

Terapia Ormonale Sostitutiva: Criteri di inclusione e di esclusione

Serra G.B. e S. Ricci – Ospedale Cristo Re – Roma

Congresso Nazionale A.G.E.O. Firenze, 20-21 Novembre 2003

Le pubblicazioni scientifiche più recenti, derivate dalla conduzione di trial clinici randomizzati controllati con placebo, sui benefici e i rischi relativi all'uso della terapia ormonale sostitutiva (*Hormone Replacement Therapy* = HRT), hanno fornito risultati non sempre concordanti con quanto era emerso precedentemente dagli studi osservazionali.

Proviamo a sintetizzare come negli anni si sono evolute le conoscenze circa gli effetti dell'HRT e di conseguenza le sue indicazioni. Dagli anni sessanta fino agli inizi degli anni ottanta la terapia ormonale sostitutiva veniva eseguita negli U.S.A. fundamentalmente per i sintomi da carenza estrogenica (vampate, sudorazioni, disturbi del sonno ad esse correlate, secchezza vaginale e dispareunia conseguenti ad atrofia vaginale). Gli estrogeni più usati erano i coniugati equini orali (ECE) ad alto dosaggio (1,25 mg), che allora veniva preferito al dosaggio medio (0,625 mg) per garantire la risoluzione della sintomatologia. Gli estrogeni venivano dati soli, senza l'aggiunta del progestinico anche nelle donne con utero, perché non si conoscevano ancora i rischi sull'endometrio. Negli anni ottanta viene aggiunto alla terapia estrogenica il progestinico per la protezione endometriale e si comincia ad usare preferibilmente il dosaggio medio, sufficiente per ridurre i sintomi, e riconosciuto efficace anche per la protezione nei confronti dell'osteoporosi. Sul finire degli anni ottanta e all'inizio degli anni '90 sono ormai numerosi non solo i dati, provenienti dagli studi osservazionali, che indicano l'efficacia degli estrogeni nel prevenire l'osteoporosi e nel ridurre il rischio di frattura ma anche quelli che indicano la loro efficacia nel ridurre del 35-50% il rischio di malattia coronarica. Così negli U.S.A. agli inizi degli anni '90 l'HRT non è considerata solo terapia sintomatica da dare alle donne con disturbi, ma soprattutto viene ritenuta una terapia utile da seguire per lungo tempo, a scopo preventivo, per ridurre in particolar modo il rischio di patologia coronarica e poi quello di frattura (1, 2). A fronte di un aumento del rischio di sviluppare un tumore al seno, quantificato attorno al 20% per trattamenti di lunga durata, il bilancio beneficio/rischio viene considerato quindi positivo (1, 2). Parallelamente in Italia l'uso dell'HRT è stato praticamente nullo fino agli anni '90, nel corso dei quali si è poi verificato un incremento del numero di confezioni vendute di circa 20 volte (dalle 350.000 circa del 1989 ai 7.700.000 circa del 1999). Da un'indagine eseguita in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, in Umbria negli anni '94-'98, è risultato che le donne che avevano acquistato estrogeni per HRT mediante SSN, erano soprattutto quelle di età compresa tra i 50 e i 54 anni, con una prevalenza d'uso che raggiunge nel 1998 il 9.8% (3). Quindi in Italia è verosimile che tale terapia, negli anni '90, in cui si riteneva che fossero superiori i benefici rispetto ai rischi, sia stata utilizzata prevalentemente dalle donne con sindrome climaterica come terapia sintomatica e raramente con l'obiettivo di un trattamento preventivo per patologia coronarica o osteoporotica, a differenza di quanto si stava verificando negli U.S.A.

Alla fine degli anni '90, dagli U.S.A. iniziano ad arrivare i risultati dei trial clinici randomizzati controllati con placebo, che erano stati disegnati proprio per verificare i benefici e i rischi dell'HRT per il suo impiego non solo come terapia sintomatica ma come trattamento preventivo. Contrariamente a quanto atteso sulla base dei risultati degli studi osservazionali lo studio HERS (4), condotto in pazienti con malattia coronarica pubblicato nel 1998, mostra che l'HRT non è indicata per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (MCV). Successivamente lo studio WHI (5), condotto su donne sane pubblicato nel 2002, mostra che l'HRT non è indicata neanche per la prevenzione primaria delle MCV il cui rischio viene addirittura aumentato. Lo stesso studio, in linea con quanto già evidenziato dagli studi osservazionali, mostra l'aumento di rischio di tumore al seno, di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare e conferma l'efficacia nel ridurre il rischio di frattura e il rischio di cancro del colonretto. In

particolare i risultati di quest'ultimo studio, sebbene suscettibile di critiche, per la numerosità del campione esaminato (circa 16.000 donne), si sono imposti (negli U.S.A., come in Italia e nel resto d'Europa) all'attenzione dei media e delle organizzazioni sanitarie e scientifiche. Per cui, in contrasto con quanto si pensava di poter dimostrare, oggi l'HRT non risulta indicata né per la prevenzione primaria né per quella secondaria delle patologie cardiovascolari (ictus o malattia coronarica).

Le *indicazioni* attualmente riconosciute all'HRT sono:

- terapia dei disturbi da carenza estrogenica: vampate, sudorazioni e disturbi del sonno e dell'umore ad esse correlate; disturbi da atrofia urogenitale (secchezza vaginale, dispareunia);
- prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale (e' stata comunque provata definitivamente dallo studio WHI la sua efficacia nel ridurre il rischio di frattura quindi è considerata valida anche per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale sebbene questa indicazione non risulti nei foglietti illustrativi e nelle indicazioni della FDA).

Le *controindicazioni assolute* rimangono quelle classiche già note prima della pubblicazione dei trial clinici randomizzati citati prima:

- perdite ematiche vaginali di natura da determinare;
- malattia epatica attiva;
- disfunzione epatica cronica grave;
- trombosi recente;
- cancro del seno (eccetto che per pazienti seguite nell'ambito di protocolli controllati operate per tumore in stadio iniziale);
- cancro dell'endometrio (eccetto per pazienti operate per tumore di grado I, stadio I, in cui è ammesso l'uso).

Le *controindicazioni relative* oggi includono la storia di coronaropatia e di ictus poiché l'HRT può aumentare, come abbiamo visto almeno nelle popolazioni esaminate nello studio HERS e WHI di età mediamente lontana dalla menopausa, il rischio di malattia cardiovascolare. Altre controindicazioni relative già note sono l'iperlipidemia mista familiare o l'ipertrigliceridemia per le quali vanno considerate le formulazioni non orali, poiché gli estrogeni orali possono aumentare i trigliceridi. I fibromi (in alcuni casi l'HRT può favorirne la crescita); la storia di endometriosi (la terapia potrebbe esacerbare la malattia); l'otosclerosi (l'HRT può favorirne la progressione). In caso di storia di eventi tromboembolici andrebbero studiata la presenza dei fattori di rischio predisponenti. Le pazienti con storia di patologia della colecisti non sottoposte ad intervento chirurgico andrebbero informate sull'aumento di rischio di incorrervi. L'HRT va usata con cautela in caso di emicrania ed epilessia. Circa il meningioma diverse osservazioni suggeriscono che gli ormoni sessuali siano implicati nella sua eziologia: maggior frequenza nel sesso femminile, l'aumentata velocità di crescita del tumore in gravidanza o nella fase luteale del ciclo e l'associazione con il tumore della mammella. Tale tumore esprime molto più frequentemente i recettori per il progesterone (48-83% delle casistiche) che non quelli per gli estrogeni (0-8%). Non esistono dati epidemiologici sull'incidenza di meningioma in relazione all'utilizzo di HRT, tuttavia si considera controindicato l'uso di progestinici in donne trattate per questo tumore.

Allo stato attuale l'HRT non è appropriata per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e comunque va valutata caso per caso per i trattamenti preventivi a lungo termine, come nel caso dell'osteoporosi, perché i rischi (cardiovascolari e oncologici) potrebbero superare i benefici. Se l'unico obiettivo in una paziente asintomatica è la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi andranno valutate le alternative terapeutiche (bisfosfonati, SERMs) ovviamente tenendo conto

della loro tollerabilità e comunque delle preferenze della paziente una volta informata dei rischi e dei benefici di ciascun trattamento.

Il 3 dicembre 2003 l'EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) ha notificato la sua posizione sull'HRT nella quale ritiene favorevole il bilancio beneficio/rischio della terapia ormonale sostitutiva nel trattamento dei sintomi vasomotori che inficiano la qualità di vita; andrebbe comunque usata la dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile. Per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche nelle donne con fattori di rischio per osteoporosi o con osteoporosi conclamata, non andrebbe usata l'HRT come trattamento di prima scelta. Ritiene il bilancio rischio/beneficio dell'HRT generalmente non favorevole in donne sane senza sintomi climaterici.

A nostro avviso in una paziente in cui l'obiettivo fosse solo la prevenzione dell'osteoporosi e in assenza di sintomi potrebbe essere ancora vantaggioso, prima di considerare le alternative terapeutiche, somministrare HRT a basse dosi, dimostratasi efficace nel determinare l'aumento della densità minerale ossea (6).

Il peso dei rischi, in rapporto alla durata, fa ragionevolmente ritenere che, nella terapia a breve (1-4 anni), l'HRT conservi più vantaggi che rischi. In donne con sintomi vasomotori si può continuare a prescrivere la terapia provando le basse dosi per le quali è dimostrata l'efficacia nel ridurre tali sintomi (7).

Mentre i sintomi vasomotori tendono a scomparire dopo 1-3 anni, altri, come la secchezza vaginale, continuano negli anni: per queste donne potrà essere considerata la terapia locale o la terapia sistemica a basse dosi (7).

Molte altre donne trovano un beneficio, in assenza di sintomi specifici, difficilmente oggettivabile, nel modo di sentirsi (umore, sonno etc). Queste donne troveranno vantaggioso continuare la terapia oltre i primi anni passando alle dosi più basse.

I bilanci rischio beneficio dell'HRT in pazienti giovani, nell'immediata postmenopausa, e a basse dosi non sono stati ancora chiariti e potrebbero essere più favorevoli di quello emerso nello studio WHI.

In conclusione oggi la terapia ormonale sostitutiva rimane valida per rispondere all'esigenza di tantissime donne non solo nelle fasi dell'immediata postmenopausa ma anche in altri periodi della vita permettendo a medici e pazienti di modularla nel tempo con dosaggi diversi e alternandola a rimedi specifici per le diverse patologie di volta in volta emergenti, tenendo conto dell'evoluzione continua delle evidenze scientifiche.

Bibliografia

- 1) Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. "Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women" *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
- 2) American College of Physicians "Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy" *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-1041.
- 3) Ricci S, Manna P, Piscicelli C, Serra GB. "Dati di vendita dei farmaci utilizzati per le donne in menopausa dal 1989 al 1998 in Italia" *Menopausa '99 – 7° Congresso Nazionale della Società Italiana della Menopausa*. Torino, 12-15 settembre 1999. Eds. Campagnoli C, Massobrio M, Sismondi P. CIC Edizioni Internazionali 1999; pp.: 287-90.
- 4) Hulley S, Grady D, Bush T, Herrington DM, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women*. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

- 5) 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: 321-333.
- 6) Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. *Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women.* JAMA 2002; 287: 2668-76.
- 7) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. *Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate.* Fertil Steril 2001; 75: 1065-79.