

2

Il WHI

(The Women's Health Initiative study):
dagli studi osservazionali
a quelli randomizzati

Il *Women's Health Initiative* (WHI) è uno studio a lungo termine di prevenzione primaria, sponsorizzato dal *National Institute of Health* (NHI), disegnato nel 1991-1992 per individuare quelle strategie che potessero potenzialmente ridurre le coronaropatie, il cancro del seno, del colonretto e le fratture in donne apparentemente sane in postmenopausa.

Il WHI è costituito da uno studio osservazionale e da più trials di cui uno sull'uso della supplementazione con calcio e vitamina D, uno sulla dieta *low-fat* e 2 sull'uso della terapia ormonale sostitutiva (HRT), rispettivamente in donne con e senza utero.

In particolare questi ultimi 2 trial sono stati disegnati per verificare i rischi e (soprattutto) i benefici della terapia ormonale sostitutiva così come era atteso dall'evidenza accumulata fino ad allora (emersa dagli studi osservazionali) che oltre ad indicare la riduzione del rischio di fratture osteoporotiche in particolare indicava una riduzione del rischio del 35% per la patologia coronarica (1). Per il trial condotto nelle donne con utero è stata scelta la combinazione ormonale più utilizzata negli U.S.A.: gli estrogeni coniugati equini (ECE) 0.625 mg/die più il medrossiprogesterone acetato (MAP) 2.5 mg/die, per il trial condotto in quelle senza utero i soli ECE allo stesso dosaggio. Per l'indice globale dei rischi e benefici sono stati scelti come obiettivi principali il cancro della mammella e la malattia coronarica, poi l'ictus, l'embolia polmonare, il cancro dell'endometrio, del colonretto, le fratture del femore e la morte da altre cause. Il reclutamento per questi 2 trial è durato circa 5 anni dal 1993 al 1998 ed ha coinvolto 40 centri statunitensi per arrivare a includere 16.608 donne con utero nel I trial e 10.739 donne senza utero nel II trial, di età compresa tra i 50 e i 79 anni ed assegnate, in maniera randomizzata e in doppio cieco, a ricevere trattamento o placebo.

Intanto, mentre il WHI era appena iniziato, venivano pubblicati i risultati dell'HERS (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) (2), il primo trial clinico randomizzato controllato con placebo, disegnato per verificare se l'HRT, lo stesso regime (ECE + MAP) del trial condotto nelle donne con utero del WHI, fosse efficace nella prevenzione secondaria delle coronaropatie, così come atteso dagli studi osservazionali che suggerivano un effetto addirittura

tura maggiore nel ridurre il rischio di eventi coronarici in pazienti già affette da coronaropatia rispetto alle donne sane (1).

L'HERS (trial clinico di prevenzione secondaria condotto su 2.763 donne in postmenopausa con utero, di età media 66.7 aa, con precedente malattia coronarica, seguite per circa 4.1 anni) ha mostrato che l'HRT non ha effetti sull'infarto del miocardio o sulla morte da patologia coronarica [RH (Relative Hazard) = 0.99; 95% CI, = 0.80-1.22]. In particolare è stato evidenziato un iniziale incremento di eventi coronarici con un trend verso la riduzione nel 4° e 5° anno dello studio (2). Per questi risultati, sebbene inaspettati e variamente criticati, viene stabilito dall'*American Heart Association* (AHA) che l'HRT non si è dimostrata efficace e quindi non è indicata per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (MCV). Inoltre questi risultati hanno rafforzato i dubbi circa i risultati degli studi osservazionali e ancor più hanno creato in tutto il mondo scientifico l'attesa per la verifica derivante da trial clinici randomizzati come il WHI. Nel frattempo alcuni Autori hanno anche reanalizzato alla luce dei risultati dell'HERS i dati degli studi osservazionali riconoscendo un precoce aumento degli eventi nelle donne con precedente coronaropatia (3-5) ma non in donne sane nelle quali veniva confermato l'effetto preventivo (6). Attendendo i risultati del WHI, previsti per il 2005, permaneva quindi il razionale per la conferma di un effetto positivo dell'HRT in donne sane.

Lo studio HERS è stato continuato poi in aperto per altri 2.7 anni mostrando che quel trend di riduzione di eventi osservato nel 4° e 5° anno dello studio originale non si manteneva negli anni seguenti di osservazione, confermando quindi la non efficacia dell'HRT nella prevenzione secondaria (7). Circa il rischio di ictus gli studi osservazionali erano giunti a dati inconclusivi, L'HERS e L'HERS II hanno indicato che l'HRT confrontata con placebo non è associata ad un aumento di rischio per attacchi d'ischemia transitoria (TIA) (RH 0.90, 95% CI, 0.84-1.43) o di ictus ischemico (RH 1.18, 95% CI, 0.84-1.43). Ma l'HERS non aveva la potenza necessaria per valutare questi cambiamenti relativamente piccoli mostrando nell'insieme, per il TIA e tutti i tipi di ictus, un aumento di rischio non significativo (RH = 1.09). Circa il rischio di tromboembolismo

venoso (VTE) (trombosi venose profonde ed embolia polmonare) l'HERS ha confermato quanto già era emerso nei più recenti studi osservazionali pubblicati nel 1996-1997 (8-11), cioè un aumento del rischio di 2-3 volte nelle donne trattate con HRT rispetto a quelle trattate con placebo, rischio particolarmente più elevato nel I anno di utilizzo (fino a 4 volte) che poi si riduce a meno di 2 volte dopo il 3° anno.

Nel luglio del 2002 il trial del WHI sull'uso dell'HRT in donne con utero viene interrotto dopo circa 5 anni di follow-up, quando ne erano previsti circa 8, a causa dei risultati che hanno evidenziato un aumento dei rischi rispetto ai benefici (12). Nelle donne trattate con HRT i rischi includevano un piccolo ma significativo incremento del rischio di cancro al seno, peraltro atteso e in linea con quanto emerso dalla reanalisi degli studi epidemiologici sull'argomento pubblicata nel 1997 (13), un aumento di coronaropatie e di ictus (inattesi soprattutto quest'ultimo) e di tromboembolismo venoso (già noto). I benefici, in linea con quanto precedentemente emerso dagli studi osservazionali, includevano una riduzione delle fratture da osteoporosi e di cancro del colon. Tra i 2 gruppi non è stata riscontrata differenza nella mortalità totale.

La tabella 1 mostra i risultati del WHI relativi al trial con estrogeni e progestinico in donne con utero.

Il rischio di patologia coronarica è risultato più alto del 29% nel gruppo trattato vs placebo con un incremento del rischio già evidente nel primo anno di trattamento. Sebbene questo incremento di rischio così espresso risulti notevole, su base individuale è relativamente piccolo, poichè in un anno su 10.000 donne si verificano 7 casi in più nel gruppo trattato rispetto al placebo, cioè si hanno 0,07% casi in più.

Per l'ictus è stato osservato un incremento complessivo di rischio del 41%, evidente già dal secondo anno di HRT, (8 casi in più su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo). Questi risultati sono peggiori di quelli trovati nell'HERS (che trovava un aumento non significativo di stroke) e di quelli trovati in un trial di prevenzione secondaria il WEST (*Women's Estrogen and Stroke Trial of Estradiol*) (14) che complessivamente non trova una maggiore incidenza di stroke dovuta al trattamento con E senza il

progestinico in donne con precedente stroke, eccetto un piccolo incremento nei primi 6 mesi.

Il rischio di tromboembolismo venoso risulta più che raddoppiato (incremento del 113% per embolia polmonare = 8 casi in più su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo; incremento del 107% per trombosi venosa profonda = 13 casi in più su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo).

Il rischio di cancro della mammella è risultato aumentato del 26% (8 casi in più su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo) con un incremento che appare evidente a partire dal 4° anno di terapia. Il rischio per tumore dell'endometrio non appare aumentato anzi è lievemente diminuito sebbene in maniera non significativa (- 17% = un caso in meno su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo). Risulta invece ridotto del 37% il rischio di tumore del colonretto (6 casi in meno su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo), il beneficio appare dopo 3 anni e diventa più evidente con il proseguimento della terapia.

Circa le fratture da osteoporosi è stata dimostrata una riduzione del rischio per quelle femorali e vertebrali del 34% (5 casi in meno su 10.000 donne in un anno per il femore nel gruppo trattato rispetto al placebo) e delle fratture agli altri siti del 23%.

L'indice globale ha indicato, per quanto piccolo, un aumento dei rischi rispetto ai benefici [HR (Hazard Ratio) = 1.15 (95% CI: 1.03-1.28)].

Il WHI è il primo trial clinico randomizzato controllato con placebo che conferma l'esistenza di un aumento di rischio per il tumore della mammella e che lo quantifica. Questo studio è anche il primo a dare conferma dell'efficacia dell'HRT nel prevenire le fratture di femore, di vertebra e degli altri siti e ad indicare una riduzione del rischio di cancro del colonretto. A fronte di questo rischio e di questi benefici che erano ampiamente attesi, i risultati circa gli effetti dell'HRT su coronaropatie e ictus, mostrando invece dell'attesa riduzione del rischio cardiovascolare addirittura un suo aumento (per quanto relativamente piccolo su base individuale) hanno generato nel mondo scientifico, un notevole disorientamento che ha inne-

scato un processo di rivalutazione delle indicazioni all'HRT da parte di diversi organi deputati alla vigilanza sulla salute nel mondo occidentale. Sulla base dell'HERS (e degli altri trial di prevenzione secondaria) l'AHA aveva raccomandato di non prescrivere HRT per la prevenzione secondaria delle MCV, non prendendo posizione circa la prevenzione primaria in attesa dei risultati del WHI.

Con la pubblicazione dei dati di questo trial del WHI, relativo alle donne trattate con ECE + MAP, viene eliminata anche la possibile indicazione per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Circa gli effetti *sulla qualità di vita* i dati del WHI, relativi sempre alle donne con utero trattate con ECE + MAP che hanno un'età media di circa 63 anni, indicano che l'HRT non modifica in modo statisticamente significativo la salute generale, la vitalità, lo stato mentale, i sintomi depressivi e la soddisfazione sessuale (15). Sullo stesso numero del NEJM, D. Grady nell'articolo "*Postmenopausal Hormones – Therapy for Symptoms Only*" sottolinea che "non vi è ruolo per l'HRT nel trattamento delle donne asintomatiche" e addirittura conclude indicando la necessità di trovare nuovi trattamenti più sicuri per i sintomi. Infatti sebbene gli eventi avversi conseguenti alla terapia con HRT nella donna di 50 anni siano inferiori (la metà) a quelli che si verificherebbero nella 60enne, l'effetto netto dovuto all'HRT in questo trial comporta per 1.000 donne 1 evento avverso in più per un anno di trattamento e 5 in più per 5 aa di trattamento.

In questa direzione la *Food and Drug Administration* (FDA) già nel gennaio 2003 approvava nuovi foglietti illustrativi per i farmaci contenenti ECE o ECE + MAP nei quali rimane l'indicazione:

- per il trattamento dei sintomi vasomotori moderati o severi quali le vampate;

- per i sintomi moderati o severi da atrofia vulvare o vaginale (quali secchezza e irritazione), se rappresentano il solo motivo di trattamento andrebbero considerati i trattamenti locali;

- per la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale, se rappresenta il solo motivo di trattamento andrebbero considerate le alternative non estrogeniche, e l'HRT andrebbe considerata solo per quelle donne con un significativo rischio per osteoporosi che superi i rischi della terapia.

In analogia con quanto avvenuto negli U.S.A. la *European Agency of the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) nel dicembre 2003 enunciava:

- il bilancio rischio/beneficio dell'HRT nel trattamento dei sintomi climaterici che influenzano negativamente la qualità di vita è favorevole; deve essere usata la dose minima efficace di HRT e per il più breve tempo possibile;

- per la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture l'HRT non deve essere considerata farmaco di prima scelta;

- il bilancio rischio/beneficio dell'HRT in donne sane senza sintomi climaterici è in generale non favorevole.

I risultati ottenuti dal trial del WHI condotto nelle donne con utero, non necessariamente sono riproducibili utilizzando **formulazioni diverse** da quelle usate nello studio (tipo di estrogeno e/o progestinico e vie di somministrazione) o con **dosaggi diversi**. A questo proposito lo studio HOPE (The Women's Health Osteoporosis Progestin Estrogen trial) ha mostrato che con dosaggi inferiori di ECE e MAP si ottiene un miglioramento della sintomatologia (17) e un effetto sulla massa ossea equivalente a quello ottenuto con i dosaggi utilizzati nel WHI (18). **L'uso di soli estrogeni, inoltre, potrebbe dare un bilancio rischio/beneficio diverso** (ad esempio riducendo gli eventi cardiovascolari avversi potenzialmente legati all'uso del progestinico e quelli sul seno).

Circa questo ultimo punto è iniziata la pubblicazione dei risultati del trial del WHI condotto nelle donne isterectomizzate (19). Infatti nel febbraio del 2004 il NIH ha deciso di interrompere anche questo trial dopo un follow-up di 6.8 anni per aver osservato in queste donne trattate con soli ECE un aumento del rischio di ictus paragonabile a quello emerso nel trial condotto nelle donne con utero che assumevano anche il MAP, pur non avendo osservato un aumento di eventi coronarici e di tumore della mammella. Presentiamo brevemente i dati di questo secondo trial condotto con soli estrogeni (ECE 0.625 mg/die) che contribuiscono a comporre il puzzle sui rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva. La tabella 2 mostra i risultati del WHI relativi al trial con soli estrogeni in donne isterectomizzate.

Il rischio di patologia coronarica è risultato ridotto del 9% nel gruppo trattato rispetto al placebo con un trend che mostra un lievissimo aumento del rischio all'inizio del follow-up ma che poi diminuisce nel tempo e in modo significativo ($P = .02$).

Il rischio di ictus, in linea con quanto osservato nel trial condotto con ECE + MAP, è risultato aumentato del 39% (8 casi in più su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo) tale rischio inizia ad essere evidente precocemente e persiste durante tutto il follow-up.

Il rischio di tromboembolismo venoso (compresi embolia polmonare e trombosi venosa profonda) è risultato aumentato del 33% (7 casi in più su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo) con un aumento significativo osservato solo per la trombosi venosa profonda.

Il rischio di cancro della mammella è risultato ridotto del 23% nelle donne trattate con ECE (7 casi in meno su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo), tale riduzione si rende evidente a partire dal secondo anno di trattamento e continua nel tempo. Per il cancro del colonretto non si evidenzia una riduzione del rischio (1 caso in meno su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo), così come per gli altri tumori (7 casi in meno su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo).

L'uso di ECE ha ridotto in maniera significativa il rischio di frattura di femore e di vertebra del 39% e del 38% (6 casi in meno su 10.000 donne in un anno nel gruppo trattato rispetto al placebo sia per il femore che per le vertebre), confermando quanto emerso nel trial del WHI condotto con ECE + MAP.

L'indice globale dei rischi e benefici è risultato del tutto bilanciato (RH 1.01; 95% CI, 0.91-1.12). Analogamente non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità totale.

I risultati di questo studio relativi al trattamento a lungo termine con soli ECE rispetto a quelli ottenuti nel trial parallelo con ECE e MAP mostrano delle analogie per quanto riguarda l'effetto negativo sul rischio di ictus, ma non sappiamo se è dovuto in parte al tipo di estrogeno e se assumibile anche per altri estrogeni, in particolare se

dati per altre vie di somministrazione. In questo studio infatti si è verificato un aumento della pressione sistolica di 1.1 mm Hg nelle donne trattate con ECE rispetto al placebo, significativo già dopo un anno di follow-up e che si mantiene tale negli anni successivi a fronte di una pressione diastolica che rimane invariata tra i 2 gruppi.

I trattamenti utilizzati in entrambi i trial del WHI, ECE e MAP o soli ECE, hanno efficacia analoga nel ridurre tutti i tipi di fratture osteoporotiche.

Tra i 2 trial emergono invece delle differenze importanti circa il rischio di patologia coronarica e di tumore al seno. Per il primo non viene confermato l'aumento del rischio osservato con ECE e MAP (+ 29%) bensì una lieve riduzione (- 9%) (ascrivibile probabilmente all'assenza del progestinico) e con un trend verso un'ulteriore riduzione del rischio nel prosieguo della terapia in linea con i dati emersi dagli studi osservazionali. Il rischio di tumore al seno risulta addirittura ridotto del 23% con i soli estrogeni rispetto all'aumento osservato con ECE e MAP (+ 26%) rappresentando questo risultato una sorpresa rispetto alle evidenze derivate anche dagli studi osservazionali che pur avendo suggerito un effetto peggiorativo dovuto all'aggiunta del progestinico avevano comunque evidenziato un qualche aumento di rischio anche con i soli estrogeni. Comunque l'effetto a lungo termine degli ECE sul rischio di cancro al seno rimane non conosciuto. Circa il tumore del colonretto invece l'uso di soli estrogeni non sembra modificare il rischio risultato invece ridotto del 37% con ECE e MAP.

Complessivamente i risultati ottenuti con soli ECE sono migliori di quelli ottenuti con ECE e MAP e comportano un bilancio rischio/beneficio neutro senza evidenziare un aumento dell'indice globale (RH 1.01; 95% CI, 0.91-1.12 con soli ECE vs HR 1.15; 95% CI, 1.03-1.28 con ECE e MAP).

Per quanto riguarda gli effetti degli ECE per fascia d'età, dai dati preliminari sembra vi sia un miglior profilo rischio/beneficio a favore dei benefici, ma tali dati vanno interpretati con cautela perché potrebbero tali sottogruppi essere troppo piccoli.

Al momento sono previste ulteriori analisi e pubblicazioni relative a questo trial così come è già stato (e continuerà ad essere) per quello condotto nelle donne trattate con ECE e MAP.

Nel considerare questi bilanci (oltre le specifiche differenze che si potrebbero avere, come già accennato, con diversi tipi di estrogeni e/o progestinici, diversi dosaggi e vie di somministrazione o come è stato dimostrato in assenza del progestinico) dobbiamo aggiungere che l'aumento del rischio di eventi coronarici e di ictus potrebbero essere diversi in altre popolazioni ove l'incidenza di base di queste patologie è differente. In questo senso dispiace che lo studio europeo WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause*) sia stato interrotto, perché sebbene prevedesse l'uso degli stessi farmaci del WHI, avrebbe potuto suggerire l'esistenza di potenziali diverse interazioni su base genetica.

Tab. 1 – Risultati del WHI relativi al trial con estrogeni e progestinico (ECE+MAP) in donne con utero (modificata da ref. 12)

N. di donne (% annualizzata)					
Obiettivi	ECE+MAP (N = 8506)	PLACEBO (N = 8102)	Hazard Ratio	Nominale 95% CI	Aggiustato 95% CI
Mesi di follow-up, media (DS)	62.2 (16.1)	61.2 (15.0)	/	/	/
Malattie cardiovascolari					
Coronaropatie	164 (0.37)	122 (0.30)	1.29	1.02-1.63	0.85-1.97
– Morti da coronaropatie	33 (0.07)	26 (0.06)	1.18	0.70-1.97	0.47-2.98
– Infarti non fatali	133 (0.30)	96 (0.23)	1.32	1.02-1.72	0.82-2.13
CABG/PTCA	183 (0.42)	171 (0.41)	1.04	0.84-1.28	0.71-1.51
Stroke	127 (0.29)	85 (0.21)	1.41	1.07-1.85	0.86-2.31
– Fatali	16 (0.04)	13 (0.03)	1.20	0.58-2.50	0.32-4.49
– Non Fatali	94 (0.21)	59 (0.14)	1.50	1.08-2.08	0.83-2.70
Tromboembolismo venoso	151 (0.34)	67 (0.16)	2.11	1.58-2.82	1.26-3.55
– Trombosi venosa profonda	115 (0.26)	52 (0.13)	2.07	1.49-2.87	1.14-3.74
– Embolia polmonare	70 (0.16)	31 (0.08)	2.13	1.39-3.25	0.99-4.56
Totale malattie cardiovascolari	694 (1.57)	546 (1.32)	1.22	1.09-1.36	1.00-1.49
Cancro					
Cancro della mammella	166 (0.38)	124 (0.30)	1.26	1.00-1.59	0.83-1.92
Cancro dell'endometrio	22 (0.05)	25 (0.06)	0.83	0.47-1.47	0.29-2.32
Cancro coloretale	45 (0.10)	67 (0.16)	0.63	0.43-0.92	0.32-1.24
Totale	502 (1.14)	458 (1.11)	1.03	0.90-1.17	0.86-1.22
Fratture					
Fratture femore	44 (0.10)	62 (0.15)	0.66	0.45-0.98	0.33-1.33
Frattura vertebre	41 (0.09)	60 (0.15)	0.66	0.44-0.98	0.32-1.34
Altre fratture osteoporotiche	579 (1.31)	701 (1.70)	0.77	0.69-0.86	0.63-0.94
Totale fratture	650 (1.47)	788 (1.91)	0.76	0.69-0.85	0.63-0.92
Morti					
Morti dovute ad altre cause	165 (0.37)	166 (0.40)	0.92	0.74-1.14	0.62-1.35
Morti totali	231 (0.52)	218 (0.53)	0.98	0.82-1.18	0.70-1.37
Indice globale	751 (1.70)	623 (1.51)	1.15	1.03-1.28	0.95-1.39

CI = intervallo di confidenza; CABG = coronary artery bypass grafting; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty. Coronaropatie includono: infarto del miocardio acuto che richiede ospedalizzazione, infarto del miocardio silente riconosciuto elettrograficamente e le morti da patologia coronarica. Per altre fratture osteoporotiche si intendono tutte eccetto quelle di torace/sterno, faccia/cranio, dita, vertebre cervicali e di femore e vertebre riportate separatamente. L'indice globale rappresenta il primo evento per ciascuna partecipante tra i seguenti: coronaropatie, embolia polmonare, cancro della mammella, cancro dell'endometrio, cancro del colonretto, fratture di femore e morte dovuta ad altre cause.

Tab. 2 – Risultati del WHI relativi al trial con soli estrogeni (ECE) in donne isterectomizzate (modificata da ref. 19)

N. di donne (% annualizzata)					
Obiettivi	ECE (N = 5310)	PLACEBO (N = 5429)	Hazard Ratio	Nominale 95% CI	Aggiustato 95% CI
Mesi di follow-up, media (DS)	81.6 (19.3)	81.9 (19.7)	/	/	/
Malattie cardiovascolari					
Coronaropatie	177 (0.49)	199 (0.54)	0.91	0.75-1.12	0.72-1.15
– Morti da coronaropatie	54 (0.15)	59 (0.16)	0.94	0.65-1.36	0.54-1.63
– Infarti non fatali	132 (0.37)	153 (0.41)	0.89	0.70-1.12	0.63-1.26
Stroke	158 (0.44)	118 (0.32)	1.39	1.10-1.77	0.97-1.99
– Fatali	15 (0.04)	14 (0.04)	1.13	0.54-2.34	0.38-3.36
– Non Fatali	114 (0.32)	85 (0.23)	1.39	1.05-1.84	0.91-2.12
Tromboembolismo venoso	101 (0.28)	78 (0.21)	1.33	0.99-1.79	0.86-2.08
– Trombosi venosa profonda	77 (0.21)	54 (0.15)	1.47	1.04-2.08	0.87-2.47
– Embolia polmonare	48 (0.13)	37 (0.10)	1.34	0.87-2.06	0.70-2.55
Totale malattie cardiovascolari	811 (2.25)	746 (2.01)	1.12	1.01-1.24	0.97-1.30
Cancro					
Cancro della mammella	94 (0.26)	124 (0.33)	0.77	0.59-1.01	0.57-1.06
Cancro coloretale	61 (0.17)	58 (0.16)	1.08	0.75-1.55	0.63-1.86
Totale	372 (1.03)	408 (1.10)	0.93	0.81-1.07	0.75-1.15
Fratture					
Fratture femore	38 (0.11)	64 (0.17)	0.61	0.41-0.91	0.33-1.11
Frattura vertebre	39 (0.11)	64 (0.17)	0.62	0.42-0.93	0.34-1.13
Totale fratture	503 (1.39)	724 (1.95)	0.70	0.63-0.79	0.59-0.83
Morti					
Morti dovute ad altre cause	193 (0.53)	185 (0.50)	1.08	0.88-1.32	0.79-1.46
Morti totali	291 (0.81)	289 (0.78)	1.04	0.88-1.22	0.81-1.32
Indice globale	692 (1.92)	705 (1.90)	1.01	0.91-1.12	0.89-1.14

CI = intervallo di confidenza; Coronaropatie includono: infarto del miocardio acuto che richiede ospedalizzazione, infarto del miocardio silente riconosciuto elettrograficamente e le morti da patologia coronarica. L'indice globale rappresenta il primo evento per ciascuna partecipante tra i seguenti: coronaropatie, embolia polmonare, cancro della mammella, cancro dell'endometrio, cancro del colonretto, fratture di femore e morte dovuta ad altre cause.

Bibliografia

1. Grady D, Ruben SB, Petitti DB, et al. *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women*. Ann Intern Med 1992; 117: 1016-1037.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women*. JAMA 1998; 280: 605-613.
3. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. *Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study*. Ann Intern Med. 2001; 135: 1-8.
4. Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, et al. *Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up*. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1-7.
5. Heckbert SR, Kaplan RC, Weiss NS, et al. *Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy*. Arch Intern Med 2001; 161: 1709-1713.
6. Grodstein F, Manson JE, Colditz et al. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease*. Ann Intern Med. 2000; 133: 933-941.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. for the HERS Research Group. *Cardiovascular disease out-comes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. JAMA 2002; 288: 49-57.
8. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM et al. *Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy*. Lancet 1996; 348: 977-980.
9. Jick H, Derby LE, Wald Myers M et al. *Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens*. Lancet 1996; 348: 981-983.
10. Grodstein F, Stampfer MJ Goldhaber SZ et al. *Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women*. Lancet 1996; 348: 983-987.
11. Guttham SP, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J et al. *Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case control study*. Br Med J 1997; 314: 796-800.
12. Writing Group for the Womens' Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens' Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288: 321-333.

13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological study of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer.* Lancet 1997; 350: 1047-1059.
14. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al. *A clinical trial of estrogen-replacement after ischemic stroke.* N Engl J Med 2001; 345: 1243-1249.
15. Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al. *Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life.* N Engl J Med 2003; 348:
16. Grady D. *Postmenopausal hormones – Therapy for symptoms only.* N Engl J Med 2003; 348:
17. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G et al. *Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate.* Fertil Steril 2001; 75: 1065-1079.
18. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M et al. *Effects of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women.* JAMA 2002; 287: 2668-2676.
19. The Womens' Health Initiative Steering Committee. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Womens' Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2004; 291: 1701-1712.

