

NUOVI TREND TERAPEUTICI IN ETA' POST-MENOPAUSALE

Davide De Vita, *Ermenegilda Coppola³

U.O. Ginecologia-Ostetricia, P.O. S. Francesco D'Assisi, Oliveto Citra, Salerno, ASL SA.

*U.O. Salute Mentale Distretto n. 4 Cava dei Tirreni, ASL SA

INTRODUZIONE

L'aspettativa di vita media nella donna supera ormai gli 80 anni e quindi la menopausa, evento fisiologico con implicazioni non solo bio-psicologiche ma anche socio-culturali, acquista un ruolo sempre più importante. La menopausa è caratterizzata, oltre che da una sintomatologia che incide sulla qualità di vita della donna, anche da una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto a quanto osservato nella donna ancora fertile. La carenza ormonale è stata dunque chiamata in causa quale fattore in grado di accelerare l'esordio clinico dell'aterosclerosi (1).

La terapia ormonale sostitutiva (HRT) in menopausa con estrogeni e progestinici è il presidio terapeutico ideale per alleviare i sintomi della menopausa (2, 3), migliorando la qualità di vita, riducendo il rischio di patologie cardiocircolatorie (1), di osteoporosi (4, 5) e di Alzheimer (6).

L'obiettivo attuale della ricerca nella dedicata alla menopausa è orientata sul valutare i benefici-rischi della correzione del deficit estrogenico e di migliorare l'efficacia-grado di tollerabilità, vie di somministrazione dei trattamenti, ridurre gli effetti indesiderati (7).

VALUTAZIONE DEI RISCHI-BENEFICI DELL'HRT

Gli ultimi 7 anni sono stati caratterizzati da una notevole confusione riguardo all'utilizzo della terapia ormonale in donne in post-menopausa: nei primi anni 2000 i risultati del Women's Health Initiative (WHI) (8,9) evidenziavano che, dopo 5 anni di HRT, in donne anziane, relativamente asintomatiche, che cominciavano il trattamento in media 13 anni dopo la menopausa, vi era un incremento del rischio di carcinoma mammario, di tromboembolismo 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 associazioni internazionali all'indicazione dell'HRT al dosaggio minimo, per il minor tempo possibile in donne con sintomi severi (10).

Successivamente, al 2002-2004 sono stati pubblicati diverse re-analisi 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 rapporto rischio-beneficio dell'HRT in specifici subsets di pazienti che comunemente affluiscono ai nostri ambulatori e di puntualizzare il ruolo cardine della personalizzazione terapeutica (11)

CARCINOMA MAMMARIO

La prolungata esposizione ormonale rappresenta un noto fattore di rischio per neoplasia mammaria. Basti pensare al fatto che la prosecuzione dell'attività ovarica spontanea oltre i 50 anni, di per sé, aumenta lievemente il rischio rispetto alla popolazione generale e così gli studi osservazionali più vecchi (12) evidenziavano un rischio relativo (RR) di 1.3 che si concretizzava dopo 5 anni di terapia. In quest'ottica i dati del WHI braccio estro-progestinico (8) sono sovrapponibili ai precedenti: RR 1.26 (che corrisponde ad un incremento del rischio assoluto di 8 casi/10.000 donne/anno), prevalentemente a carico di pazienti già in terapia ormonale prima dello studio, mentre successive re-analisi (13) hanno evidenziato che non vi era incremento del rischio nei pazienti che intraprendevano la terapia per la prima volta e nessun caso di insorgenza di carcinoma in situ, escludendo il ruolo di induttore neoplastico.

L'apparente paradosso dell'effetto protettivo della terapia solo estrogenica nei confronti della neoplasia mammaria emerso in pazienti isterectomizzate dai dati WHI del 2004 (9), di per sé in

parte spiegato da motivazioni sia biologiche che epidemiologiche, ha incrementato l'utilizzo del progestinico sistemico. Lo studio osservazionale francese E3N EPIC di Fournier del 2005 (14) e la sua successiva estensione fino al 2008 (15) ha confermato il ruolo del progestinico di sintesi in questo senso, mentre ha attribuito un significato neutrale al progesterone naturale. Non sono emerse invece differenze significative per i diversi tipi di progestinico di sintesi utilizzato, anche se altre evidenze sia in vivo sia in vitro sottolineerebbero l'importanza dell'attività androgenica del progestinico nella carcinogenesi mammaria (16, 17).

In conclusione quindi dagli studi più recenti, viene confermata l'importanza dell'associazione estrogeno-progestinica, il ruolo chiave della durata della terapia, mentre non sembrano esserci delucidazioni in termini di regime e via di somministrazione scelti. Nessuno studio recente conferma l'effetto protettivo dei bassi dosaggi terapeutici anche se vi sono buone evidenze in termini di riduzione di densità mammaria (14, 15, 18, 19)

MALATTIE CARDIOVASCOLARI E TROMBOEMBOLISMO

Gli studi di prevenzione primaria e secondaria (8,9, 20), a fronte di una riduzione degli eventi cardiovascolari del 40% evidenziata nei precedenti studi osservazionali, sembravano controindicare l'utilizzo della terapia ormonale in postmenopausa per un incremento del rischio cardiovascolare e di stroke ischemico, soprattutto nel primo anno di terapia. Non è necessario ricordare la scarsa rappresentatività della popolazione del WHI rispetto alle pazienti che comunemente affluiscono ai nostri ambulatori: età avanzata, lunga latenza della menopausa, elevata incidenza di obesità, ipertensione e dilipidemia.

Di concerto sono attualmente emersi nuovi e significativi dati volti a testimoniare un effetto età dipendente della terapia ormonale a livello del sistema cardiovascolare: l'azione precoce comporterebbe la normalizzazione del processo di rimodellamento di placca, mentre l'azione su vasi già patologici, in seguito, cioè, a lunga deprivazione estrogenica, ne favorirebbe al contrario la destabilizzazione e rottura, con meccanismo mediato da citokine, PCR, metalloproteinasi coinvolte nel mantenimento della funzione endoteliale. Clinicamente, infatti, la stratificazione del rischio cardiovascolare in base ad età ed ad anni dalla menopausa, apre la cosiddetta "window of opportunity" durante i primi anni postmenopausali in cui l'HRT consentirebbe una prevenzione cardiovascolare.

In realtà, vi sarebbero anche alcune evidenze (WHISP Pilot Study) per cui basse dosi di HRT dopo un evento acuto in donne più anziane, non aumenterebbero l'attivazione della cascata coagulativa e non incrementerebbero le recidive rispetto al placebo, enfatizzando il ruolo dei bassi dosaggi.

Dati correnti suggeriscono che la terapia solo con estrogeni o con progesterone naturale potrebbe offrire maggiore cardioprotezione rispetto ai regimi combinati con progestinici di sintesi.

Inoltre, grande attenzione deve essere posta, nella personalizzazione terapeutica in base ai fattori di rischio, alla via di somministrazione soprattutto circa l'effetto sul profilo lipidico, avendo un effetto più marcato la via orale nel miglioramento del profilo colesterolemico e nell'incremento viceversa della trigliceridemia. Lo stesso concetto deve essere applicato nella considerazione del rischio trombo embolico: come viene dimostrato nell'ESTHER Study (24) 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 peggiorativo.

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 estrogeno-progestinico (RR 0.68) ed estrogenico (RR 0.68 0.61) (8, 9).

Attualmente, inoltre, sono emersi dati sull'efficacia dei dosaggi bassi ed ultrabassi, nella prevenzione della perdita minerale ossea (25) (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 (10).

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

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 particolar 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 trombo embolico e minore richiesta di bilanciamento progestinico (26).
- 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 trans dermica in alcune donne, a maggior rischio trombo embolico, 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.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Mijatovic V., Van Der Mooren MJ, Stehower C.D.A., Netelenbo J. C., Kenemans P: Postmenopausal hormone replacement, risk estimation for coronary heart disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13:130-44
- 2) Valentini A, Petraglia F, De Vita D, Nappi C, Margutti A, degli Uberti EC, Genazzani AR. Changes of plasma calcitonin gene-related peptide levels in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Sep;175(3Pt1):638-42.
- 3) Jscob, Hillard T.C.: Hormone replacement therapy in the aged. *Drugs Aging* 1996; 8:193-213.
- 4) Cauley J.A., Seeley D.G., Ensrud K., Ettinger B., Black D.: Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1995; 122:9-16.
- 5) Sgherzi MR, Fabbri G, Bonati M, Maietta Latessa A, Segre A, De Vita D, De Leo V, Genazzani AD, Petraglia F, Genazzani AR. Episodic changes of serum procollagen type I carboxy-terminal pro peptide levels in fertile and postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38(1):60-4.
- 6) Paganini H.A., Henderson V.W.: Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern. Med.* 1996; 156: 2213-2217.
- 7) Manson J.E. et al: *N. Engl. J Med* 2001, 345:34-40.