

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E RISCHIO TROMBOEMBOLICO: COME VALUTARE, COME SCEGLIERE

Lidia L. Rota

Specialista in Ematologia e malattie cardiovascolari da trombosi

Presidente, Associazione per la lotta alla Trombosi e alle malattie cardiovascolari Onlus (ALT)
trombosi.org - @lidiathedocor - @altonlus

Introduzione

L'emostasi è un sistema complesso, basato sull'interazione fra diversi attori principali (Kemmeren et al, 2002):

- l'endotelio;
- la qualità e la quantità dei flussi arterioso, venoso, capillare;
- la quantità e la qualità delle piastrine;
- la quantità e la qualità di fattori pro- e anticoagulanti;
- meccanismi che regolano la fibrinolisi.

Vanno inoltre considerati altri fattori interferenti, come:

- l'infiammazione acuta o cronica;
- i precedenti personali o familiari per tromboembolia venosa/arteriosa;
- i precedenti ostetrici, quali poliabortività, gestosi, preeclampsia/eclampsia, diabete;
- la presenza di distioidismo, colon irritabile, infezioni attive o ricorrenti dell'apparato riproduttivo e delle vie urinarie.

Obiettivo del lavoro è descrivere la metodologia clinica più accurata per un'appropriata valutazione del **rischio tromboembolico** nella singola donna, prima dell'eventuale prescrizione della **terapia ormonale sostitutiva**, qualora la donna la desideri.

Il valore di un'anamnesi accurata

Il primo passo da compiere prima di prescrivere una terapia ormonale è la raccolta di un'anamnesi accurata, utilizzando un linguaggio appropriato e comprensibile alla paziente, che permetta di arrivare a una valutazione del **profilo di rischio cardiovascolare globale e tromboembolico**, considerando tutti i possibili elementi:

- profilo lipidico e glicemico;
- peso corporeo;
- abitudini di vita (fumo, attività fisica strutturata);
- precedenti personali e/o familiari per eventi tromboembolici arteriosi/venosi;
- infezioni recidivanti e/o in corso;
- malattie autoimmuni/infiammatorie croniche.

I parametri ematochimici da considerare sono:

- i livelli di marker infiammatori, quali proteina C reattiva (PCr), LDH, beta 2 microglobulina, fibrinogeno, D-dimero, emocromo con conta dei globuli bianchi (GB) e formula leucocitaria;

- la funzione tiroidea;
- i livelli di pro- e anticoagulanti naturali, quali fibrinogeno, S, C, AT III, RaPC, anticorpi antifosfolipidi (LAC, anticardiolipina, antibeta 2 glicoproteina);
- le mutazioni per trombofilia: mutazione Leiden del fattore V, mutazione H1299R del fattore V, mutazione G20210A di protrombina, PAI 4g5g.

Ormoni ed emostasi

Dobbiamo sempre valutare il bilancio rischi-benefici della terapia ormonale OC/HRT in ogni singola donna. Nella paziente che non ha precedenti personali, né assetto trombofilico su base genetica, né sbilanciamento tra fattori pro- e anticoagulanti al basale, né anticorpi antifosfolipidi positivi (sempre da confermare in due prelievi a distanza di 12 settimane) dobbiamo valutare **l'impatto atteso degli estrogeni**. Questi ormoni alterano l'equilibrio dell'emostasi aumentando il rischio di tromboembolia venosa, impattano sulla fibrinolisi, aumentano i livelli di fibrinogeno e dei fattori procoagulanti II, VII, VIII e X, che riducono i livelli di anticoagulanti AntiTrombina III e S, e di TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*): comportano quindi **un aumento del rischio di trombosi**, diverso in ogni singola donna.

È in discussione se gli estrogeni aumentino i livelli di proteina C anticoagulante, aumentando peraltro contemporaneamente i livelli degli inibitori di C (antitripsina, alfa 2 macroglobulina), ma aumentando anche i livelli di TPA (*Tissue Plasminogen Activator*), riducendo i livelli di plasminogeno e PAI-I e aumentando **il rischio trombosi soprattutto arteriosa** (Meijers et al, 2000; van Vlijmen et al, 2011).

L'aumento della concentrazione di estrogeni si accompagna anche ad **aumento della aPC resistance**, di per sé alterata in chi ha mutazione del fattore V Leiden e/o bassi livelli di S anticoagulante e di TFPI, e in chi utilizza OC di terza generazione più che OC di seconda, e durante l'uso di OC contenenti progestinici quali il drospirenone e il ciproterone: questo si traduce in **aumento del rischio di tromboembolia soprattutto venosa**, ma non solo.

Ormoni: vie di somministrazione e rischio

Circa le vie di somministrazione: le formulazioni somministrate per via transdermica e gli anelli vaginali permettono la liberazione di estrogeni e progestinici che vengono comunque metabolizzati dal fegato, seppur evitando il primo passaggio tipico della via orale. Esse hanno quindi **un minore impatto sulla produzione di anticoagulanti naturali**, dipendente dal fegato, che si riduce (in particolare S e AT III) e inducono **uno stato di ipercoagulabilità** con conseguente aumento del **rischio di trombosi**.

Persistono comunque **alcuni dubbi emersi da studi non conclusivi** sull'ipotesi che la HRT induca uno stato protrombotico o, all'opposto, abbia addirittura un effetto anticoagulante. Va comunque considerato che l'HRT aumenta la aPC resistance, riduce S e C anticoagulanti, moltiplica di 2-4 volte il rischio di TEV, aumenta il rischio di eventi cardiovascolari e di cancro della mammella: questo rischio offusca eventuale i benefici nella cura dell'osteoporosi e nella prevenzione del cancro del colon-retto. Sappiamo inoltre che la HRT non migliora la qualità della vita nelle donne asintomatiche.

La HRT dovrebbe quindi essere prescritta solo per scelta terapeutica, in donne in post menopausa con sintomi impattanti sulla qualità della vita.

La letteratura offre diversi spunti ancora inconclusivi.

L'«*Heart and estrogen/progestin replacement study*» ha studiato 2.500 donne, la «*Women's Health Initiative*» 16.000: concludono che HRT si associa ad aumento del rischio di trombosi venosa e arteriosa, smentiscono il vantaggio dell'HRT sulla salute cardiovascolare ed evidenziano che il rischio relativo è diventato ormai un rischio assoluto di 2.3 casi per 1000 donne/anno.

L'unico studio che confronta la HRT con placebo su 140 donne con precedenti per TEV è stato concluso precocemente per un aumento della TEV nel gruppo in HRT: 10.7 versus 2.3.

Il database di Cochrane ha analizzato 40.140 donne in postmenopausa e conclude che la HRT non protegge da mortalità per tutte le cause, cardiovascolare, da infarto e ictus ischemico, e da necessità di interventi di rivascolarizzazione (bypass o angioplastica), che aumentano il rischio per TEV ed embolia polmonare con un RR 1.8.

Per tornare alla biochimica, indispensabile per poter prendere una decisione appropriata, dobbiamo tener conto che tutti gli estrogeni hanno impatto sulla emostasi, con un rischio probabilmente minore per gli estrogeni esterificati e le formulazioni contenenti progesterone ed estrogeni, che aumentano il rischio se paragonati a formulazioni contenenti solo estrogeni (ma il dato è ancora in discussione). Ancora in discussione sono anche gli effetti sul rischio di trombosi legato a formulazioni contenenti solo progesterone, o somministrate per via transdermica, che sembra preferibile, quando la HRT sia indispensabile, in donne ad alto rischio di TEV con sovrappeso, età superiore ai 60 anni, precedenti per TEV.

Ma grande attenzione va posta alle **mutazioni note per trombofilia**, presenti in circa il 6-8 per cento della popolazione asintomatica, e non diagnosticate, in quanto non è ancora chiaro l'impatto della HRT nei trattamenti a lungo termine.

I **fitoestrogeni**, a fronte di un lieve beneficio e della quasi completa assenza di effetti collaterali, sembrano avere, in alcune formulazioni, un'attività selettiva sulla modulazione del recettore per estrogeni; ci sono dubbi sulla loro efficacia e sicurezza, anche se si può considerare un certo effetto placebo.

Il rischio di TEV in donne che iniziano la HRT deve essere considerato alto nei primi 6/12 mesi di utilizzo: quindi è doveroso valutare un bilancio rischi-benefici, in particolare nel primo mese di utilizzo. Poiché è previsto che gli ormoni provochino una riduzione del livello di S anticoagulante intorno al 50% del valore iniziale già dal primo mese di utilizzo, si ritiene prudente, nelle pazienti senza precedenti personali o familiari ostetrici o per trombosi o poliabortive, dosare S, C e AT III fibrinogeno e D-dimero prima dell'inizio della terapia e a un mese da inizio: se S si riduce a valori < 50%, si raccomanda di rivedere la valutazione rischi/benefici (Bloemenkamp et al, 2000).

Conclusioni

La HRT **non deve essere prescritta** in donne con pregressi eventi da trombosi venosa o arteriosa.

Per quanto riguarda l'eventuale prescrizione di HRT in donne con trombofilia gli studi a disposizione dimostrano che:

- nelle donne con mutazione Leiden del fattore V il rischio si moltiplica per 4.8;
- nelle donne con mutazione G20210A il fattore II protrombina si moltiplica per 3.4;
- nelle donne con ambedue le mutazioni il rischio si moltiplica per 25.

Un altro studio evidenzia un rischio più alto:

- per 9 nelle donne con mutazione Leiden del fattore V;
- per 14 nelle donne con mutazione protrombina;
- per 14 nelle donne con malattia coronarica.

Un ulteriore studio segnala che HRT + Leiden si associano a TEV in 15.4/100 donne/anno contro 2/100 donne/anno nelle pazienti con Leiden senza HRT.

Si deduce quindi che **la combinazione HRT + una delle due mutazioni moltiplica il rischio**, e si raccomanda quindi uno studio approfondito dell'emostasi sempre prima di prescrivere la terapia.

Prima di prescrivere la HRT raccomandiamo di prendere in considerazione le seguenti categorie:

- donne con trombofilia, asintomatiche per menopausa, con bassi livelli di AT, S o C: **non prescrivere la HRT**;
- donne con familiarità per trombosi e/o cancro della mammella, con dislipide-mia, fumo, sovrappeso, diabete: **rischi-benefici della HRT da valutare**.

Se e quando è appropriato e necessario prescrivere la HRT è d'obbligo:

- **informare** chiaramente la paziente sui rischi e sui sintomi sospetti per trombosi;
- eventualmente **preferire** la formulazione transdermica o terapie alternative.

Non è indispensabile testare per trombofilia tutte le donne: ma è prudente approfondire **il profilo di rischio** in donne sospette per precedenti personali non diagnosticati o per precedenti familiari.

Ci attendono future sfide:

- studiare meglio la relazione fra le diverse formulazioni di HRT e il rischio di trombosi venosa/arteriosa;
- cercare nuove formulazioni, nuove molecole e nuove vie di somministrazione.

Ma soprattutto dovremo **migliorare la stratificazione del rischio** identificando i fattori confondenti che differenziano la risposta individuale di ogni singola donna al trattamento ormonale, stabilendo una stretta collaborazione con esperti di emostasi e trombosi che sappiano guardare al di là delle linee guida esistenti, sempre obsolete nel momento stesso in cui vengono pubblicate.

È appropriato rivalutare la necessità di **una medicina personalizzata** confezionando un "vestito" che, pur partendo da una taglia standard, deve essere adattato a ogni singola donna.

Bibliografia

- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med.* 2000;160(1):49-52
- Kemmeren JM, Alg'A A, Meijers JC, Bouma BN, Grobbee DE. Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestogens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):199-205
- Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):9-14
- van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood.* 2011;118(8):2055-2061

Approfondimenti

- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-1231
- Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Mar;24(2):217-225. doi: 10.1177/1076029616683802. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28049361
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Venous Thromboembolism and Hormone Replacement Therapy*. Green-top Guideline No. 19. 3rd ed. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011:6
- Sandset PM. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res*. 2013;131(suppl 1):S4-S7
- Scarabin PY. Hormones and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric*. 2014;17(suppl 2): 34-37
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154-164
- Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2010;126(1):5-11