Terapia ormonale sostitutiva in menopausa: risultati da nuovi studi

Data 28 ottobre 2012
Categoria ginecologia

Nuovi studi suggeriscono che la terapia ormonale sostitutiva prescritta precocemente dopo la menopausa è sicura.

Com'è noto, dopo la pubblicazione del famoso studio WHI la prescrizione della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa è stata oggetto di discussioni.

Recentemente la United States Preventive Services Task Force ha effettuato una revisione sistematica della letteratura per valutare le evidenze derivanti da studi clinici randomizzati e controllati in cui la TOS era stata prescritta per la prevenzione primaria di patologie croniche. La maggior parte dei dati deriva dallo studio WHI.
La Task Force ha concluso che la TOS (sia sotto forma di estrogeni associati a progestinici che di estrogeni da soli) è associata ad un ridotto rischio di fratture e ad un aumentato rischio di ictus, eventi tromboembolici, malattie della colecisti e incontinenza urinaria. Per quanto riguarda il rischio di cancro mammario, l'effetto è divergente: rischio ridotto per gli estrogeni da soli, aumentato per gli estrogeni associati a progestinici.

Sempre recentemente la North American Menopause Society ha emanato alcune raccomandazioni:
1) la terapia combinata estroprogestinica può essere usata per 3-5 anni al fine di minimizzare il rischio di cancro mammario
2) gli estrogeni da soli (nelle donne senza utero) possiedono un profilo di rischio più favorevole che ne permette un utilizzo per 7 anni
3) gli estrogeni a basso dosaggio (transdermici o per os) sono associati ad un minor rischio di trombosi venosa e ictus, anche se le evidenze derivano soprattutto da studi osservazionali.

In realtà lo studio WHI era stato a suo tempo criticato da più parti. Si faceva notare, per esempio, che le donne arruolate nel trial avevano un'età più avanzata di quelle che, nella pratica clinica, vengono sottoposte a trattamento per i disturbi menopausali. Un'altra critica era che le dosi di ormoni usate nello studio erano superiori a quelle usate attualmente. Infine qualcuno espresse dubbi sulla bontà della randomizzazione.

Va poi considerato che una delle caratteristiche fondanti della scienza moderna, come diceva giustamente Popper, è che ogni dato non si deve mai ritenere definitivo: è valido finchè non viene modificato o confutato da ricerche successive.

Già l'analisi per sottogruppi del WHI aveva evidenziato che se la TOS viene iniziata poco tempo dopo la menopausa non si ha un aumento del rischio cardiaco rispetto al placebo, come invece avviene se la TOS viene iniziata dopo 10 o più anni dalla menopausa .

Un'altra analisi dei dati del WHI evidenziava un possibile effetto cardioprotettivo della TOS dopo 6 anni di terapia per le donne che avevano iniziato la terapia subito dopo la menopausa .

E si deve citare anche una metanalisi del 2004 che suggerisce come la TOS iniziata prima dei 60 anni riduce in maniera statisticamente significativa i decessi del 39% (con un NNT di 44), mentre non ci sono cambiamenti della mortalità nelle donne con più di 60 anni .

L'American Association of Clinical Endocrinologists, in un recente documento, dopo aver passato in rassegna gli studi principali, suggerisce che la TOS prescritta subito dopo la menopausa non ha effetti cardiovascolari negativi e, anzi, potrebbe essere utile sotto questo profilo .

Anche la North American Menopause Society (NAMS) sottolinea che nella fascia di età compresa tra 50 e 59 anni o comunque entro 10 anni dall'inizio della menopausa la TOS porta a benefici.

Un ulteriore contributo deriva dai risultati preliminari dello studio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study), presentati il 3 ottobre 2012 al 23° Meeting annuale della NAMS. Anche se lo studio deve ancora essere pubblicato e sottoposto alla critica degli esperti, i dati presentati sono comunque molto interessanti. Essi mostrano che la TOS iniziata precocemente dopo la menopausa con basse dosi di estrogeni transdermici e progesterone mensile ciclico non portano ad un aumento del rischio cardiaco mentre migliorano l'ansia e la depressione. Lo studio KEEPS è un RCT in doppio cieco, della durata di 4 anni, che ha arruolato donne di età compresa tra 42 e 58 anni (età media 52 anni) che erano entrate in menopausa al massimo da 3 anni. I parametri utilizzati per valutare la sicurezza cardiovascolare sono stati lo spessore dell'intima media carotidea e lo score calcico coronarico.

Nel frattempo un altro studio molto interessante è stato recentemente pubblicato dal BMJ . Si tratta di uno studio danese in cui sono state arruolate 1006 donne (età 45-58 anni) entrate di recente in menopausa. Le partecipanti sono state randomizzate in due gruppi, uno trattato con estrogeni/progesterone (oppure solo estrogeni in caso di isterectomia) mentre l'altro non riceveva nessun trattamento e fungeva da controllo. L'intervento, che era iniziato negli anni

1990-1993, venne interrotto dopo 11 anni,quando furono pubblicati i risultati del WHI. Tuttavia gli autori hanno continuato a seguire le partecipanti per un totale di 16 anni di follow up.
L'endpoint primario dello studio era costituito da morte, ricoveri per scompenso cardiaco, infarto miocardico. Si è visto che la TOS portava, dopo 10 anni dall'intervento, ad una riduzione dell'endpoint primario del 52% (p = 0,015). I decessi furono 15 nel gruppo TOS e 26 nel gruppo controllo (riduzione del rischio relativo del 53%, p = 0,084).
Non si è riscontrato, nel gruppo trattato, un aumento del rischio neoplastico e in particolare del rischio di cancro mammario.
Anche a distanza di 16 anni i benefici della TOS sull'endpoint primario continuavano ad essere presenti.

Chedire?
Probabilmente ci sarà più materiale per la discussione quando saranno pubblicati e sottoposti ad analisi i risultati dello studio KEEPS oltre a quelli di un altro RCT ancora in corso (l'Early versus Late Intervention Trial with Estradiol).
E' dimostrato che la TOS è un trattamento molto efficace nel trattare i sintomi della menopausa e i dati che arrivano ora dalla letteratura appaiono rassicuranti: confermano studi e metanalisi precedenti e avvalorano quanto espresso dalle Società Scientifiche più sopra citate .

RenatoRossi

Bibliografia

1. Nelson HD, Walker M, Zakher B, et al. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. Ann Intern Med. 2012 May 28.

2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5453

3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3268

4. Salpeter SR et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. J Gen Intern Med 2004;19:791-804.

5. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012 Oct 9;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.

6. Toh S et al. Coronary Heart Disease in Postmenopausal Recipients of Estrogen Plus Progestin Therapy: Does the Increased Risk Ever Disappear? A Randomized Trial. Ann Intern Med 2010 Feb 16; 152: 211.217.

7. Cobin RH et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement on Hormone Replacement Therapy (HRT) and Cardiovascular Risk.