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 cancri 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 dubito dopo la menopausa, mentre può essere controproducente se la terapia è iniziata in donne anziane, dopo anni dalla menopausa.