TOS in donne anziane aumenta rischio cardiovascolare

Data 23 giugno 2008
Categoria ginecologia

I risultati dello studio WISDOM confermano che le donne che iniziano o riprendono la terapia combinata di estrogeno e progestinico in media 14 anni dopo la menopausa sono ad aumentato rischio di patologie cardiovascolari e tromboembolismovenoso.

Nel 1989 il Medical Research Council (MRC) del Regno Unito ha ideato un trial controllato randomizzato per valutare i rischi e i benefici a lungo termine della TOS. Si tratta del Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM), il cui reclutamento è iniziato nel 1999.

Metodi

L'arruolamento ha avuto luogo nell'ambito della medicina di base.
Nel Regno Unito le partecipanti sono state seguite tramite 384 centri di medicina generale appartenenti al MRC General Practice Research Framework. Hanno inoltre partecipato 91 centri in Australia e 24 in Nuova Zelanda. Un totale di 284.175 pazienti sono state registrate nei centri partecipanti (224.075 provenivano dal Regno Unito, 36.210 dall'Australia, e 23.890 dalla Nuova Zelanda). Di queste 226.282 erano eleggibili per la sperimentazione.
Le pazienti eleggibili dovevano essere donne in postmenopausa, che non avevano avuto alcun ciclo mestruale negli ultimi 12 mesi o erano state sottoposte ad isterectomia.
Criteri di esclusione erano: pregressa storia personale di cancro al seno; qualsiasi altro tipo di cancro negli ultimi 10 anni, ad eccezione del tumore delle cellule squamose o basali della pelle, endometriosi o iperplasia endometriale; tromboembolismo venoso; infarto del miocardio; angina instabile; incidente cerebrovascolare; emorragia subaracnoidea; attacco ischemico transitorio; impiego della TOS negli ultimi 6 mesi.
Scopo dello studio era reclutare almeno 22.300 donne in postmenopausa e valutare il profilo rischio-beneficio a lungo termine della TOS con particolare enfasi sulle malattie cardiovascolari e la demenza. Il disegno
ha reso possibili due confronti: terapia combinata estroprogestinica vs placebo e, nelle donne sottoposte a isterectomia, estrogeno da solo vs terapia combinata di estrogeno e progestinico.
Gli outcome primari erano: malattia cardiovascolare, fratture osteoporotiche e cancro al seno. Gli outcome secondari erano: mortalità per cancro al seno, altri tumori, decesso per altre cause, tromboembolia venosa, malattia cerebrovascolare e demenza.

Risultati

Il reclutamento (iniziato nel 1999 nel Regno Unito e nel 2000 in Australia e Nuova Zelanda) era ancora in corso quando, nel 2002, il MRC ha interrotto il trial a seguito della pubblicazione dei primi risultati provenienti dal braccio dello studio WHI in trattamento combinato di estrogeno e progestinico.
Data la prematura chiusura del trial, la durata media del follow-up è stata di 11,9 mesi (interquartile 7,3- 19,6) con una durata totale del follow- up di 6498 anni-donna. Il numero totale di eventi per tutti gli outcome dello studio è stato basso dal momento che il trial è stato interrotto prematuramente. Rispetto alle pazienti che assumevano placebo, quelle in trattamento con terapia combinata hanno mostrato un significativo aumento di eventi cardiovascolari (26,9 vs 0 per 10.000 anni-donna, P=0,016) e di tromboembolismo venoso (85,1 vs 11,5 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 7,36 P<0,001) e una riduzione non significativa nell'incidenza di fratture osteoporotiche (155,3 vs 226,2 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 0,69 ,P=0,07).
Gli 11 eventi cardiovascolari registrati si sono tutti verificati nelle pazienti randomizzate a TOS (nove in terapia combinata e due in trattamento con soli estrogeni). Tutte le pazienti, tranne due, avevano più di 64 anni e presentavano uno o più fattori di rischio cardiovascolare.
Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa degli eventi cerebrovascolari tra il gruppo placebo con un'incidenza di 73,4 (IC 95%: 46,8-115,0) per 10.000 anni-donna e il gruppo in terapia combinata con un'incidenza di 53,8 (IC 95%: 31,9- 90,9) (hazard ratio 0,73 ,P=0,38).
Il numero di partecipanti e il numero di eventi nel confronto tra terapia a base di estrogeno e progestinico vs estrogeno da solo sono stati inferiori rispetto a quelli presenti nel confronto tra terapia combinata di estrogeno e progestinico vs placebo.
Si ritiene tuttavia che nel gruppo in trattamento con terapia combinata vi sia stato un aumento di eventi cardiovascolari (47,8 vs 23,6 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 2,03 P=0,40) e di tromboembolismo venoso (84,3 vs 35,3 per 10.000 anni-donna, hazard ratio 2,39 ,P=0,19).

Conclusioni

I dati provenienti dallo studio WISDOM suggeriscono che le donne che iniziano o riprendono la terapia combinata di estrogeno e progestinico in media 14 anni dopo la menopausa sono ad aumentato rischio di patologie cardiovascolari e tromboembolismo venoso, almeno nei primi anni del trattamento. È stata riscontrata una diminuzione del rischio di fratture osteoporotiche e nessuna differenza nel rischio di stroke o cancro.

Fonte: BMJ 2007; 335: 239-50.

Commento di Luca Puccetti

Questi risultati sono in accordo con quanto riscontrato nel braccio dello studio WHI in trattamento combinato estroprogestinico, e dimostrano che la terapia combinata non dovrebbe essere somministrata, per la prevenzione delle patologie cardiovascolari, nelle donne più anziane in postmenopausa. Lo studio WHI e lo studio WISDOM non hanno tuttavia risposto alla questione dei benefici a lungo termine della TOS nelle donne che iniziano la terapia intorno alla menopausa per controllarne i sintomi. Hanno dimostrato che in generale non vi è alcun beneficio per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, e vi sono dei potenziali rischi nelle donne con lievi sintomi di carenza di estrogeni che iniziano la TOS diversi anni dopo la menopausa. I detrattori del WHI hanno osservato che le donne arruolate erano molto anziane e verosimilmente con una grave ateromasia diffusa pertanto sarebbero prevalsi gli effetti procoagulativi degli estrogeni piuttosto che gli effetti benefici sul metabolismo e sull'elasticità vasale. Inoltre permane il dubbio del mancato controllo dei dati per l'assunzione di FANS.
La donna prima della menopausa ha meno infarti dell'uomo. Perchè mai allora la TOS invece di far bene aumenta gli eventi rispetto al placebo come evidenziato dal WHI? Negli anni 90 caterve di studi retrospettivi, osservazionali, avevano fatto presumere un effetto protettivo a livello cardiovascolare della TOS stimabile addirittura in un 20-30% di infarti in meno. Gli estrogeni agirebbero mediante un effetto sul loro recettore che determinerebbe un aumento della formazione di Prostaciclina COX-2 dipendente, che, agendo sul rispettivo recettore, si opporrebbe sia all'attivazione delle piastrine che allo stress ossidativo. Nei topi ovariectomizzati l'inibizione della Prostaciclina COX 2-dipendente determina un aumento dell'aterogenesi quando vengono esposti agli estrogeni a causa della perdita del recettore delle LDL. Partendo dalle osservazioni su questo modello animale viene dunque costruita un'ipotesi: la perdita dell'effetto cardioprotettivo della TOS sarebbe dovuta all'inibizione della formazione della Prostaciclina che a sua volta sarebbe causata dalla inibizione della COX-2 ad opera dei FANS (i dati disponibili per ora si riferiscono ai FANS non COX selettivi). Alcuni Autori hanno pensato di esaminare se esiste un'interazione tra la prescrizione di FANS tradizionali, che inibiscono in diversa misura sia la COX-1 che la COX-2, e la prescrizione di TOS sull'incidenza dell'IMA e della morte coronarica. Al fine di analizzare se la terapia concomitante (pregressa o in atto) con FANS non selettivi possa interferire con l'effetto della terapia ormonale sostitutiva sull'incidenza dell'infarto miocardico (IMA) o della morte cardiovascolare sono stati analizzati retrospettivamente i dati del database dei GP inglesi relativi a 1673 donne con infarto o morte per cardiopatia ischemica ed ad un gruppo di controllo di 7005 donne.
Sono state analizzate le prescrizioni delle donne partecipanti relativamente a preparati per la terapia ormonale sostitutiva, FANS non selettivi, aspirina antipertensivi, antidepresivi e PPI.
L'uso corrente di TOS è risultato associato con un rischio ridotto di IMA con un OR di 0.78 (95% CI 0.61–1.00). Tra le donne che erano in terapia da lungo tempo con TOS (più di due anni) l'OR è risultato di 0.72 (95% CI 0.52–0.99).
Questo suggestivo effetto "cardioprotettivo" della TOS era del tutto assente nelle donne che stavano assumendo FANS (OR 1.50; 95% CI 0.85–2.64). Nelle donne che non avevano avuto prescrizioni di FANS l'OR della TOS è risultato 0.66 (95% CI 0.50–0.88). Un test standard di interazione tra la prescrizione di TOS e di FANS, è risultato significativo p 0.0012 e tale interazione è srisultato significativo indipendentemente dall'assunzione di soli estrogeni ORs of 1.39 (95% CI 0.65–2.95) o di estroprogestinici 1.86 (95% CI 0.79–4.42). L'interazione tra prescrizioni di TOS e di FANS era presente anche se la prescrizione di FANS era stata effettuata 2 mesi prima dall'evento, ma non era influenzata dalla durata della terapia con FANS. Analizzando le donne con età superiore a 55 anni i risultati non sono mutati in modo sostanziale: l'uso di TOS senza assunzione di FANS ha dato luogo ad un OR di 0.68 (95% CI 0.50–0.93) . Restringndo l'analisi alle donne senza evidenza clinico-anamnestica di cardiopatia ischemica l' OR è stato di 1.57 (95% CI 0.78–3.18) nelle donne trattate aper più di anni con TOS che assumevano FANS contemporaneamente. Sono state effettuate altre 15 copmparazioni combinando la prescrizione di vari farmaci di largo impiego. L'uso di ASA a dosi fino a 75mg/die, che inibisce prevalentemente la COX1 è risultato associato con un OR di 0.71 (95% CI 0.26–1.94) cioè simile a quello delle donne che non avevano ricevuto prescrizioni di ASA (OR 0.77; 95% CI 0.59–1.00) mentre l' OR e risultato più elevato 1.41 (95% CI 0.47–4.22) tra chi aveva ricevuto prescrizioni di TOS e di dosi di ASA di150 mg/die ed oltre, che comporta un'inibizione più pronunciata della COX 2. Gli autori prudentemente fanno notare che questi dati più che come dei risultati vanno presi per degli spunti di studio, ma avanzano speculativamente l'ipotesi che sia l'assunzione di FANS tradizionali, cioè non selettivi attraverso l'inibizione della COX2 infici l'effetto cardioprotettivo della TOS.
Comunque allo stato delle conoscenze la TOS non deve essere prescritta se non in presenza di sintomi da deprivazione estrogenica di entità tale da richiedere un intervento farmacologico che deve comunque essere praticato alla dose minima che si rivela efficace per contrastare i disturbi. E' inoltre opportuno verificare ogni 4-6 mesi se i sintomi post-menopausali persistano, suggerendo alla donna la sospensione temporanea della terapia, per considerare poi insieme a lei, sulla base dei profili di rischio emersi dalla letteratura, se esista l'opportunità ed il desiderio di continuarla neltempo.
La scelta di impiegare la TOS va quindi valutata caso per caso, considerando il profilo beneficio-rischio individuale.
Nel 2003 il Comitato per le specialità medicinali (CPMP) dell'EMEA ha emanato le seguenti raccomandazioni indicando l'impiego della TOS
nei seguenti casi:
• nel trattamento della sintomatologia menopausale (vampate di calore, secchezza vaginale e sudorazione notturna), la TOS reca beneficio solo se usata per periodi di tempo limitati. Si raccomanda quindi l'uso della dose minima efficace per il periodo di tempo più breve possibile;
• la TOS non rappresenta la terapia di prima scelta per la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne a rischio di fratture, o di osteoporosi conclamata;
• in donne sane senza sintomi, il rapporto rischio-beneficio della TOS è sfavorevole e se ne sconsiglia l'utilizzo.

Referenze

1) www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf
2) PLoS Med 4(5): e157
3) NEJM 2003; 349: 523-34
4) Bif XIV N. 4 2007