

Terapia ormonale sostitutiva

Prof. Domenico de Aloysio

Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età

Università di Bologna

PROLOGO

Il 31 Maggio 2002, il DSMB (Data and Safety Monitoring Board) responsabile dello studio WHI (Women's Health Initiative) ha richiesto la prematura sospensione della sperimentazione per il gruppo di donne randomizzate a ricevere estrogeni coniugati equini (0.625 mg/die) associati a medrossiprogesterone acetato (2.5 mg/die) o placebo, sulla base dell'analisi dei dati raccolti a tutto il 30 Aprile 2002 - dopo una media di 5,2 anni di follow-up (rispetto a 8,5 anni previsti) - che indicava un bilancio rischi/benefici complessivamente sfavorevole. Non sono invece emersi dati negativi a carico del gruppo di donne isterectomizzata trattate con soli estrogeni (estrogeni coniugati equini, 0.625 mg/die) e pertanto questo braccio di studio è tuttora in corso.

L'acquisizione di dati statisticamente validati in merito agli effetti preventivi dell'HRT sulle principali malattie croniche dell'invecchiamento femminile crea uno spartiacque oltre il quale andrà ridiscusso l'intero rationale d'uso dell'HRT.

I principali risultati sono stati pubblicati in letteratura il 17 luglio 2002 su JAMA [JAMA 2002; 288:321-333] e hanno ricevuto ampia diffusione per mezzo dei mass media a livello internazionale.

STATO DELL'ARTE PRE-WHI

La carenza estrogenica postmenopausale può determinare un effetto negativo sulla quantità e sulla qualità della vita, in quanto favorisce l'insorgenza di patologie che originano da modificazioni involutive legate all'evento menopausico, e la cui importanza giustifica il grande interesse verso questa fase della vita della donna che si è manifestato nel nostro Paese, da parte della classe medica e soprattutto delle donne. Recettori per gli steroidi sessuali sono stati individuati in molti organi e tessuti, e ciò fornisce un supporto biologico alla constatazione che le conseguenze della menopausa non coinvolgono solo gli organi genitali, ma implicano una modificazione nelle funzioni di molti altri distretti dell'organismo della donna.

Pertanto, nell'era pre-WHI la terapia ormonale sostitutiva in postmenopausa (HRT) non ha solo il significato di alleviare i disturbi soggettivi nel breve termine, ma si propone come strumento di prevenzione primaria.

Vi è generale accordo sul fatto che la HRT dovrebbe essere instaurata il più presto possibile dopo il declino della funzione endocrina ovarica, in quanto molti effetti dannosi della carenza estrogenica procedono più rapidamente durante i primi anni di postmenopausa. La HRT dovrebbe essere proseguita per lunghi periodi di tempo per ottenere, oltre alla remissione della sintomatologia climaterica, anche una buona efficacia sugli effetti a lungo termine della carenza estrogenica: a questo proposito, il lungo termine d'uso è stato messo in discussione in relazione al rischio d'insorgenza del carcinoma mammario che sembra aumentare in funzione del tempo di assunzione.

Il principale motivo di ricorso alla HRT è costituito dalla sindrome climaterica: la terapia estrogenica rimane la terapia più efficace per i disturbi vasomotori, come dimostrato da studi ormai classici; l'associazione progestinica, necessaria nelle donne non isterectomizzate, potrebbe avere di per sé un buon effetto terapeutico sulla vampata di calore. Meno evidente è l'effetto della HRT sui sintomi età - menopausa dipendenti; peraltro in letteratura è segnalata una buona efficacia soprattutto su palpitazioni e insonnia, nonché sul binomio ansia/depressione.

E' ormai ampiamente dimostrato che la carenza estrogenica si accompagna ad uno squilibrio nel continuo processo di rimodellamento osseo con prevalenza del riassorbimento osteoclastico sull'apposizione osteoblastica. Molti fattori possono essere responsabili dell'osteoporosi, ma la menopausa è di gran lunga il più frequente: dopo la menopausa infatti si assiste ad una accelerazione nel decremento della massa ossea trabecolare, che può arrivare fino al 5% all'anno, e nei primi 5 anni dalla menopausa si verifica un decremento minimo del 10%. La HRT è in grado di prevenire questo decremento mediante un effetto favorente della neoformazione ossea associato ad un effetto di freno al riassorbimento.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei Paesi occidentali, essendo responsabili di oltre il 50% della mortalità nelle donne di oltre 50 anni; inoltre ictus e infarto sono tra le più frequenti cause di morbilità e invalidità. Gli studi epidemiologici mostrano che la terapia estrogenica in postmenopausa riduce di circa il 50% il rischio cardiovascolare. Dopo la pubblicazione dei risultati dello studio HERS viene sconsigliato l'impiego della HRT ai soli fini della prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare.

Grande attenzione è stata posta alla valutazione del rischio oncologico in corso di assunzione di HRT: per quanto riguarda il rischio oncogeno endometriale, vi è consenso unanime che l'associazione di un progestinico per almeno 12 giorni al mese non incrementi il rischio d'insorgenza del carcinoma endometriale. Vi è accordo nel ritenere che l'impiego della HRT a

breve termine non incrementi il rischio d'insorgenza del carcinoma mammario, mentre il lungo termine di assunzione sembra conferire un modesto aumento del rischio paragonabile a quello che si verifica per ogni anno di prolungamento della stimolazione ovarica in donne che non hanno mai assunto HRT. Nonostante numerosi studi epidemiologici in merito al rischio d'insorgenza del carcinoma ovario, la correlazione con l'assunzione dell' HRT è tuttora controversa.

STATO DELL'ARTE POST-WHI

I risultati dello studio WHI sono particolarmente importanti poiché ottenuti da un trial metodologicamente rispondente al gold-standard (prospettico, randomizzato, doppio cieco) in merito agli effetti della terapia ormonale sostitutiva in postmenopausa. Il regime terapeutico prescelto per questo studio (ECE 0.625 mg/die + MAP 2.5 mg/die) è di fatto quello maggiormente in uso negli Stati Uniti ove è stata condotta la sperimentazione.

Globalmente, i risultati dello studio, dopo 5,2 anni di follow-up, hanno evidenziato che i rischi nell'assunzione di questa associazione eccedono i benefici attesi. In particolare l'eccesso assoluto di eventi avversi nelle donne sottoposte a questo trattamento, rispetto a quelle sottoposte a placebo risulta, ogni 10.000 donne/anno, di: 7 casi in più di patologia coronarica, 8 di ictus, 8 di embolia polmonare, 8 di carcinoma mammario invasivo. Di contro, la riduzione del numero assoluto di eventi ogni 10.000 donne/anno nelle donne trattate con HRT rispetto a quelle trattate con placebo è di 6 casi in meno di carcinoma del colon-retto e 5 di fratture dell'anca.

Sulla base di questi dati, gli Autori concludono che questo regime terapeutico non è idoneo ai fini di una strategia di prevenzione primaria di massa delle malattie croniche nella donna, e ne sconsigliano in particolare il suo impiego nell'ambito della prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare.

Nonostante il prezioso contributo dei dati dello studio, in larga parte confermativo della letteratura precedente, rimangono esclusi dall'analisi numerosi interrogativi, in particolare in merito ad altre formulazioni, per quanto riguarda la componente estrogenica e soprattutto quella progestinica, ad altri dosaggi e vie di somministrazione e verosimilmente ad alcune caratteristiche della popolazione studiata (soprattutto per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari dell'HRT).