

## Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica  
H. San Raffaele Resnati, Milano

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE.

### Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial

BMJ. 2012 Oct 9;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409

Analizzare gli effetti a lungo termine della terapia ormonale sostitutiva sugli eventi cardiovascolari nelle donne appena entrate in menopausa: è questo l'obiettivo dello studio condotto da Louise Schierbeck e collaboratori, del dipartimento di Endocrinologia dell'Hvidovre Hospital, Danimarca.

Lo studio ha esaminato **1006 donne in menopausa, sintomatiche, di età compresa fra i 45 e i 58 anni**. In particolare:

- 502 donne sono state trattate per dieci anni con estrogeni e progestinici, iniziati subito dopo l'ultimo ciclo;
- 504 donne non hanno ricevuto alcun trattamento (gruppo di controllo);
- l'età media all'inizio dello studio era 50 anni;
- il tempo medio intercorso dall'entrata in menopausa era 7 mesi.

Nel gruppo curato con gli ormoni:

- le **donne con utero** sono state trattate con estradiolo trifasico e noretisterone acetato;
- le **donne isterectomizzate** hanno ricevuto solo 2 mg di estradiolo al giorno.

La sperimentazione è stata interrotta dopo circa 11 anni, a causa di indicazioni negative provenienti dal Women's Health Initiative, del 2002, ma il monitoraggio delle partecipanti è proseguito per altri 5 anni, **per un totale complessivo di 16 anni di studio**. L'analisi dei risultati è stata svolta sulle donne che avevano assunto almeno l'80% del trattamento prescritto per 5 anni.

Gli **eventi misurati** nel corso dello studio sono:

- la morte;
- il ricovero in ospedale per accidenti cardiovascolari;
- l'infarto miocardico.

Questi, in sintesi, **i risultati dopo i 10 anni di terapia e i 6 di follow up**, in cui le donne sono state seguite con controlli rigorosi:

- 16 donne del gruppo trattato con TOS hanno avuto infarti, angine o insufficienze cardiache fatali, contro 33 del gruppo di controllo (OR 0.48, P=0.015): questo significa che **la terapia riduce del 52% il rischio di queste patologie**;
- 15 donne del gruppo sotto terapia sono morte, contro 26 del gruppo di controllo (OR 0.57, P=0.084);
- la riduzione degli eventi cardiovascolari **non risulta associata ad aumenti dei tumori in**

**generale** (36 nel gruppo trattato contro 39 nel gruppo di controllo, OR 0.92, P=0.71) **né del carcinoma della mammella**, per il quale si registra anzi una riduzione, ancorché statisticamente non significativa (10 nel gruppo trattato contro 17 nel gruppo di controllo, OR 0.58, P=0.17);

- l'OR per la **trombosi venosa profonda** e l'**ictus** non si modifica in misura significativa.

Dopo 10 anni di TOS, concludono gli Autori, **le donne trattate subito dopo l'entrata in menopausa hanno un rischio significativamente ridotto di mortalità, accidenti cardiaci e infarto miocardico, senza incrementi del rischio di cancro, trombosi venosa profonda e ictus**. L'autorevole American Society for Reproductive Medicine ha commentato: «Questa ricerca dovrebbe rassicurare i milioni di donne che richiedono la terapia ormonale per curare i sintomi menopausali. Anche se lo studio non è numericamente enorme, **un follow-up di 16 anni è molto rassicurante**, perché ha dimostrato che non sono comparsi eventi avversi, e nemmeno cancro in più, nel gruppo trattato».

Purtroppo i dati sull'utilizzo della TOS in Italia parlano chiaro: **soltanto il 3% delle donne in menopausa la utilizza, contro il 56% delle ginecologhe italiane e l'86% delle ginecologhe del Nord Europa**. I pregiudizi sulla terapia sono molti, aumentati in maniera esponenziale dopo la pubblicazione, nel 2002, della Women's Health Initiative (WHI), che evidenziava un incremento dello 0,08% (8/10.000 donne) dei tumori alla mammella dopo 5 anni di terapia. Peraltro lo stesso studio evidenziava che la TOS dava una riduzione dello 0,07% di tumori al seno (meno 7/10.000) nelle donne isterectomizzate.

La WHI, in realtà, è stata condotta su 27.000 donne molto più avanti con l'età (età media 63 anni), in menopausa già da anni e che soffrivano di patologie dovute al fisiologico invecchiamento. Inoltre, già il WHI evidenziava un dato molto chiaro: **l'analisi per fasce di età aveva ben dimostrato i sostanziali benefici in termini di riduzioni dei sintomi e della vulnerabilità cardiovascolare nelle donne trattate subito dopo la menopausa**, ponendosi quindi in linea con lo studio di Louise Schierbeck e collaboratori. Al punto che proprio in quell'occasione è stato coniato il termine di **"window of opportunity"** (finestra di opportunità terapeutica), proprio per indicare che la TOS è positiva per la salute se assunta subito dopo la menopausa, mentre può essere controproducente se la terapia è iniziata in donne anziane, dopo anni dalla menopausa.