

TERAPIA CON ESTROGENI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: ANCORA UNA METANALISI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa è largamente impiegata per alleviare i sintomi tipici del climaterio. Il **trattamento a base di soli estrogeni (ET)** è riservato alle donne in precedenza sottoposte a isterectomia, mentre le pazienti con utero si avvalgono della terapia combinata (estrogeni e progesterone, EPT). Le vie di somministrazione principali sono l'orale e la trans-dermica.

La ET è un noto **fattore di rischio per trombo-embolia venosa (TEV)** e alcuni studi osservazionali suggeriscono che tale **rischio aumenti nel caso in cui venga somministrata per via orale**. Gli estrogeni assunti per bocca subiscono, infatti, il metabolismo epatico, provocando l'incremento di alcuni fattori della coagulazione, con conseguenti effetti sull'emostasi. Possono avere un impatto sul rischio cardiovascolare (CV) anche altri fenomeni indotti dal passaggio epatico degli estrogeni, come la riduzione delle dimensioni delle LDL, l'aumento di trigliceridi e PCR.

Due metanalisi in precedenza pubblicate si erano proposte di valutare l'influenza della TOS sul rischio CV, confrontando pazienti in trattamento e pazienti non in terapia: una di queste aveva segnalato un aumentato rischio di TEV per le pazienti in ET per *os* rispetto a quelle in ET per via trans-dermica (1), la seconda non riportava alcuna differenza significativa (2).

In una recente **metanalisi** (3) gli autori hanno sintetizzato le evidenze disponibili in letteratura riguardo al rischio di eventi CV in donne trattate in post-menopausa con ET per *os* vs via trans-dermica. Sono stati inclusi **15 studi osservazionali** (10 caso-controllo e 5 di coorte). Sono stati definiti come *outcome* di interesse:

- TEV,
- embolia polmonare (EP),
- trombosi venosa profonda (TVP),
- infarto miocardico acuto (IMA),
- *ictus*.

È stata inoltre eseguita un'analisi per sottogruppi considerando:

- il tipo di trattamento: ET vs estro-progestinico (EPT);
- la dose di estrogeni somministrata: basse dosi di ET orale (< 0.625 mg/die di estrogeni equini coniugati o < 2 mg/die di 17β-estradiolo - E2) o trans-dermica (< 50 µg/die E2) vs alte dosi.

Risultati

La metanalisi ha evidenziato:

- **rischio aumentato per TEV, TVP e ictus nelle donne trattate con ET per via orale vs trans-dermica;**
- **nel gruppo basse dosi rischio aumentato per ictus in donne trattate con ET per *os* vs trans-dermica;**
- non sono state rilevate differenze significative rispetto al rischio IMA ed EP (dati disponibili insufficienti);
- tra le pazienti trattate con alte dosi, non sono state rilevate differenze significative rispetto al rischio CV, in relazione alla via di somministrazione (orale vs trans-dermica) e al tipo di terapia (ET vs EPT).

Commento

Il maggior impatto sull'attivazione della cascata della coagulazione degli estrogeni per via orale rispetto alla somministrazione trans-dermica è già stato dimostrato in diversi studi. Dobbiamo inoltre considerare che il rischio di TEV aumenta con l'avanzare dell'età e il sovrapporsi di diversi fattori di rischio, come obesità, fratture, patologia renale, patologie CV e fattori trombofilici congeniti o acquisiti.

Questa recente metanalisi suggerisce che **nelle donne a maggior rischio di trombosi sia preferibile la scelta di una terapia con estrogeni per via trans-dermica e a basse dosi**.

Il limite di questo lavoro, ammesso dagli stessi autori, rimane che le evidenze a oggi disponibili derivano solo da studi osservazionali, peraltro disegnati con il proposito di indagare diversi *outcome*. Sono necessari ulteriori dati e studi randomizzati, al fine di proporre schemi terapeutici personalizzati in base al profilo di rischio della singola paziente.



Bibliografia

1. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [2008, 336: 1227-31](#).
2. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* [2008, 29: 2031-41](#).
3. Mohammed K, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 4012-20](#).
4. Castello R, Paoletta A. Terapia della menopausa. [Endowiki](#).