Estrogeni per os vs transdermici: effetti sulla patologia colecistica

Data 25 maggio 2009
Categoria ostetricia

Le patologie della colecisti sono molto comuni nelle donne in post-menopausa e l'uso della TOS ne incrementa il rischio.

La terapia transdermica rispetto a quella orale riduce sostanzialmente il rischio di ospedalizzazione per colecistopatie e consente di evitare una colecistectomia su 140 utilizzatrici in un periodo di 5 anni.

Le attuali evidenze, supportate dai risultati di alcuni trial clinici randomizzati e di studi osservazionali, dimostrano un aumento del rischio di malattie della colecisti (colelitiasi, colecistite, colecistectomia) nelle donne in età postmenopausale che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva (TOS). È stato ipotizzato che il rischio di colecistopatie potrebbe ridursi utilizzando estrogeni somministrati per via transdermica piuttosto che per via orale.
Lo studio Million Women Study ha valutato la relazione tra la modalità di somministrazione ed il tipo di TOS e l'incidenza di colecistopatie in un'ampia corte di donne in postmenopausa nel Regno Unito.
Si tratta di un'analisi prospettica basata sull'osservazione di una popolazione costituita da 1,3 milioni di donne di età compresa tra 50 e 69 anni (età media 56 anni), reclutate tra il 1996 e il 2001 nei centri di senologia di Inghilterra e Scozia afferenti all'NHS (National Health Service).
Al momento del reclutamento, le donne partecipanti allo studio hanno fornito informazioni relative al tipo di TOS utilizzata, a fattori sociodemografici ed antropometrici, alla storia medica e riproduttiva. Informazioni aggiuntive sulla TOS e la dieta utilizzata sono state richieste dopo 3 anni dal reclutamento tramite questionario. Tutte le partecipanti sono state registrate all'NHS con un codice identificativo unico, che ha permesso di accedere ai loro principali dati sanitari, quali gli accessi ai centri di senologia ed agli ospedali, i registri relativi ai decessi ed ai tumori. Le donne sono state quindi seguite tramite record linkage ottenendo un follow-up per tutti gli eventi citati.
Gli outcome principali dello studio sono stati il rischio relativo aggiustato ed i tassi di incidenza standardizzati dei ricoveri ospedalieri per colelitiasi o colecistite o colecistectomia in funzione del ricorso alla TOS. Sono state escluse dall'analisi le donne in premenopausa o perimenopausa, con storia di cancro (eccetto carcinomi cutanei non melanoma), che fossero state ospedalizzate per colecistopatie prima del reclutamento o per le quali non fossero disponibili sufficienti informazioni sulla TOS utilizzata.

Lo studio ha incluso una popolazione di 1.001.391 donne in post-menopausa, ossia il 95% della coorte complessiva. In totale, il 32% delle pazienti utilizzava la TOS al momento dello studio ed il 18% la aveva impiegata solo in passato. Tra le utilizzatrici correnti, il 77% faceva uso di una formulazione orale di estrogeni ed il 18% di una formulazione transdermica.
Il follow-up medio a 2,8 anni è stato ottenuto per il 65% delle partecipanti. I tassi di interruzione della TOS sono risultati sovrapponibili nei gruppi trattati con formulazioni estrogeniche per via orale e transdermica (10% e 9% per anno, rispettivamente).

Durante il follow-up, 19.889 donne sono state ospedalizzate per patologie della colecisti; di queste, 17.190 (86%) hanno subito una colecistectomia. Effettuando un confronto con le donne che non avevano mai impiegato la TOS, è stato evidenziato un maggior rischio di ricoveri ospedalieri per colecistopatia nelle utilizzatrici correnti di TOS (RR 1,64; 1,58-1,69) e, seppur in maniera inferiore, anche nelle donne che avevano impiegato la TOS nel passato (RR 1,27; 1,22-1,32). I risultati erano sovrapponibili prendendo in considerazione come misura di esito la colecistectomia (utilizzatrici correnti - RR 1,69; 1,63-1,75; vecchie utilizzatrici – RR 1,29: 1.23-1,34).
Il rischio di colecistopatie è risultato sostanzialmente inferiore per le donne sottoposte alla somministrazione transdermica della TOS rispetto a quelle trattate per via orale (RR 1,17; 1,10-1,24 vs 1,74; 1,68-1,80), così come il rischio di colecistectomie (RR 1,18; 1,10-1,27 vs 1,80; 1,74-1,87).
I rischi relativi non hanno subito variazioni sostanziali all'aggiustamento per potenziali fattori di confondimento (fumo, assunzione di alcool, attività fisica, uso precedente di contraccettivi orali, terapie per ipertensione, ipercolesterolemia, dieta, storia di stroke, patologie cardiovascolari, trombosi, ooforectomia bilaterale). I rischi relativi per colecistopatie hanno mostrato una riduzione all'incremento dell'indice di massa corporea.
Nelle donne in terapia orale, gli estrogeni equini sono stati associati ad un lieve incremento del rischio di colecistopatia rispetto all'estradiolo (RR 1,79; 1,72-1,87 vs 1,62; 1,54-1,70; p<0,001).
Inoltre, rispetto all'uso di basse dosi, il rischio è risultato maggiore per le donne trattate con alte dosi di estrogeni. Per gli estrogeni equini, il valore di RR è risultato 1,91 (1,78-2,04) a dosi >0,625 mg ed 1,76 (1,68-1,84) per dosi =0,625 mg; con estradiolo il valore di RR è risultato 1,68 (1,59-1,77) a dosi >1 mg vs 1,44 (1,31-1,59) a dosi =1 mg. Non sono state osservate sostanziali variazioni di rischio tra estrogeni, estrogeni coniugati, tibolone o altri farmaci. I progestinici somministrati per via orale o transdermca non alteravano in maniera significativa il rischio.
Nell'arco di 5 anni, i tassi standardizzati di ricoveri ospedalieri per colecistectomia per 100 donne sono stati 1,1 per il non uso, 1,3 per la somministrazione transdermica e 2,0 per la terapia orale.

Gli autori riconoscono alcuni limiti dello studio relativi alla raccolta delle informazioni sulla TOS che è avvenuta fondamentalmente nella fase di reclutamento delle partecipanti ma, sebbene alcune variazioni possano essersi verificate nel periodo di follow-up, queste sembrano non aver inficiato l'attendibilità dei risultati. Inoltre, i dati raccolti sugli effetti della modalità di somministrazione della TOS in questa coorte di pazienti sono specifici per le patologie della

colecisti, poiché non sono state osservate differenze di rischio su altre patologie di interesse, come carcinoma mammario e cancro ovarico o comparsa di fratture.

Le patologie della colecisti sono molto comuni nelle donne in post-menopausa e l'uso della TOS ne incrementa il rischio.
La terapia transdermica rispetto a quella orale riduce sostanzialmente il rischio di ospedalizzazione per colecistopatie e consente di evitare una colecistectomia su 140 utilizzatrici in un periodo di 5 anni.

DottoressaapolaCutroneo

Riferimentobibliografico

Liu B et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. BMJ 2008; 337: a386. doi: 10.1136/bmj.a386

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