

Attualità sul tema dell'HRT

di **Anna Biasioli***,
Monica Della Martina*
Costante Donati Sarti*
Giuliano Fabiani*

*Clinica di Ostetricia e
Ginecologia, Azienda
Ospedaliero-Universitaria
"S. Maria della Misericordia"
Udine

°Segretario nazionale Sigite

Tos, o se preferiamo
all'inglese, Hrt: un acronimo
in cui moltissime donne che
affrontano il difficile
periodo postmenopausale
continuano a riporre tante
speranze e altrettanti timori,
spesso esagerati.
L'informazione profusa in

questo ultimo decennio non
le ha aiutate proponendo la
Hrt ora come elisir di
gioinezza ora come
temibile farmaco dai
possibili effetti oncogeni.
La confusione è ancora
tanta e spetta al ginecologo
fare chiarezza fornendo le

risposte giuste alle pazienti.
Ecco il punto sulla terapia
ormonale sostitutiva, alla
luce delle più recenti
evidenze scientifiche,
offertoci da autorevoli
colleghi che da anni
si interessano
di queste tematiche

monale in postmenopausa per
un incremento del rischio car-
diovascolare e di stroke ischemi-
co, soprattutto nel primo anno
di terapia. Non è necessario ri-
cordare la scarsa rappresentati-
vità della popolazione del WHI
rispetto alle pazienti che comu-
nemente affluiscono ai nostri
ambulatori: età avanzata, lunga
latenza dalla menopausa, eleva-
ta incidenza di obesità, iperten-
sione, dislipidemia.

Di concerto sono attualmente
emersi nuovi e significativi dati
(14-16) volti a testimoniare un
effetto età dipendente della te-
rapia ormonale a livello del si-
stema cardiovascolare: l'azione
precoce comporterebbe la nor-
malizzazione del processo di ri-
modellamento di placca, men-
tre l'azione su vasi già patologi-
ci, in seguito, cioè, a lunga de-
privazione estrogenica, ne favo-
rizzerebbe al contrario la destabi-
lizzazione e rottura, con mecca-
nismo mediato da citokine, PCR,
metalloproteinasi coinvolte nel
mantenimento della funzione
endoteliale. Clinicamente, infat-
ti, la stratificazione del rischio
cardiovascolare in base ad età e
ad anni dalla menopausa sulla
popolazione WHI ha dimo-
strato una riduzione di eventi e
mortalità nelle donne più gio-
vani e a meno di 10 anni dalla
menopausa, aprendo la cosid-
detta "Window of opportunity"
durante i primi anni postmeno-
pausali in cui l'HRT consenti-
rebbe una prevenzione cardio-
vascolare.

In realtà vi sarebbero anche al-
cune evidenze (WHISP Pilot Stu-
dy) (17) per cui
basse dosi di HRT
dopo un evento
acuto in donne
più anziane, non
aumenterebbero
l'attivazione della
cascata coagulati-

va e non incrementerebbero le
recidive rispetto al placebo, en-
fatizzando il ruolo dei bassi do-
saggi.

Dati correnti suggeriscono che
la terapia solo con estrogeni o
con progesterone naturale po-
trebbe offrire maggiore cardio-
protezione rispetto ai regimi
combinati con progestinici di
sintesi.

Inoltre, grande attenzione deve
essere posta, nella personalizza-
zione terapeutica in base ai fat-
tori di rischio, alla via di sommi-
nistrare soprattutto circa l'ef-
fetto sul profilo lipidico, avendo

Gli ultimi sette anni sono
stati caratterizzati da una
notevole confusione ri-
guardo all'utilizzo della terapia
ormonale in donne in post-me-
nopausa: nei primi anni 2000 i
risultati del Women's Health Ini-
tiative (WHI) (1-2) evidenziava-
no che, dopo 5 anni di terapia
estro-progestinica (HRT), in
donne anziane, relativamente
asintomatiche, che cominciava-
no il trattamento in media 13
anni dopo la menopausa, vi era
un incremento del rischio di
carcinoma mammario, di trom-
boembolismo e di stroke. La
reazione immediata dei media
ha condotto molte delle donne
ad interrompere il trattamento
spesso senza parere medico e
ad indirizzare le principali as-
sociazioni internazionali all'in-
dicazione dell'HRT al dosaggio
minimo, per il minor tempo
possibile in donne con sintomi
severi (3).

Successivamente al 2002-2004 so-
no stati pubblicati diverse re-ana-
lisi e alcuni studi ancillari sulla
popolazione del WHI, oltre che
numerosi studi osservazionali,
spesso non accompagnati dalla
medesima enfasi, ma che hanno
consentito di rivalutare il rap-
porto rischio-beneficio della te-
rapia ormonale in specifici sub-
sets di pazienti che comunemen-
te affluiscono ai nostri ambula-
tori e di puntualizzare il ruolo
cardine della personalizzazione
terapeutica (4).

Carcinoma mammario

La prolungata esposizione or-
monale rappresenta un noto fat-
tore di rischio per neoplasia
mammaria. Basti pensare al fat-
to che la prosecuzione dell'atti-
vità ovarica spontanea oltre i 50
anni, di per sè, aumenta lieve-
mente il rischio rispetto alla po-
polazione generale e così gli stu-
di osservazionali più vecchi (5)
evidenziavano un rischio relati-
vo (RR) di 1.3 che si concretiz-
zava dopo 5 anni di terapia. In
quest'ottica i dati del WHI brac-
cio estro-progestinico (1) sono
sovrapponibili ai precedenti: RR



1.26 (che corrisponde ad un in-
cremento del rischio assoluto di
8 casi/10.000 donne/anno),
prevalentemente a carico di pa-
zienti già in terapia ormonale
prima dello studio, mentre suc-
cessive re-analisi (6) hanno evi-
denziato che non vi era incre-
mento del rischio nei pazienti
che intraprendevano la terapia
per la prima volta e nessun caso
di insorgenza di carcinoma *in si-
tu*, escludendo il ruolo di indut-
tore neoplastico.

L'apparente paradosso dell'ef-
fetto protettivo della terapia so-
lo estrogenica nei confronti del-
la neoplasia mammaria emerso
in pazienti isterectomizzate dai
dati WHI del 2004 (2), di per sè
in parte spiegato da motivazio-
ni sia biologiche che epidemio-
logiche, ha incriminato l'utiliz-
zo del progestinico sistemico. Lo

studio osservazionale francese
E3N EPIC di Fournier del 2005
(7) e la sua successiva estensio-
ne fino al 2008 (8) ha conferma-
to il ruolo del progestinico di
sintesi in questo senso, mentre
ha attribuito un significato neu-
trale al progesterone naturale.
Non sono emerse invece diffe-
renze significative per i diversi
tipi di progestinico di sintesi uti-
lizzato, anche se altre evidenze
sia in vivo sia in vitro sottoline-
rebbero l'importanza dell'attivi-
tà androgenica del progestinico
nella carcinogenesi mammaria
(9-10).

In conclusione quindi, dagli stu-
di più recenti, viene conferma-
ta l'importanza dell'associazio-
ne estro-progestinica, il ruolo
chiave della durata della terapia,
mentre non sembrano esserci
delucidazioni in termini di regi-

Gli ultimi dati sull'HRT non giustificano la paura e le perentorie proclamazioni del 2002

me e via di somministrazione
scelti. Nessuno studio recente
conferma l'effetto protettivo dei
bassi dosaggi terapeutici anche
se vi sono buone evidenze in ter-
mini di riduzione di densità
mammaria (7-8;11-12).

Malattie cardiovascolari e tromboembolismo

Gli studi di prevenzione prima-
ria e secondaria (1-2;13), a fron-
te di una riduzione degli eventi
cardiovascolari del 40% eviden-
ziata nei precedenti studi osser-
vazionali, sembravano controin-
dicare l'utilizzo della terapia or-

un effetto più marcato la via orale nel miglioramento del profilo colesterolemico e nell'incremento viceversa della trigliceridemia (16;18). Lo stesso concetto deve essere applicato nella considerazione del rischio tromboembolico: come viene dimostrato nell'ESTHER Study (19) il rischio risulta 4 volte maggiore nell'utilizzo della via orale rispetto a quella transdermica, neutrale sulla bilancia emostatica. In questo studio, inoltre, viene anche avanzata l'ipotesi di un ruolo peggiorativo del progestinico nor-derivato rispetto al progesterone naturale. Il tromboembolismo risulta forse il principale rischio della terapia a breve-medio termine, ma anche in questo caso è necessario considerare il grande peso rivestito da età e obesità che possono avere effetto moltiplicativo (20).

Rischio osteoporotico

La riduzione di incidenza di fratture di femore e vertebre di un terzo evidenziata negli studi osservazionali, è stata confermata dal WHI braccio estrogenico (RR 0.68) e estrogenico (RR 0.68 0.61) (1-2).

Attualmente, inoltre, sono emersi dati sull'efficacia dei dosaggi bassi e ultrabassi nella prevenzione della perdita minerale ossea (21-22) (nonostante il target ideale nella valutazione dell'efficacia terapeutica rimanga la riduzione del rischio di frattura). L'HRT, quindi, rimane una valida opzione per le donne con osteoporosi, affette da sindrome menopausale, ma attualmente l'indicazione viene posta esclusivamente nel caso in cui le terapie alternative siano inappropriate (3).

Tale indicazione andrebbe sicuramente rivisitata alla luce della nuova rivalutazione del rischio/beneficio della terapia ormonale.

Tibolone

Molecola definita come STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators), presenta attività estrogenica, progestinica ed androgenica a seconda del tessuto su cui agisce e deve la sua attività all'azione selettiva dei suoi metaboliti sui recettori steroidei. È stata provata la sua efficacia in termini di trattamento della sintomatologia vasomotoria e urogenitale e sembra presentare vantaggi aggiuntivi rispetto all'HRT tradizionale nella sfera emotiva, della sessualità e della libido (23-25). Risulta inoltre provata la sua efficacia nel trattamento dell'osteoporosi. Recentemente infatti sono stati pubblicati i dati del LIFT Study (Long term Intervention on Fractures with Tibolone) (26-27) sull'inciden-



za di nuove fratture vertebrali (riduzione del 46%) e non (riduzione del 26%) in donne osteoporotiche anziane. Lo studio è stato interrotto prematuramente per un incremento del rischio relativo di stroke di 3 volte rispetto ai controlli, ma il dato sembra inficiato dal basso numero di eventi nei controlli e, tenendo presente l'età media delle pazienti (68 anni), risulta comunque positivo, rispetto a SERMS e HRT tradizionale, il mancato incremento di neoplasia mammaria, eventi cardiovascolari ed effetto protrombotico. Dal punto di vista del profilo di sicurezza, infatti, la molecola presenta un effetto antiproliferativo provato a livello mammario (28) testimoniato da un minor effetto su densità mammaria e mastalgia (29) rispetto ad HRT, anche se non vi sono studi clinici conclusivi. Tale effetto poteva rendere il Tibolone candidato ideale per il trattamento dei sintomi climaterici in donne affette da carcinoma mammario, ma lo studio LIBERATE (Livial Intervention following Breast cancer Efficacy, Recurrence, Tollerability Endpoint) è stato recente interrotto per un incremento del trend delle recidive.

Complessivamente il tibolone può avere un valore aggiunto rispetto alla terapia estrogenica in donne con sindrome climaterica e con disturbi del desiderio o dell'umore, anche in trattamento, o donne a rischio osteoporotico, con elevata densità mammaria o con fi-

bromi (30), ponendo attenzione alle donne più anziane a rischio di ictus.

Conclusioni

Gli ultimi dati sull'HRT non giustificano la paura e le perentorie proclamazioni del 2002. Sicuramente vi sono dei potenziali rischi ed effetti collaterali che possono essere drasticamente ridotti tramite un'accurata personalizzazione e in particolare modo:

- con l'utilizzo dei bassi dosaggi, il cui razionale dipende dall'efficacia provata sui sintomi, dalla conservazione della prevenzione della perdita minerale ossea, a fronte di una minor incidenza di *bleeding* e mastalgia, minor rischio mammario e tromboembolico e minore richiesta di bilanciamento progestinico (31).
- minimizzando l'esposizione a progestinici sistemici (utilizzo di progesterone naturale anche attraverso la via vaginale o di progestinici per via intrauterina o regimi alternativi, in fase di studio dal punto di vista della protezione endometriale)
- utilizzando la via transdermica in alcune donne, a maggior rischio tromboembolico, obese, con rialzo dei trigliceridi o con sindrome metabolica
- iniziando l'HRT in donne giovani e in fase perimenopausale.

In tal modo, il rapporto benefici/rischi è sicuramente a favore dei primi e migliorerà significativamente la qualità della vita della donna trattata.

Per saperne di più

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL and Writing Group for the the Women Health's Initiative Investigators Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women Health's Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288: 321-33
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR and the the Women Health's Initiative Steering Committee. Effects of Coniugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-1712
- Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position Statement of North American Menopause Society. Menopause 2008; 15:584-602
- MacLennan AH. HRT: a reappraisal of the risks and benefits. MJA 2007;186:643-646
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047-59
- Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women Health's Initiative randomized controlled trial of estrogen plus progestin. Maturitas 2006;55:103-115
- Fournier A, Berrino F, Riboli E et al. Breast Cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC Cohort. Int J Cancer 2005 ;114 :448-454
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107:103-11
- Campagnoli C, Ambroggio S, Lotano MR et al. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. Maturitas 2008,doi:10.1016/j.maturitas.2008.10.017
- Pasqualini JR. Progestins and breast cancer. Gynecol Endocrinol 2007;23(s1): 32-41
- Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast Cancer risk with postmenopausal hormone treatment. Hum Rep Update 2005;11:545-60,
- Opatrný L, Dell'Aniello S, Assouline S et al. Hormone Replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. BJOG 2008;115:169-75.
- Grady D, Herrington D, Bittner V et al for the HERS Research Group. Cardiovascular Disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow up (HERS II). JAMA 2002;288:49-57.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause JAMA 2007;297: 1465-77
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al. Estrogen Therapy and coronary-artery calcification (WHI-CACS)NEJM 2007;356:2591-602
- Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. Best Practice & Res Clin Obstet Gynaecol 2008, doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.10.010
- Collins P, Flather M, Lees B et al. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. Eur Heart J. 2006;27:2046-53
- L'Hermite M, Simoncini T, Fuller S et al. Could transdermal estradiol+progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. Maturitas 2008; 50:185-201
- 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. Circulation 2007; 115: 840-5
- Rachon D, Teede H, Postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thromboembolism Climacteric. 2008;11: 273-9
- Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2007;22:1791-7
- Gambacciani M, Cappagli B, Ciapponi M et al. Ultralow dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. Maturitas 2008, 59: 2-6
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böörst J et al. A double-blind randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:904-11
- Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. Menopause 2002;9:162-70
- Laan E, van Lunsen RHW, Everaerd W. The Effects of Tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in post-menopausal women. Climacteric 2001;4:28-41
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women.NEJM 2008; 359:697-708
- Fuleihan GE. Tibolone and Promise of ideal Hormone Replacement Therapy NEJM 2008;359:753-55
- Conner P, Christow A, Kersmaekerc W. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effect of tibolone and continuous combined estrogen progestogen therapy. Climacteric 2004;7:50-8
- Valdivia I, Campodonico I, Tapia A et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. Fertil Steril 2004; 81:617-23
- Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas 2005;51: 21-28
- Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007; 57:81-84