Ictus e TOS: ruolo dell'età di menopausa ed inizio della terapia sostitutiva

Data 06 gennaio 2009
Categoria ginecologia

LA Terapia ormonale sostitutiva si associa ad un aumento del rischio di ictus pari al 30-40%, rischio che non dipende dal tempo di inizio della terapia, ma è direttamente proporzionale alla sua durata e alla dose dell'estrogeno assunta.

Il rapporto rischio/beneficio della terapia ormonale (HT) postmenopausale è ancora controverso, soprattutto i dati riguardanti il suo effetto nei confronti dello stroke sono relativamente limitati. Nonostante studi precedenti (Ann Intern Med 2000; 133: 933-41. Circulation 2006; 113: 2425-34. JAMA 2003; 289: 2673-84.) abbiano dimostrato che donne in trattamento con HT presentano un aumento del rischio di stroke pari al 35% circa, rimane ancora poco chiaro quale sia tale rischio, relativo e assoluto, in donne che assumono HT nel periodo vicino alla menopausa. Alla luce del fatto che l'HT è il trattamento maggiormente efficace per i sintomi menopausali, è molto importante delineare il rischio di stroke per donne più giovani che assumono HT nel periodo perimenopausale, relazionandolo anche alla dose ormonale assunta.
L'obiettivo dello studio in esame è determinare il rischio di stroke associato alla HT in donne in varie fasce di età (più giovani, da poco in menopausa e più anziane), dando particolare rilievo al tempo di inizio della HT, alla dose dell'estrogeno e/o del progestinico e all'impatto della HT nei confronti dei diversi sottotipi di stroke.

Il Nurses' Health Study, trial prospettico e osservazionale, ha avuto inizio nel 1976, quando 121700 infermiere, tra i 30 e i 55 anni di età, hanno restituito per posta un questionario sull'impiego di HT in menopausa e in postmenopausa e sulla presenza di patologie cardiovascolari e fattori di rischio associati. Successivamente più del 90% delle donne sono state seguite fino a giugno 2004, mediante questionari biennali, nei quali si richiedevano informazioni riguardanti la HT postmenopausale incluse la terapia in atto (entro l'ultimo mese), la durata, il tipo di ormoni assunti e la dose di estrogeni coniugati orali; quest'ultimo dato, unitamente a quelli relativi alla dieta e all'attività fisica sono stati aggiunti nel 1980.

End point primario dello studio era l'incidenza di stroke fatali e non fatali, con la precisazione che gli stroke dovevano essere validati da registrazioni mediche, presenti per il 74% dei casi, e che sono stati esclusi quegli stroke per cui tali registrazioni non erano disponibili.
La diagnosi di stroke è stata confermata in base ai criteri del National Survey of Stroke, che includeva una serie di deficit neurologici, con esordio improvviso o rapido e della durata di almeno 24 ore o fino al decesso; inoltre, gli stroke sono stati classificati come ischemici (embolici o trombotici) o emorragici (subaracnoidei o intracerebrali) in base ai criteri standard. Sono stati indagati gli effetti della HT sul rischio di stroke a differenti intervalli dalla menopausa e a differenti età, ponendo maggiore interesse per le donne più giovani (50-59 anni o <55 anni) che assumevano HT nel periodo vicino (4 anni) alla menopausa; quest'ultime sono poi state confrontate con donne che non hanno mai assunto HT.
I dati raccolti sono stati elaborati da un'analisi statistica nella quale si è calcolato il rischio relativo (RR), come misura dell'associazione fra l'incidenza di stroke e l'impiego di HT nelle diverse categorie di donne esaminate.

I risultati a cui lo studio è giunto sono i seguenti:
- Rischio di stroke in donne in HT postmenopausale versus donne che non hanno mai assunto HT: il RR età-adattato per le donne in terapia con il solo estrogeno era pari a 1.33, valore che rimaneva sostanzialmente invariato per HT combinate con estrogeno e progestinico (1.17) e per altri adattamenti quali fattori dietetici, attività fisica, terapia con aspirina e supplementi vitaminici, e diversi sottotipi di stroke (ischemico, emorragico, fatale e non fatale).
- Rischio di stroke in donne in HT postmenopausale versus donne che non hanno mai assunto HT, in base al tempo di inizio della HT raffrontato all'esordio della menopausa e all'età: il RR per le donne in HT con il solo estrogeno era pari a 1.20 nel caso di inizio della terapia vicino alla menopausa e a 1.31 nel caso di inizio della terapia a distanza di 10 anni dalla menopausa; per le donne in HT combinate con estrogeno e progestinico i RR in base ai due tempi di inizio considerati erano rispettivamente 1.22 e 1.18.
- Rischio di stroke in base alla durata della HT: per donne che hanno iniziato la terapia nei 4 anni vicini alla menopausa e che l'hanno assunta per meno di 5 anni, il RR è stato 1.32; per le donne con età <55 anni tale rischio era 0.94 (non statisticamentesignificativo).
- Rischio assoluto di stroke in donne che non hanno mai assunto HT: è stato evidenziato un aumento dei casi di stroke proporzionale all'aumentare dell'età. Si sono analizzate tre diverse fasce di età: 50-54 anni, la percentuale di stroke era 3.8/10.000 anni/persona; 60-64 anni, la percentuale di stroke era circa il doppio, 7.1/10000 anni/persona; >65 anni, la percentuale di stroke era circa 5 volte tanto, 17.9/10000 anni/persona.
- Rischio di stroke in donne in HT postmenopausale versus donne che non hanno mai assunto HT, in base alla dose dell'estrogeno coniugato orale: all'aumentare delle dosi dell'estrogeno coniugato si è evidenziato un aumento lineare e statisticamente significativo del rischio di stroke. Si sono analizzati tre diversi dosaggi dell'estrogeno: per 0.3mg il RR era 0.93, simile a quello di donne che non avevano mai assunto HT; per 0.625mg il RR era 1.54; per 1.25mg il RR era 1.62.

Dall'analisi dei risultati ottenuti gli autori giungono alle seguenti conclusioni: donne in HT postmenopausale, con il solo estrogeno o con quest'ultimo combinato con il progestinico, presentavano un aumento del rischio di stroke pari al 30-40%, rischio che non sembrava modificarsi significativamente in base all'inizio precoce o tardivo della terapia stessa o alla sua assunzione per meno di 5 anni da parte di donne più giovani. Tale rischio era però strettamente associato alla

durata della terapia e alla dose estrogenica assunta: per le dosi più basse dell'estrogeno (0.3 mg) è stato infatti dimostrato un rischio di entità pari a quello di donne che non avevano mai assunto HT. Preso atto di ciò, gli autori suggeriscono che nelle donne più giovani il rischio di stroke potrebbe essere ridotto al minimo ricorrendo all'impiego di basse dosi di estrogeno e per un breve periodo di tempo.

Lo studio, valutando il rischio di stroke in donne in terapia ormonale postmenopausale, ha dimostrato una stretta associazione tra le due variabili, risultante in un aumento del rischio di stroke pari al 30-40%.
Tale rischio non dipende dal tempo di inizio della terapia, ma è direttamente proporzionale alla sua durata e alla dose dell'estrogeno assunta; se in donne più giovani l'estrogeno fosse impiegato a dosi più basse e per un breve periodo di tempo, il rischio di stroke potrebbe essere ridotto al minimo.

Dottoressa Francesca Parini

Riferimento bibliografico

Grodstein et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. Role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. Arch Intern Med 2008; 168: 861-6.

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