

TOS E MORTALITÀ: ANCORA UNA METANALISI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Almeno il 75% delle donne in età climaterica lamenta sintomi che possono ridurre sensibilmente la qualità di vita. Tali sintomi sono costituiti principalmente da manifestazioni vaso-motorie e disturbi del sonno e persistono in media per 7.4 anni, ma nel 30% delle donne anche per più di 10 anni. Il trattamento più efficace di questi disturbi è la terapia ormonale menopausale (TOS).

Dopo una fase di grande diffusione, tale terapia ha subito un netto ridimensionamento dopo la pubblicazione di alcuni studi. In particolare il *Women's Health Initiative* (WHI) e le successive analisi *post-hoc* (1) hanno portato a concludere che i rischi del trattamento possono superare i benefici, in relazione a fattori quali l'età di inizio del trattamento, la distanza dalla menopausa e lo specifico regime di TOS utilizzato. Il problema è certamente di grande importanza, tenendo conto anche che non trattare questi sintomi implica comunque costi sociali, sia diretti che indiretti.

È stata recentemente pubblicata una **metanalisi e revisione della letteratura** (2), selezionando **43 RCT** della durata di almeno sei mesi, pubblicati entro il 2003, che confrontavano donne in post-menopausa che utilizzavano o non utilizzavano la TOS. I risultati di questa metanalisi sono stati la base per la formulazione della recente linea guida dell'*Endocrine Society* per la terapia dei sintomi climaterici.

Sono stati distinti, per quanto possibile, i risultati ottenuti con l'utilizzo di estradiolo vs estrogeni equini coniugati e degli estrogeni da soli o combinati con differenti progestinici. Gli esiti selezionati sono stati la mortalità totale e la mortalità causa-specifica dovuta a eventi cardiaci, *ictus* o cancro. Sono state inoltre distinte sotto-popolazioni sulla base dell'età all'inizio della terapia, della distanza dall'insorgenza della menopausa, della pre-esistenza di malattia cardio-vascolare e dei diversi regimi di terapia.

La metanalisi ha compreso complessivamente **52068 donne**, con età media di 62 anni (*range* 49-70) e un *follow-up* medio di 4.6 anni (*range* 1.2-18.7), con un 8.4% medio di soggetti persi al *follow-up*.

Risultati

La **mortalità** per tutte le cause **non sembra associata all'utilizzo di TOS** (RR 0.99, IC 95% 0.94-1.05, $p = 0.98$), anche considerando i differenti regimi di TOS o la presenza di malattia cardiaca pre-esistente.

Il **rischio di mortalità** sembra **ridotto** (RR 0.70, IC 95% 0.52-0.95) **nelle donne con meno di 60 anni** (2 lavori) o con **inizio della terapia a meno di 10 anni dall'inizio della menopausa** (3 lavori). Un *trend* simile, anche se non significativo, era stato recentemente suggerito dai dati del *follow-up* a 13 anni del WHI per le donne tra 50 e 59 anni (3).

Non è stata dimostrata un'**associazione tra TOS e mortalità per ictus** (RR 1.49, IC 95% 0.95-2.31) e **cardiaca** (RR 1.04, IC 95% 0.87-1.23), anche considerando separatamente i differenti regimi di TOS.

L'uso di TOS non è risultato associato alla mortalità per qualsiasi tipo di cancro (dati solo da 2 studi) (RR 1.03, IC 95% 0.93-1.14). Più in particolare, la mortalità per carcinoma mammario (dati da 3 studi) non risulta associata all'uso di estrogeni equini coniugati da soli (RR 0.59, IC 95% 0.25-1.41), mentre emerge il *trend* per un possibile aumento di mortalità con la terapia combinata estrogeni coniugati + medrossi-progesterone acetato (dati da un solo studio) (RR 1.96, IC 95% 0.98-3.94). Non si sono dimostrate associazioni fra l'uso della TOS e la mortalità per carcinoma polmonare (RR 1.38, IC 95% 0.88-2.19), del colon-retto (RR 1.29, IC 95% 0.78-2.12) e ovarico (RR 2.7, IC 95% 0.73-9.99).

La qualità della metanalisi è limitata da una serie di *bias* e imprecisioni degli studi inclusi, riguardanti in particolare i metodi di randomizzazione, le modalità di allocazione e l'assenza di un doppio cieco, non riportato in 16 lavori.

In sintesi, questa metanalisi fornisce quindi sostanziali **rassicurazioni al clinico che si trovi a dover gestire donne con sindrome post-menopausale, soprattutto se per periodi brevi (4-5 anni), con età < 60 anni e menopausa iniziata da < 10 anni**. Nella decisione va tenuto anche presente che la TOS è sicuramente la terapia più efficace per risolvere i disturbi di queste donne. Il giudizio deve essere comunque sempre personalizzato, valutando il rapporto rischio-beneficio sulla base di caratteristiche individuali, storia clinica e preferenze individuali di ogni singola donna, in attesa di studi che permettano, auspicabilmente, di chiarire definitivamente questo annoso e importante dilemma clinico.



Bibliografia

1. Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA [2002, 288: 321-33](#).
2. Benkhadra K, et al. Menopausal hormone therapy and mortality: a review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 4021-8](#).
3. Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA [2013, 310: 1353-68](#).
4. Castello R, Paoletta A. Terapia della menopausa. [Endowiki](#).