

## La terapia ormonale sostitutiva oggi: un update

S. LELLO

RIASSUNTO: La terapia ormonale sostitutiva oggi: un update.

S. LELLO

*Dopo un lungo periodo di uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS), basato su risultati globalmente positivi riportati in studi di tipo osservazionale, negli ultimi anni alcuni studi di tipo randomizzato e controllato con placebo (RCTs) hanno mostrato dati differenti ed a volte contrastanti rispetto a quelli di precedenti studi osservazionali. Uno dei motivi che possono spiegare tali differenze è l'età delle pazienti trattate: negli studi osservazionali, l'età media delle donne trattate con TOS è più giovane rispetto a quella delle donne trattate negli RCTs. Così, la risposta dei tessuti nelle donne più giovani potrebbe essere migliore rispetto a quella di donne più anziane. Attualmente, si preferisce iniziare precocemente la somministrazione di HRT e la scelta è di utilizzare le basse dosi all'inizio della terapia.*

SUMMARY: Hormone replacement therapy today: an update.

S. LELLO

*After a long period of hormone replacement therapy (HRT) use, based on overall positive data from observational studies, in the last years randomized, placebo controlled trials (RCTs) showed different and, sometimes, conflicting data in comparison with data from observational studies. One of the reasons that could explain these differences is the age of the patients. In fact, in the observational studies the mean age of HRT-treated patients is younger than that of women treated in RCTs. Thus, the response of tissues in younger women could be better than in older. At present, the concept is to start early HRT at low doses.*

KEY WORDS: Menopausa - Terapia ormonale sostitutiva - TOS a basso dosaggio.  
Menopause - Hormone Replacement Therapy - Low-dose HRT.

Dopo alcuni decenni durante i quali la terapia ormonale sostitutiva (*Hormone Replacement Therapy*, HRT) veniva considerata come fondamentalmente benefica per i suoi effetti di miglioramento della sintomatologia vasomotoria menopausale, di protezione nei riguardi dell'osteoporosi e delle malattie cardiovascolari e, in definitiva, per il miglioramento globale della qualità della vita delle donne che ne facevano uso, la pubblicazione di alcuni studi randomizzati (*Heart and Estrogen Replacement Study*, HERS; *Women's Health Initiative*, WHI) (1,2) e controllati con placebo e di alcuni studi non randomizzati, ma di tipo osservazionale e di grandi dimensioni numeriche (*Million Women Study*, MWS) (3), ha bruscamente frenato gli en-

tusiasmi che portavano a sostenere la HRT.

Lo studio HERS, che ha valutato gli effetti di una HRT orale con Estrogeni Coniugati Equini (ECE, alla dose di 0.625 mg) associati a Medrossi Progesterone Acetato (MPA, alla dose di 2.5 mg) in una popolazione con pregressa patologia cardiaca (studio di prevenzione secondaria), non ha riportato alcun ruolo protettivo sul sistema cardiovascolare da parte della terapia con estrogeni rispetto al placebo. Allo stesso modo, lo studio *Women's Health Initiative* (WHI), studio nominalmente di prevenzione primaria, non ha mostrato effetti protettivi della HRT sul rischio cardiovascolare, ma anzi, nella pubblicazione dei risultati preliminari nel 2002, ha indicato un aumento di rischio di malattia cardiovascolare (infarto o ictus cerebrale) nel gruppo di donne trattate rispetto al placebo. Deve essere ricordato come, negli studi di tipo osservazionale, l'effetto della HRT era riportato come protettivo sul rischio cardiovascolare. Gli studi osservazionali mostravano, inoltre, un beneficio sui sinto-

mi vasomotori e sul rischio di osteoporosi e di fratture correlate, ma suggerivano anche una probabile protezione nei confronti della malattia di Alzheimer ed una riduzione significativa di carcinoma del colon. Il rischio di carcinoma mammario e di trombosi venosa appariva aumentato dalla terapia estrogenica. Di tali dati, alcuni appaiono essere comuni tra studi osservazionali e randomizzati, ma altri appaiono essere diversi, se non addirittura opposti (Tab. 1). Una delle ipotesi più frequentemente richiamate per spiegare tali differenze è l'età media della popolazione studiata, che risulta essere notevolmente più giovane negli studi osservazionali.

Infatti, il *Nurses' Health Study* (NHS), lo studio condotto sulle infermiere americane, ha preso in considerazione donne di età compresa tra 30 e 55 anni, mentre il WHI aveva come età media nel braccio con estrogeno+progestinico (ECE alla dose di 0.625 mg/die+MPA alla dose di 2.5 mg/die) 63.3 anni e nel braccio con soli estrogeni (ECE alla dose di 0.625 mg/die) 63.6 anni. È evidente, anche utilizzando un criterio puramente clinico, come donne di età così differente possano effettivamente rispondere in modo diverso, se non opposto, ad uno stesso trattamento, soprattutto quando il trattamento sia rappresentato da una terapia ormonale che implica la stimolazione, attraverso specifici recettori, di tessuti bersaglio in maniera ubiquitaria nell'organismo femminile ed arriva ad esercitare una modulazione su diversi sistemi metabolici e di organo. Il recettore estrogenico a livello vasale, dopo alcuni anni di ipoestrogenismo può non rispondere in modo adeguato all'estrogeno somministrato come terapia sostitutiva in menopausa, ed anzi, proprio a livello vasale, nell'ambito della placca aterosclerotica ormai formata, l'estrogeno può contribuire alla destabilizzazione della placca e alla formazione della cosiddetta placca complicata. Al contrario, gli esperimenti di Clarkson (4,5) hanno dimostrato come la terapia estrogenica possa prevenire la formazione della placca aterosclerotica se somministrata in una condizione nella quale il processo aterosclerotico non si sia ancora espresso in modo significativo. È in questo senso che le ultime pubblicazioni, soprattutto le rivisitazioni dei risultati del WHI e del NHS, hanno mostrato come, quando la terapia venga somministrata a donne entro i primi anni dall'inizio della menopausa (fascia di età compresa tra 50 e 59 anni) e, comunque, senza un periodo prolungato di ipoestrogenismo, l'effetto sul sistema cardiovascolare possa essere protettivo. Dal punto di vista fisiopatologico, l'assenza di un periodo prolungato di ipoestrogenismo sarebbe alla base della mancanza di formazione di una placca aterosclerotica importante, così che gli estrogeni andrebbero ad agire su un tessuto vasale ancora normalmente responsivo allo stimolo ormonale. In particolare, lo

TABELLA 1 - CONFRONTO TRA STUDI CLINICI CONTROLLATI RANDOMIZZATI E STUDI OSSERVAZIONALI.

	Accordo	Disaccordo
Sintomi vasomotori/Osteoporosi	X	
Ca. mammario	X	
Ca. colon	X	
Ca. utero	X	
VTE/PE	X	
CHD*		X
Alzheimer*		X

\* Ipotesi: dipendenza dall'età/stato menopausale

studio NHS, pubblicato dopo un periodo di osservazione tra il 1976 ed il 2000, mostra, in relazione all'età ed al tempo trascorso dall'inizio della menopausa (6), che, per le donne che avevano iniziato precocemente la HRT dopo l'avvento della menopausa, il rischio relativo di malattia coronarica con l'uso di soli estrogeni era di 0.66 (intervallo di confidenza, IC 95%: 0.54-0.80) e con l'uso di estrogeni e progestinici era di 0.72 (IC 95%: 0.56-0.92): la conclusione degli Autori era che il timing dell'inizio della HRT in relazione al momento dell'arrivo della menopausa o all'età in cui la HRT era stata cominciata poteva influenzare il rischio coronarico. Per ciò che riguarda il WHI, due pubblicazioni, una del 2006 (7) ed una del 2007 (8), hanno mostrato come, nel braccio con soli estrogeni, nella fascia di età di inizio della HRT tra 50 e 59 anni, il rischio di malattia coronarica risultava minore rispetto al placebo, e come nelle donne che avevano iniziato la HRT più a ridosso dell'avvento della menopausa vi fosse un rischio ridotto di malattia coronarica, in confronto ad un rischio aumentato nelle donne che avevano iniziato la terapia ormonale dopo un tempo maggiore rispetto all'inizio della menopausa. Tutti questi dati indicano come una HRT iniziata subito dopo, o comunque non troppo tempo dopo l'inizio della menopausa, non solo non sia dannosa sull'apparato cardiovascolare, ma possa essere protettiva sulle arterie coronarie. In tal senso, trattare donne sintomatiche nella pratica clinica, non solo soddisfa una delle indicazioni principali della HRT, ma consente di selezionare automaticamente le pazienti più giovani e nel primo periodo postmenopausale (appunto, sintomatiche) le quali, tenendo in considerazione i dati appena ricordati, appaiono essere i soggetti che maggiormente possono beneficiare della terapia con estrogeni. D'altra parte, dal punto di vista biologico appare possibile un ruolo protettivo da parte degli estrogeni sull'apparato cardiovascolare. Infatti, gli estrogeni tendono a migliorare il quadro lipidico, con effetti benefici su lipidi e lipopro-

teine, i quali, come è noto, svolgono un ruolo importante nel processo aterogenetico. In base al tipo di estrogeno e progestinico utilizzato, alla dose ed alla via di somministrazione si possono comunque ottenere effetti diversi; infatti, per esempio, l'estrogeno per via orale appare maggiormente attivo rispetto a quello per via transdermica nel ridurre le LDL e nell'aumentare la HDL (9) ma, d'altra parte, la via transdermica può essere gravata da un minor rischio di trombembolismo venoso (10,11) rispetto alla via orale, così come anche la terapia con estrogeni a basso dosaggio (dosaggi corrispondenti a 0.3 mg di estrogeni coniugati o equivalenti) rispetto alla terapia con estrogeni a dosi standard (12). Gli estrogeni orali tendono ad aumentare i livelli dei trigliceridi in maniera dose-dipendente, dato non riportato per gli estrogeni per via transdermica. (13). Inoltre, gli estrogeni sono in grado di ridurre i livelli di apolipoproteina(a) e delle LDL ossidate, migliorano la risposta dei tessuti all'insulina (14) e tendono a contrastare l'aumento di peso caratteristico della menopausa, in particolare riducendo la tendenza all'accumulo di grasso a livello addominale di tipo androide (15), con possibili ripercussioni positive sul quadro metabolico globale.

Per ciò che riguarda gli aspetti cognitivi, nel *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) (16) è stato riportato che il rischio di malattia di Alzheimer (*Alzheimer Disease*, AD) risulta aumentato in seguito a trattamento con estrogeni e progestinici (Hazard Ratio: 2.05; Intervallo di Confidenza, IC 95%: 1.21-3.48). Tale studio ancillare del WHI è stato condotto su soggetti di età pari a 65 anni od oltre, motivo per cui sarebbe stato estremamente improbabile poter vedere un effetto protettivo da parte della HRT, dato che a 65 anni il processo neurodegenerativo, ove presente, è probabilmente già iniziato, e gli estrogeni, agendo su un tessuto vascolare cerebrale ormai colpito dalla formazione del processo aterogenetico, hanno verosimilmente attivato fenomeni di placca arteriosa che hanno portato alla riduzione ulteriore dell'apporto ematico nelle aree cerebrali più colpite, portando al risultato dell'aumento del rischio di sviluppare AD. In maniera interessante, l'alterazione cognitiva lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) non è risultata aumentata in modo significativo (Hazard Ratio: 1.07; IC 95%: 0.74-1.55). La MCI è una condizione caratterizzata da riduzione di alcuni tratti della cognitivtà, ma tali da non esercitare un impatto significativo sulla vita di tutti i giorni, e può rappresentare un momento di declino lieve della funzione cognitiva che in seguito può sfociare in una vera e propria demenza o, alternativamente, restare ad un livello tale da non avere ripercussioni importanti sulla autonomia del soggetto. Ciò induce a ritenere che le persone con un danno minore delle strutture cerebro-vascolari (cioè, quelle che du-

rante lo studio hanno sviluppato una MCI) al momento dell'inizio della osservazione nel WHIMS non hanno risposto a livello tissutale in maniera così alterata come invece si è configurato nelle donne che hanno presentato una AD in seguito. Se si considerano importanti studi osservazionali, come lo studio MIRAGE (17) o il *Cache County Study* (18), si può notare come l'inizio dell'uso della HRT nei primi anni dopo l'inizio della menopausa o comunque in donne relativamente giovani (tra 50 e 59 anni) conferisca una protezione nei confronti dello sviluppo di AD. Ancora una volta, come nel caso degli effetti sull'apparato cardiovascolare, la HRT iniziata precocemente in menopausa sembra svolgere una vera prevenzione primaria sui problemi cognitivi.

Per ciò che riguarda l'azione della HRT sul tessuto osseo, come mostrato nella Tabella 1, vi è concordanza tra studi osservazionali e WHI, con una significativa riduzione del rischio di frattura di femore e di vertebra nelle pazienti trattate con estrogeni; in particolare, nello studio WHI, è stato dimostrato un rischio relativo nelle donne trattate con HRT di 0.66 (intervallo di confidenza 95%: 0.45-0.98) per le fratture di femore e di 0.66 (intervallo di confidenza 95%: 0.44-0.98) per le fratture vertebrali. Precedenti studi osservazionali dimostravano già tale protezione sull'osso da parte della HRT (19).

Dal punto di vista del rischio oncologico, è noto che dopo 5 anni di HRT, il rischio di cancro mammario tende lievemente ad aumentare, ed in tal senso i risultati derivati dagli studi osservazionali e da quelli randomizzati tendono ad essere fondamentalmente in accordo. È opportuno ricordare, comunque, che nello statement sulla HRT della *North American Menopause Society* (NAMS) del 2004, tale rischio era già considerato di scarsa rilevanza, essendo di 4-6 casi aggiuntivi su 10.000 donne che utilizzano HRT per almeno 5 anni (20).

La indicazione primaria all'uso della HRT resta, evidentemente, la presenza di sintomi vasomotori. Le vampate di calore e le sudorazioni sono, infatti, il motivo principale per il quale le donne si rivolgono al Medico riguardo al "problema menopausa" (21), e restano anche il motivo principale per il quale circa un quarto delle donne che hanno interrotto la HRT dopo la pubblicazione del WHI hanno in seguito iniziato nuovamente ad assumere estrogeni (22). D'altra parte, l'effetto degli estrogeni sulla sintomatologia vasomotoria è ben noto, con risultati significativamente migliori rispetto al placebo; in maniera interessante, lo studio HOPE (23) ha chiaramente dimostrato come le basse dosi di estrogeni (0.3 mg di estrogeni coniugati equini) siano attive in modo sovrapponibile alle dosi standard.

In seguito alla pubblicazione dello studio WHI, dal

punto di vista farmacologico, l'attenzione si è spostata verso dosaggi più bassi rispetto alle classiche dosi standard. Così, invece della dose degli ECE di 0.625 o equivalenti, le più recenti Linee Guida di diverse Società scientifiche che operano nel campo della Menopausa indicano come dosi di prima scelta gli ECE a 0.3 mg/die o equivalenti (24,25). È evidente come, in tal modo, venga di fatto ad essere recepito un principio classico della farmacologia, cioè quella della *dose minima efficace*, e come l'uso di una tale terapia possa essere caratterizzato da una riduzione del numero e del grado degli effetti collaterali, lasciando praticamente invariati i benefici della HRT, sia in termini qualitativi sia quantitativi, non essendo peraltro aumentato in modo significativo il numero dei non responders in seguito al decremento delle dosi di ormoni.

Nell'ambito del processo della individualizzazione del trattamento, tra le opzioni terapeutiche va ricordato anche il tibolone, composto che, dopo assunzione per via orale, si trasforma in tre metaboliti dotati di debole (rispetto ai composti di riferimento) attività estro-

genica, progestinica ed androgenica; tale composto si è dimostrato in grado di migliorare la sintomatologia vasomotoria e di aumentare la BMD a livello vertebrale e femorale (26).

In conclusione, la HRT deve essere considerata come terapia di prima scelta nei disturbi immediati (ad esempio, sintomi neurovegetativi) e nelle conseguenze a lungo termine (ad esempio, osteoporosi e fratture correlate) associati alla menopausa; il Medico può utilizzare, attualmente, tale trattamento con maggiore consapevolezza e sicurezza, consigliando i vari tipi di terapia ormonale (diverse molecole, diversi dosaggi e diverse vie di somministrazione), iniziando la prescrizione secondo i principi dell'uso di basse dosi, monitorando in seguito la risposta clinica della paziente ed adattando, eventualmente, la terapia, secondo il concetto della personalizzazione del trattamento.

In tal modo, sarà possibile rendere positivo il rapporto benefici/rischi della terapia ormonale ed aumentare la compliance della paziente nei confronti del trattamento.

## Bibliografia

- HULLEY S, GRADY D, BUSH T, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women*. JAMA 1998;280:605-613.
- WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002;288:321-333.
- BERAL V, MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet 2003;362:419-27.
- CLARKSON TB, ANTHONY MS, JEROME CP. *Lack of Effect of Raloxifene on Coronary Artery Atherosclerosis of Postmenopausal Monkeys*. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:721-6.
- CLARKSON TB, ANTHONY MS, MORGAN TM. *Inhibition of Postmenopausal Atherosclerosis Progression: A Comparison of the Effects of Conjugated Equine Estrogens and Soy Phytoestrogens*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:41-47.
- GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. *Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation*. J Women Health 2006;15(1):35-44.
- HSIA J, LANGER RD, MANSON JE, KULLER L, JOHNSON KC, HENDRIX SL, PETTINGER M, HECKBERT SR, GREEP N, CRAWFORD S, et al. *Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. The Women's Health Initiative*. Arch Intern Med 2006; 166:357-365.
- ROUSSOW JE, PRENTICE RL, MANSON JE, WU LLW, BARAD D, BARNABEI VM, KO M, LACROIX AZ, MARGOLIS KL, STEFANICK ML. *Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause*. JAMA 2007;297:1465-1477.
- GODSLAND IF. *Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000*. Fertil Steril 2001;75:898-915.
- CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G, et al. *Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study*. et al. Circulation 2007;115:840-845.
- SCARABIN JY, OGER E, PLU-BUREAU G. *Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk*. Lancet 2003;362:428-432.
- JICK H, DERBY LE, MYERS MW, et al. *Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens*. Lancet 1996;348:981-983.
- CROOK D, CUST MP, GANGAR KE, et al. *Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins*. Am J Obstet Gynecol 1992;166:950-955.
- SPENCER CP, GODSLAND IF, COOPER AJ, et al. *Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women*. Metabolism 2000; 49:742-747.
- HAARBO J, MARSLEW U, GOTFREDSSEN A, CHRISTIANSEN C. *Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause*. Metabolism 1991;40:1323-1326.
- SHUMAKER S, LEGAULT C, RAPP S, et al. *Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial*. JAMA 2003;289:2651-2662.
- HENDERSON VW, BENKE KS, GREEN RC, et al. *Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:103-105.
- ZANDI PP, CARLSON MC, PLASSMAN BL, et al. *for Ca-*

- che County Memory Study Investigator. *Hormone Replacement Therapy and incidence of Alzheimer Disease in Older Women. The Cache County Study.* JAMA 2002;288:2123-2129.
19. MICHAËLSSON K, BARON JA, FARAHMAND BY, et al. *Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group.* BMJ 1998;316:1858-1863.
  20. *Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North Menopause Society.* Menopause 2004;11(6):589-600.
  21. NEWTON KM, LACROIX AZ, LEVEILLE SG, et al. *Women's beliefs and decisions about hormone replacement therapy.* J Womens Health 1997; 6:459-65.
  22. GRADY D, ETTINGER B, TOSTESON AN, et al. *Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy.* Obstet Gynecol 2003;102:1233-1239.
  23. UTIAN WH, SHOUBE D, BACHMAN G, PINKERTON JV, AND PICKAR JH. *Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate.* Fertil Steril 2001;75:1065-1079.
  24. POSITION STATEMENT. *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society.* Menopause 2007;14(2):168-182.
  25. Italian Position Statement on hormone replacement therapy following the National Conference on Menopause and Hormone Replacement Therapy, Villa Tuscolana, Frascati (Rome), May 8-9, 2007. Gynecol Endocrinol 2007; 23(8):436-444.
  26. KLOOSTERBOER HJ. *Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action.* J Steroid Biochem Mol Biol 2001;76:231-8.
  27. LANGER, et al. *The OPAL study: BMD data from a three-year, double-blind, randomized study comparing the effects of tibolone, CEE/MPA and placebo in postmenopausal women.* Menopause 2003;10(6):586.
-

E. Beer, G. Mangiante, D. Pecorari

# DISTOCIA DELLE SPALLE

## Storia ed attualità

II Edizione



Volume cartonato  
di 216 pagine  
f.to cm 21x29  
€ 45,00

per acquisti online [www.gruppocic.com](http://www.gruppocic.com)



**CIC** Edizioni Internazionali