché dato spazio alla pubblica discussione.
- Al termine della CC quando sarà disponibile il documento di consenso finale, sarà attivata un'intensa campagna di divulgazione dei risultati che coprirà sia la stampa medica specialistica con diffusione in lingua inglese, sia la stampa divulgativa italiana specialistica e laica.

Tempistica e operatività

Fase di preparazione: il CP attraverso riunioni e audio conferenze e il coinvolgimento del Comitato Tecnico-Scientifico mette a punto il protocollo del progetto e ne studia la fattibilità, valutando altresì possibili altri sostenitori. Il progetto si articolerà con la tempistica sotto riportata.

Mesi Aprile-Maggio-Giugno 07

Riunioni, audio conferenze di preparazione tra CP e CTS

Messa a punto del Bando di Interesse (CP)

Creazione sul sito www.partecipasalute.it, www.pnlg.it e www.epicentro.iss.it/default.asp di una directory di presentazione e aggiornamento del progetto (CP)

Mese Giugno 07

Riunione con CP e CTS

Nomina della Giuria (CP)

Mesi Luglio 07

Identificazione delle domande, creazione dei gruppi di lavoro (CP, CTS, Giuria)

Mesi Settembre 07-Gennaio 08

Lavoro nei gruppi, raccolta e analisi dati (GL)

Discussione regolamento di lavoro/valutazione (Giuria)

Mese Marzo 08

Consegna dei documenti alla giuria (via posta)

TORINO 16-17 maggio 2008

Celebrazione della Conferenza di consenso attraverso un convegno di due giorni, sede Torino.

Presentazione risultati preliminari della giuria in una conferenza stampa

Mese Luglio 08

Definizione del documento finale della CC (Giuria)

Definizione strategia di pubblicazione e disseminazione delle raccomandazioni (CP, Giuria, GL)

Attività post Conferenza di consenso

Programma per la diffusione e promozione delle raccomandazione della CC

Si prevedono due differenti modalità di diffusione dei risultati:

A. con coinvolgimento di gruppi di giornalisti fin dall'avvio dei lavori della CC, conferenza stampa di presentazione dei risultati della CC, diffusione sulla stampa, pubblicazioni su siti internet, pubblicazione a livello scientifico, coinvolgimento delle associazioni di donne.

B. attraverso la preparazione di materiale informativo sull'uso della terapia ormonale sostitutiva da distribuire in accordo a specifici contatti con ASL o altri interlocutori: in generale alla popolazione femminile, a tutte le donne in età 45-60 anni che si sottopongono a pap-test, mammografia o colonscopia nell'ambito delle attività di screening organizzato, nelle farmacie, nei servizi territoriali, nei punti nascita, nelle scuole ecc.

Programmi di monitoraggio dell'impatto della CC

In considerazione dei tempi di svolgimento del progetto, del budget disponibile, delle difficoltà registrate in letteratura per misurare l'effetto prima-dopo in tempi brevi dei risultati ottenuti da una CC e delle difficoltà di fare interventi di formazione sulla popolazione misurabili in termini di variazioni delle prescrizioni, il Comitato Promotore propone che la valutazione dell'impatto sia misurata attraverso l'informazione che si rende disponibile per il pubblico.

Si propone pertanto un'analisi dell'impatto sui mezzi di informazione: saranno valutati tutti gli articoli pubblicati dopo CC sulla stampa per il pubblico in generale (quotidiani, giornali di salute, giornali femminili in accordo elenco Eco della Stampa) e su una selezione della stampa medico-divulgativa.

Il CP valuterà inoltre la fattibilità di organizzare nelle ASL partecipanti alla indagine CAP un programma di promozione *ad hoc* con una seconda indagine volta a rilevare l'impatto dell'intervento.

Protocollo dell'indagine su conoscenze, attitudini, pratiche

L'obiettivo consiste nel rilevare conoscenze, atteggiamenti e comportamenti sulla menopausa intervistando donne di età compresa tra 45 e 60 anni. L'indagine sarà coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Comitato promotore. Lo studio, di tipo trasversale, riguarda campioni probabilistici di donne di età compresa tra 45 e 60 anni residenti in 5 ASL di 5 regioni distribuite sull'intero territorio nazionale. Le ASL non sono state selezionate con metodi di campionamento, ma si basano sulla loro adesione volontaria al progetto di ricerca. Il campione non si può pertanto considerare rappresentativo dell'intera realtà nazionale. Al fine di poter raggiungere una precisione sufficiente delle stime (precisione del 7% su prevalenze del 50%) è stato previsto un campione di circa 200 soggetti per ASL che permetterà ad ogni referente di ricavare dalla ricerca un quadro rappresentativo della propria realtà locale. Le ASL potenzialmente interessate a partecipare al progetto sono: ASL 4 Enna (Sicilia); ASL 5 Collegno - Torino (Piemonte); ASL (Marche); ASL RMH (Lazio); ASL Pescara (Abruzzo).

La selezione del campione verrà effettuata con estrazione sistematica a partire dalle liste anagrafiche di popolazione o, in caso di indisponibilità delle stesse, dalle liste delle assistite. Le interviste verranno effettuate al domicilio delle donne campionate da parte del personale dei consultori familiari (ostetriche, assistenti sanitarie, assistenti sociali) delle ASL aderenti all'indagine. Le intervistatrici seguiranno un corso di formazione sulla metodologia delle indagini campionarie con particolare riferimento alle visite domiciliari e alla somministrazione dei questionari, alla menopausa e alla TOS. Il questionario coprirà gli aspetti di conoscenza, atteggiamento e comportamento relativi alla menopausa e alla TOS. Le domande saranno chiuse e pre-codificate e il tempo medio di somministrazione sarà di circa 20 minuti. La raccolta dei dati inizierà ad ottobre 2007 e richiederà circa 4 mesi, tutti i questionari verranno quindi inviati all'Istituto Superiore di Sanità dove si procederà alla codifica, all'inserimento dei dati su supporto magnetico e ai normali controlli di qualità prima di procedere all'analisi dei dati.

REFERENZE

- ¹Istituto Superiore di Sanità. Manuale Metodologico – Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Programma Nazionale Linee Guida 2002: 18-9.
- ²Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *American Journal of Public Health* 1984; 74: 979-83.
- ³Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Les Conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris: ANDEM, 1990.
- ⁴Wortman PM, Smyth JM, Langenbrunner JC, Yeaton WH. Consensus among experts and research synthesis. A comparison of methods. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14: 09-22.
- ⁵Consensus Conference on "Follow-up of Breast Cancer Patients". *Ann Oncol* 1995; 6 Suppl 2: 69-70.
- ⁶Consensus Conference. Modalità di trattamento riabilitativo del traumatizzato-cranio-encefalico in fase acuta, criteri di trasferibilità in strutture riabilitative e indicazioni a percorsi appropriati. *Giornale Italiano Medicina Riabilitativa* 2001; 15(1) special issue.
- ⁷Consensus Conference. *Malattie infettive*. Gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-29 ottobre 1999. Disponibile sul sito: <http://www.pnig.it/LG/003cons/2000cons.htm> Visitato il 9 luglio 2007.