Terapia ormonale sostitutiva e rischio di tromboembolismo venoso

Data 07 febbraio 2009
Categoria ginecologia

Gli estrogeni orali aumentano il rischio di TEV di 2 o 3 volte nelle donne in postmenopausa, specie durante il primo anno e nelle pazienti con mutazioni protrombotiche o elevato indice di massa corporea.

Nonostante dati recenti ne abbiano evidenziato un profilo rischio/beneficio sfavorevole nei trattamenti a lungo termine, la terapia ormonale sostitutiva (TOS), a livello internazionale, è ancora ampiamente utilizzata nelle donne in post-menopausa. A fronte degli effetti positivi su sintomi ipoestrogenici e sulla prevenzione delle fratture osteoporotiche, la TOS è stata associata ad eventi avversi gravi, quali carcinoma mammario e tromboembolismo venoso (TEV). Alcuni RCT hanno inoltre mostrato un aumento del rischio di coronaropatie e stroke con l'impiego della TOS (vedi SIF-Farmaci in evidenza n. 11 del 01.04.2008).
Sebbene fosse nota da tempo l'influenza degli estrogeni sull'attivazione del processo di coagulazione nelle donne in post-menopausa, fino al 1996 il rischio di TEV associato alla TOS veniva considerato irrilevante. I dati provenienti da studi osservazionali (Lowe G. Women's Health 2007; 3: 87-97), confermati successivamente da alcuni RCT, hanno invece evidenziato l'esistenza di una associazione consistente tra TEV e TOS nelle donne in post-menopausa. I risultati della maggior parte di questi studi, che hanno preso in considerazione poche specifiche terapie ormonali, non possono però essere estesi ad altri regimi terapeutici, soprattutto quelli impiegati in alcuni Paesi europei. Esistono evidenze (Scarabin PY et al. Lancet 2003; 362: 428-32) che hanno messo in luce l'importanza della via di somministrazione degli estrogeni nel determinare il rischio di TEV.

Alla luce di queste premesse, l'obiettivo della presente revisione sistematica è stato quello di determinare il rischio di TEV nelle donne in terapia ormonale sostitutiva, prendendo in esame il disegno degli studi, le caratteristiche delle terapie ormonali utilizzate e gli aspetti clinici del TEV.

È stata condotta una ricerca elettronica degli articoli pubblicati su Medline dal 1974 al 2007 che includessero termini correlati alla TOS in combinazione a quelli relativi al TEV. Sono stati identificati anche articoli originali antecedenti tramite le revisioni pubblicate dopo il 1970. Sono state escluse le pubblicazioni che non erano in lingua inglese, non correlate all'argomento, relative ai contraccettivi e gli studi biologici. Sono state inoltre scartate le revisioni sistematiche e gli articoli che non riportavano stime di rischio del TEV.
Sono stati considerati eleggibili per l'inclusione nella metanalisi 24 studi, successivamente sottoposti ad un controllo di qualità. Nel caso degli RCT è stata valutata la qualità di alcuni elementi, quali randomizzazione, cecità, presenza di informazioni sulle interruzioni del trattamento. Relativamente agli studi osservazionali, è stata utilizzata una checklist basata sulle raccomandazioni riportate nel documento stilato dal Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology Group (Stroup DF et al. JAMA 2000; 283: 2008-12).
Gli studi sono stati suddivisi in base al disegno (osservazionali oppure RCT). I dati sono stati classificati secondo le caratteristiche della TOS (via di somministrazione, tipo di estrogeni, durata del trattamento, estrogeni coniugati con progestinici o non coniugati) e del TEV (idiopatico o secondario, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accertamento del TEV).

La revisione sistematica ha incluso complessivamente 8 studi osservazionali e 9 RCT.
La metanalisi degli studi osservazionali ha mostrato un incremento del rischio relativo di TEV con gli estrogeni orali, ma non con quelli somministrati per via transdermica. È stato evidenziato un rischio maggiore di eventi tromboembolici idiopatici di nuova insorgenza negli utilizzatori di estrogeni orali (OR 2,5; IC 95% 1,9-3,4) rispetto ai non utilizzatori di estrogeni, mentre il rischio è risultato invariato per i pazienti che assumevano estrogeni per via transdermica (OR 1,2; IC 95% 0,9-2,7). I soggetti che avevano impiegato estrogeni orali nel passato non hanno presentato un incremento del rischio rispetto ai nuovi utilizzatori. Il rischio di TEV nelle donne trattate con estrogeni orali è risultato più elevato nel primo anno di trattamento (OR 4,0; IC 95% 2,9-5,7). Non sono state rilevate differenze di rischio tra estrogeni da soli ed in combinazione al progestinico (2.6 vs 2.2; p=0.45). Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche del TEV, non sono state osservate variazioni nella tipologia degli eventi (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) in relazione all'impiego degli estrogeni orali.

La metanalisi degli RCT ha confermato l'aumento del rischio di TEV nelle donne in terapia con estrogeni orali (OR 2,1; IC 95% 1,4-3,1). L'OR risultante dalla combinazione di RCT e studi osservazionali relativo all'associazione di TEV ed uso di estrogeni orali è risultato pari a 2.4 (1.4-3.1). L'impiego di estrogeni orali in donne con alcuni fattori predisponenti al TEV (mutazioni trombogeniche o obesità) ha mostrato di determinare un ulteriore incremento del rischio, contrariamente agli estrogeni somministrati per via transdermica che sembravano invece non influenzare il rischio trombotico in queste pazienti.

I risultati della presente metanalisi dovrebbero essere interpretati con particolare cautela, alla luce della carenza di dati accertati circa gli effetti degli estrogeni transdermici e degli ormoni progestinici sul rischio trombotico. Gli studi inclusi nella revisione presentano, inoltre, un alto livello di eterogeneità in relazione alla durata del trattamento nel caso degli RCT ed alla tipologia degli eventi trombotici per gli studi osservazionali. Differenze sono state individuate nei risultati ottenuti anche relativamente al disegno dello studio, con una possibile sottostima dei rischi della TOS provenienti dagli

RCT.

In conclusione, la metanalisi di RCT e studi osservazionali mostra che gli estrogeni orali aumentano il rischio di TEV di 2 o 3 volte rispetto al basale nelle donne in postmenopausa. Il rischio è ancora più elevato durante il primo anno di trattamento e nelle pazienti che presentano mutazioni protrombotiche o elevato indice di massa corporea.
Gli estrogeni per via transdermica sembrano essere più sicuri in relazione al rischio trombotico. Sarebbero necessari ulteriori dati per investigare differenze tra i diversi regimi ormonali, in particolar modo quelli progestinici.

Commento

Nell'editoriale di accompagnamento alla revisione vengono illustrati alcuni aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati ottenuti.
A causa della mancanza di dati randomizzati sugli estrogeni somministrati per via transdermica, la relazione tra TEV e via di somministrazione della TOS si è basata esclusivamente sull'analisi di 4 studi osservazionali.
La metanalisi di questi studi indica un potenziale trombotico irrilevante degli estrogeni somministrati per via transdermica, anche in pazienti ad alto rischio di TEV. Bisognerebbe però considerare che l'effetto della via di somministrazione potrebbe essere influenzato dal tipo di estrogeno utilizzato. Ad esempio, contrariamente alle aspettative, si è osservato che il cerotto contraccettivo contenente etinilestradiolo a basso dosaggio (20 µg/die) produce concentrazioni seriche del componente estrogenico più alte del 60% rispetto a quelle derivanti dalle compresse da 30 µg. Tre studi postmarketing che hanno confrontato le formulazioni transdermiche o orali di alcuni contraccettivi, hanno, inoltre, mostrato un aumento del rischio di TEV con i cerotti.
Ulteriori indagini sarebbero necessarie per stabilire l'influenza dei differenti tipi di ormoni sull'insorgenza di eventi tromboembolici. I derivati progestinici non pregnani sembrano avere, infatti, un potenziale trombotico maggiore rispetto a quelli appartenenti al gruppo dei pregnani, come il medrossiprogesterone, maggiormente rappresentati negli studi inclusi nella metanalisi.
Le donne sane in postmenopausa dovrebbero essere informate in merito al rischio tromboembolico della TOS somministrata per via orale. Poiché sembra esistere una relazione dose-risposta, è possibile che il rischio si riduca alle dosi più basse di ormoni. Alle donne che presentano una storia clinica di TEV o mutazioni protrombotiche, dovrebbero essere offerte delle alternative terapeutiche agli estrogeni.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimentibibliografici

Canonico M, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336: 1227-31.
Roberts H. Type of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism. BMJ 2008; 336: 1203-4.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]