

4. Hansson PO et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1665-70.
5. Lapostolle F et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;**345**:779-83.
6. Ferrari E et al. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999;**115**:440-4.
7. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;**160**:3415-20.
8. Kraaijenhagen RA et al. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000;**356**:1492-3.
9. Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 1940;ii:744.
10. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Eng J Med* 1954;**250**:148.
11. Symington IS, Stack BHR. Pulmonary thromboembolism after travel. *Br J Chest* 1977;**17**:138-40.
12. Milne R. Venous thromboembolism and travel: is there an association? *J R Coll Physicians Lond* 1992;**26**:47-9.
13. Bendz B et al. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2000;**356**:1657-8.
14. Kesteven PJJ, Robinson BJ. Clinical risk factors for venous thrombosis associated with air travel. *Aviat Space Environ Med* 2001;**72**(Suppl 2):S125-8.
15. Gallus AS, Baker RI. Economy class syndrome. *M J Aust* 2001;**174**:264-5.
16. Scurr JH et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1485-9.
17. Belcaro G et al. Venous thromboembolism from air travel: The LONGFLIT study. *Angiology* 2001;**52**:369-74.
18. American Heart Association's Scientific Sessions 2001. Stockings, heparin found to eliminate "coach class" syndrome. Meeting Report 11/13/2001.<http://216.185.112.5/presenter.jhtml?identifier=11996>
19. <http://www.britishairways.com/health>
20. <http://www.qantas.com.au/flights/essentials/healthinflight.html>
21. <http://www.airnz.co.nz/travel/travelguide/traveltips.jsp>

# Menopausa e terapia ormonale sostitutiva

## Premessa

L'età media di inizio della menopausa è intorno ai 51 anni, per cui le donne vivono circa un terzo della loro vita nella fase post-menopausale, che, con l'aumentare dell'età, si accompagna spesso a malattie croniche, tra cui quelle cardiovascolari e l'osteoporosi. La terapia ormonale sostitutiva (TOS), una volta prescritta soprattutto per la risoluzione dei disturbi della menopausa, è stata sempre più considerata una strategia possibile per prevenire o ritardare alcune di queste malattie croniche (1).

Le raccomandazioni all'impiego estensivo della TOS, pressanti soprattutto nel mondo anglosassone nonché da parte dei mass media, contrastano in modo considerevole con la scarsità o l'incompletezza delle conoscenze attualmente disponibili relativamente ai suoi possibili benefici e danni.

La prescrizione della TOS in post-menopausa richiede innanzitutto l'analisi approfondita, da parte del medico, dei benefici attesi e dei potenziali rischi sulla base della documentazione attualmente disponibile: tutto ciò va effettuato in rapporto alle condizioni cliniche di ogni singola donna, per accertare se essa presenti un'indicazione per iniziare il trattamento, e nel rispetto delle sue particolari preferenze.

## 1. I benefici dimostrati della TOS

I risultati di studi osservazionali e randomizzati hanno dimostrato che l'uso della TOS elimina o riduce i disturbi tipici della menopausa ed aumenta la densità minerale ossea.

## 1.1. Disturbi della menopausa

La decisione di ricorrere alla TOS di breve durata (< 5 anni) per trattare i disturbi della menopausa dipende dal grado di fastidio e disagio che producono e dalla disponibilità della donna a tollerare gli effetti collaterali della terapia (v. Box 2).

### 1.1.1. Sintomi vasomotori: vampate di calore, sudorazione

Le vampate di calore, accompagnate di solito da sudori freddi, possono rappresentare una condizione non accettata da una buona percentuale di donne in caso di comparsa frequente, specialmente durante la notte, con conseguente insonnia e affaticamento. Questi disturbi possono essere favoriti da fattori quali stress, alcool, caffeina, fumo, bevande calde, ecc., e tendono generalmente a regredire in modo spontaneo, ma possono persistere anche per anni.

Esiste la dimostrazione, derivata da studi clinici randomizzati, che la terapia con estrogeni o estrogeni più progestinici, ciclica o continuativa, è efficace nel controllo di questi disturbi vasomotori, mentre non lo è nel trattamento specifico di altri sintomi vasomotori, quali cefalea e capogiri. Sintomi di lieve-moderata entità possono essere ridotti da modificazioni dell'alimentazione e dello stile di vita, quali riduzione del fumo e del consumo di alcool e caffè, aumento dell'attività fisica, ecc.

Chi non desidera utilizzare la TOS ricorre talora a terapie alternative (prodotti derivati dalla soia o da altri fitoterapici, vitamina E, complesso B, ecc.), ma i pochi

studi effettuati hanno dimostrato effetti di modesta entità sui sintomi menopausali.

### 1.1.2. Sintomi urogenitali

I disturbi urogenitali correlati alla menopausa comprendono numerosi sintomi quali: bruciore, prurito, secchezza vulvovaginale, dispareunia, incontinenza, aumentata frequenza di infezioni del tratto urinario. Per tali sintomi è dimostrata l'efficacia degli estrogeni, che risultano utili tanto per somministrazione vaginale che per via orale o transdermica.

Una terapia estrogenica intravaginale per 6-8 mesi può ridurre la ricorrenza di infezioni del tratto urinario in donne particolarmente suscettibili a tale patologia, mentre per via orale gli estrogeni sono poco efficaci. Il ricorso a gel lubrificanti sterili idrofili può risultare di utilità, specie per la dispareunia, mentre gli esercizi di Kegel del diaframma pelvico e l'allenamento della vescica possono aiutare a ridurre l'incontinenza.

### 1.2. Osteoporosi

Gli estrogeni inibiscono la perdita di massa ossea che si osserva nella maggior parte delle donne dopo la menopausa. In base ai risultati di studi osservazionali, è stata dimostrata una correlazione fra il loro impiego e la riduzione del rischio di osteoporosi all'anca e al polso e di fratture vertebrali (2), ma non è stato ancora completato alcuno studio randomizzato di ampie dimensioni che abbia valutato gli esiti clinici della TOS sulle fratture osteoporotiche.

Per conseguire una buona prevenzione delle fratture, la TOS dovrebbe presumibilmente essere iniziata entro 5 anni dall'inizio della menopausa e continuata in modo indefinito; ma ciò è in conflitto con la dimostrazione di un progressivo aumentato rischio di cancro al seno per durate di terapia superiori ai 5 anni (v. 2.1.). È richiesta una durata minima di terapia di 7 anni per conferire un certo beneficio alle donne di 75 anni e più (3), quando il rischio di frattura è maggiore.

Per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi, la TOS è utilizzata a dosi orali o transdermiche standard; sino ad oggi non sono stati pubblicati studi clinici randomizzati che abbiano studiato gli effetti di bassi dosaggi di estrogeni con la frattura come esito principale.

Il raloxifene, un modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni dotato di effetto estrogenico a livello di osso e fegato ed antiestrogenico su seno ed utero, è in grado di determinare un aumento della massa minerale ossea riducendo le fratture vertebrali, ma non quelle dell'anca (4). Non è necessario ricorrere ai progestinici quando si utilizza raloxifene, in quanto non determina iperplasia endometriale. Tra gli effetti secondari di questo farmaco si segnalano le vampate di calore e crampi agli arti.

Alternativi alla TOS nella prevenzione e trattamento

dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche sono i bifosfonati alendronato e risedronato (5,6) e l'apporto supplementare di calcio e di vitamina D.

## 2. I rischi documentati della TOS

### 2.1. Cancro dell'endometrio

Più di 30 studi osservazionali hanno dimostrato che l'impiego a lungo termine di soli estrogeni, non in combinazione con progestinici, determina aumento del rischio di cancro endometriale di un fattore da 8 a 10 (eccesso di 46 casi per 10.000 donne che hanno utilizzato solo estrogeni per almeno 10 anni). I dati osservazionali sono stati confermati dallo studio randomizzato *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial* (PEPI Trial), in cui si è osservata iperplasia endometriale, una lesione precancerosa, nel 24% delle donne assegnate al gruppo trattato con estrogeno senza progestinico per tre anni, rispetto all'1% osservato in donne assegnate al gruppo placebo (7).

L'aggiunta di un progestinico, che contrasta gli effetti dell'estrogeno sull'endometrio, elimina tale rischio, tanto che la TOS di combinazione è raccomandata in donne con un utero intatto, ma aumenta considerevolmente nel contempo il rischio di cancro al seno (estrogeni + progestinici a 5 anni: OR = 1,24; IC 95%: 1,07÷1,45; solo estrogeni a 5 anni: OR = 1,06; IC 95%: 0,97÷1,15) (8).

Regimi combinati continuativi di TOS offrono maggior protezione sull'endometrio rispetto a regimi sequenziali (che richiedono 10 giorni o più di progestinico). Donne sottoposte a isterectomia possono essere trattate con TOS di soli estrogeni quando indicato. Il raloxifene non aumenta il rischio di cancro endometriale.

### 2.2. Trombosi venosa

Studi osservazionali indicano che gli estrogeni nella post-menopausa aumentano il rischio di tromboembolia venosa profonda di un fattore da 2 a 3,5. I risultati dello studio randomizzato *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) sono in linea con i dati degli studi osservazionali, evidenziando che il rischio di eventi trombotici risulta aumentato di un fattore di 2,7 nelle donne assegnate alla terapia estro-progestinica (9).

### 2.3. Cardiopatia coronarica: prevenzione secondaria

Il successo della TOS in post-menopausa è in gran parte dovuto ai suoi ipotizzati effetti cardioprotettivi: più di 40 studi osservazionali, condotti nei passati

trent'anni, hanno nel loro insieme suggerito che le donne trattate con estrogeni presentavano un rischio di cardiopatia coronarica inferiore del 35-50% rispetto a quelle che non ne assumevano (10,11). Studi randomizzati eseguiti in donne con preesistente cardiopatia coronarica non hanno invece confermato i benefici cardiovascolari della TOS riportati negli studi osservazionali.

Nello studio *HERS*, il primo randomizzato di prevenzione secondaria progettato per valutare l'effetto della TOS (combinazione estro-progestinica) sul rischio di eventi cardiovascolari, l'entità complessiva di decessi per cause coronariche e di infarti non fatali tra 2.763 donne con documentata coronaropatia, è risultata simile nei gruppi TOS e placebo (12). Oltre a ciò, si è osservato un preoccupante incremento (circa il 50%) del rischio di eventi associati a coronaropatia nel corso del primo anno di conduzione dello studio fra donne sottoposte a TOS, compensato nel periodo successivo da riduzione del rischio. Questo profilo può derivare da un'accelerazione iniziale della quota di eventi in donne suscettibili,

mentre la restante popolazione è a più basso rischio.

Nello studio controllato vs placebo *Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial*, né gli estrogeni da soli né in combinazione con un progestinico si sono dimostrati in grado di influenzare la progressione dell'aterosclerosi coronarica determinata angiograficamente (13).

Anche i dati preliminari del *Papworth Hormone-Replacement Therapy Atherosclerosis Study*, che valuta l'estradiolo transdermico da solo o in associazione a noretindrone, non hanno evidenziato alcun beneficio cardiovascolare con la TOS e, addirittura, un leggero aumento delle quote di eventi cardiovascolari nel corso dei due primi anni dello studio (14).

**In definitiva, sulla base di dati derivanti da studi clinici randomizzati, la TOS non sembra ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in donne con coronaropatia accertata ed anzi, nei primi tempi di trattamento, si osserva un incremento di eventi (v. Box 1).**

#### BOX 1

**Riassunto delle raccomandazioni (\*) dell'*American Heart Association* sulla TOS nella prevenzione secondaria e primaria della cardiopatia coronaria (15) (v. anche *BIF* 2001;4-5:170)**

##### *Prevenzione secondaria*

- La TOS non dovrebbe essere iniziata per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari;
- la decisione di continuare o interrompere una TOS in donne con malattia cardiovascolare già in trattamento da lungo tempo dovrebbe tener conto dei benefici e rischi non coronarici provati e della preferenza delle pazienti;
- se una donna sviluppa un evento cardiovascolare o è immobilizzata per un lungo periodo mentre è sottoposta a TOS, è prudente prendere in considerazione l'interruzione del trattamento o considerare la profilassi della trombosi venosa, finché è ospedalizzata, per minimizzare il rischio tromboembolico associato con l'immobilizzazione. La ripresa della TOS dovrebbe basarsi su una valutazione dei benefici e rischi non coronarici provati e della scelta della paziente.

##### *Prevenzione primaria*

- Le raccomandazioni cliniche per la prevenzione primaria richiedono ulteriori risultati di ricerche cliniche randomizzate in corso;
- non ci sono prove sufficienti per suggerire che una TOS dovrebbe essere iniziata con il solo scopo di prevenire patologie cardiovascolari;
- l'inizio o la continuazione di una TOS dovrebbero tener conto dei benefici e dei rischi non coronarici dimostrati, dei possibili benefici e rischi coronarici e della preferenza della donna.

(\*) I dati disponibili all'origine delle raccomandazioni cliniche si basano prevalentemente su dosi standard di formulazioni orali di estrogeni coniugati/medrossiprogesterone acetato. I dati a disposizione non sono sufficienti per determinare se preparazioni, vie di somministrazioni o dosi differenti, o progestinici differenti, abbiano un effetto più favorevole o sfavorevole sugli end point clinici della malattia coronarica (15).

### 3. I probabili rischi della TOS

#### 3.1. Cancro della mammella

Una TOS a breve termine (< 5 anni) può essere attuata, se le indicazioni sono appropriate, senza apprezzabile incremento di cancro della mammella (16). Al contrario, il rischio di cancro al seno aumenta progressivamente in donne che fanno uso di estrogeni per cinque anni o più. Per 1.000 donne che iniziano la TOS a 50 anni, l'eccesso della neoplasia è di 2 dopo 5 anni di trattamento, 6 dopo 10 anni e 12 dopo 15 anni. L'aumentato rischio scompare dopo 5 anni dall'interruzione della TOS.

Dati recenti suggeriscono che la terapia di combinazione estrogeno più progestinico può aumentare il rischio di cancro al seno più del trattamento con soli estrogeni (8,17).

**Nota. Studi che hanno simulato l'uso prolungato su larga scala della TOS per via orale in prevenzione primaria cardiovascolare, in diverse popolazioni, indicano che in alcuni Paesi, tra cui l'Italia, il bilancio tra morti prevenibili e morti dovute alla terapia (da tumore mammario) può risultare sfavorevole (20).**

#### 3.2. Calcoli della colecisti

Alcuni grandi studi osservazionali hanno evidenziato che il rischio di calcolosi o di colecistectomia aumenta di un fattore 2-3 in donne post-menopausali in trattamento con estrogeni. Nello studio HERS, il rischio di calcoli della colecisti è risultato più elevato del 38% fra le donne randomizzate alla TOS estro-progestinica rispetto a quelle trattate con placebo (12).

### 4. L'area grigia della TOS

#### 4.1. Cardiopatia coronarica: prevenzione primaria

Esiste al momento un'insufficiente documentazione su benefici e danni della TOS nella prevenzione primaria della cardiopatia coronarica in donne in menopausa o post-menopausa (v. Box 1), così come nella prevenzione della cardiopatia coronarica dopo menopausa chirurgica, e non esiste evidenza di qualsiasi beneficio in donne con menopausa precoce naturale.

Una meta-analisi di 22 studi, in genere di breve durata, che ha valutato altri effetti della TOS, ha mostrato accessoriamente un aumento non significativo del rischio di eventi cardiovascolari in donne assegnate per randomizzazione alla terapia ormonale (18). Anche un'analisi *ad interim* dello studio randomizzato in corso *Women's Health Initiative* ha evidenziato un leggero aumento significativo del numero di infarti, ictus

e di eventi tromboembolici durante i primi uno-due anni nelle donne del gruppo TOS rispetto a quelle del gruppo placebo (19). Uno studio che ha simulato l'uso prolungato di TOS orale su larga scala in diverse popolazioni europee e nord-americane, inclusa quella italiana, indica uno sfavorevole sbilanciamento dei rischi di mortalità per tumore mammario rispetto all'ipotetico vantaggio coronarico (20).

#### 4.2. Cancro coloretale

Studi osservazionali suggeriscono che la TOS riduce i rischi di cancro coloretale. Meta-analisi di questi studi hanno condotto a risultati contraddittori, andando da una riduzione del rischio di cancro del 33%, statisticamente significativa (21), a un insignificante 8% di riduzione (22).

Sono necessari studi clinici randomizzati appositamente disegnati per questo *end point*.

#### 4.3. Cancro ovarico

Studi epidemiologici hanno prodotto risultati conflittuali in merito al rischio di cancro ovarico correlato a TOS. Al momento, non esistono dati sufficientemente attendibili relativamente ad una TOS estro-progestinica e, nonostante l'accumulo di dati consistenti, non è stato raggiunto un consenso sulla TOS a base di soli estrogeni (al momento non è possibile distinguere tra un effetto avverso relativamente piccolo sull'incidenza di cancro ovarico e nessun effetto) (23).

#### 4.4. Disfunzione cognitiva

Anche se alcuni studi osservazionali hanno inizialmente suggerito che l'insorgenza di disfunzioni cognitive o della malattia di Alzheimer potesse essere inferiore in donne che assumevano estrogeni dopo la menopausa, studi osservazionali più recenti non sono riusciti a supportare tale ipotesi (24), mentre uno studio clinico randomizzato non ha dimostrato alcun beneficio dell'estrogenoterapia quale trattamento della malattia di Alzheimer lieve-moderata (25). Lo studio *Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging*, attualmente in corso, sta valutando il ruolo degli estrogeni nella prevenzione della perdita di memoria e del declino cognitivo.

#### 4.5. Disturbi psicologici

Sintomi osservati durante il periodo menopausale includono depressione, cambiamenti di umore, irritabilità, incapacità di concentrarsi e riduzione della libido. Anche se studi osservazionali hanno evidenziato un certo miglioramento con la TOS, i risultati di studi controllati randomizzati con TOS (26) o raloxifene (27) sono apparsi non probanti.



La TOS non è un trattamento efficace della perdita di libido in donne post-menopausali. L'aggiunta di androgeni a basse dosi a una TOS può essere di qualche utilità in donne in menopausa, soprattutto se prematura o chirurgica, che soffrono di una caduta di libido. La sicurezza di tale trattamento continuativo oltre i due anni non è stata stabilita.

#### 4.6. Ictus

I dati iniziali del *Nurses' Health Study* non hanno evidenziato una correlazione significativa fra TOS ed ictus, mentre nel *follow-up* più recente dello studio (16) è emerso un aumento significativo del rischio (RR=1,5) di ictus per TOS estroprogestinica e con i più alti dosaggi degli estrogeni.

### 5. Le prospettive future

Benefici e rischi della TOS sono tuttora oggetto di studio e dovrebbero essere chiariti in modo definitivo da due grandi studi randomizzati, attualmente in fase di attuazione su popolazioni particolarmente numerose: *Women's Health Initiative* (risultati conclusivi previsti nel 2005) e *Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause* (risultati attesi nel 2012).

### 6. Conclusioni: gli elementi più importanti da ricordare

- La prescrizione della TOS in post-menopausa richiede innanzi tutto l'analisi approfondita, da parte del medico, dei benefici attesi e dei potenziali rischi sulla base della documentazione attualmente disponibile: tutto ciò va effettuato in rapporto alle condizioni cliniche di ogni singola donna, per accertare se essa presenta un'indicazione per iniziare il trattamento.
- È essenziale che il medico discuta di benefici e rischi della TOS con la donna, dando risalto alla mancanza di certezze su molti di essi: la decisione se iniziare o meno il trattamento dovrebbe essere informata e condivisa.
- Le due indicazioni che possono giustificare l'inizio di una TOS sono il trattamento dei disturbi della menopausa, qualora provochino uno stato di disagio grave (terapia a breve termine, < 5 anni), e la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi in donne particolarmente a rischio di frattura (terapia a lungo termine, > 5 anni, ma pericolosa perché aumenta il rischio di cancro al seno per tale durata).
- I possibili effetti collaterali a breve termine e le controindicazioni della TOS sono riportati rispettivamente nei Box 2 e 3. ▲

#### BOX 2

##### Principali effetti collaterali a breve termine della TOS

- Gonfiore e dolore mammario
- Ricomparsa delle mestruazioni
- Sanguinamenti anomali
- Cefalea
- Aumento di peso
- Nausea
- Ritenzione idrica
- Irritabilità, depressione

**Nota :** quando si valutano gli effetti indesiderati della TOS, è importante determinare se essi sono provocati dall'estrogeno o dal progestinico. Così, nausea e sanguinamento sono attribuiti agli estrogeni, irritabilità e depressione ai progestinici, iperestesia mammaria e cefalea a entrambi.

**BOX 3**

**Controindicazioni della TOS**

**ASSOLUTE**

- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Cardiopatia coronarica
- Patologia attiva o cronica del fegato
- Storia di neoplasia mammaria o endometriale
- Trombosi vascolare recente
- Rifiuto della donna informata

**RELATIVE**

- Ipertrigliceridemia severa
- Storia di malattie di tipo tromboembolico
- Storia familiare di cancro mammario
- Calcoli della colecisti
- Leiomioma uterino
- Disordini convulsivi

- Bibliografia**
1. Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;**345**:34-40.
  2. Cauley JA et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;**122**:9-16.
  3. Felson DT et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; **329**:1141-6.
  4. Ettinger B et al. for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year clinical trial. *JAMA* 1999;**282**:637-45.
  5. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;**280**:2077-82.
  6. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999;**282**:1344-52.
  7. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial: the Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;**273**:199-208.
  8. Ross RK et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**:328-32.
  9. Grady D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;**132**:689-96.
  10. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998;**19**:55-72.
  11. Grodstein F et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;**133**:933-41.
  12. Hulley S et al. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;**280**:605-13.
  13. Herrington DM et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;**343**:522-9.
  14. Clarke S et al. Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. *Eur Heart J* 2000;**21**:212.abstract.
  15. Mosca L et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;**104**:499-503.
  16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;**350**:1047-59.
  17. Schairer C et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;**283**:485-91.
  18. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;**315**:149-153.
  19. Lenfant C. Preliminary trends in the Women's Health Initiative. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office, April 3, 2000.
  20. Panico S et al. Large-scale hormone replacement therapy and life expectancy: results from an international comparison among European and North American populations. *Am J Public Health* 2000;**90**:1397-402.
  21. Nanda K et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999;**93**:880-8.
  22. MacLennan SC et al. Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy: a meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995;**162**:491-3.
  23. Weiss NS, Rossing MA. Oestrogen-replacement therapy and risk of ovarian cancer. *Lancet* 2001;**358**:438.
  24. Grodstein F et al. Postmenopausal hormone therapy and cognitive function in healthy older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;**48**:746-52.
  25. Mulnard RA et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000;**283**:1007-15.
  26. Greendale GA et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial. *Obstet Gynecol* 1998;**92**:982-88.
  27. Strickler R et al. Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: a placebo controlled randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000;**96**:359-65.