

CONVEGNO MACROREGIONALE
AME DAY



20/21
MAGGIO 2016



VERONA



FIRENZE



CATANIA

Verona 21 maggio 2016

Le controindicazioni alla TOS

Dott.ssa Federica Zardi
Servizio di Endocrinologia
Reparto di Medicina Interna
Ospedale Centrale di Bolzano

QUALI SONO LE CONTROINDICAZIONI ALLA TOS?

Controindicazioni assolute

- Sanguinamento genitale anomalo non indagato
- Ca mammella sospetto/accertato o pregresso
- Trombofilia nota
- Storia di malattia coronarica o cerebrovascolare
- Ca endometriale o iperplasia endometriale non trattata
- Malattie epatiche in atto
- Porfiria cutanea tarda

Controindicazioni relative o condizioni che richiedono particolare cautela

- Storia di TEV(TVP/EP)
- Ipertrigliceridemia
- Iperensione
- Diabete
- Storia di epatopatia
- Colelitiasi
- Eemicrania
- Endometriosi
- Fibromatosi uterina
- LES
- Epilessia
- Meningiomasiosi
- Asma

RISCHI ASSOCIATI alla TOS

- ✓ Eventi cardiovascolari?
- ✓ Tromboembolia venosa
- ✓ Cancro della mammella
- ✓ Cancro dell' ovaio
- ✓ Carcinoma endometriale
- ✓ Malattie della colecisti
- ✓ Altri?

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Women's Health Initiative RCT:

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

Braccio CEE+MAP: **interrotto** nel 2002 per incremento del rischio di eventi cardiovascolari, ictus, ca mammario, TEV

Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy

The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

Braccio CEE: **interrotto** nel 2004 per incremento del rischio di ictus

16000 Donne 50-79 anni

- 3.5% 50-54 anni
- 75% >65 anni
- 35% trattate per IPA
- 34% BMI >30Kg/m²
- 4% diabete
- 12,5% ipercolesterolemia
- 6.9% statine

RISCHIO CARDIOVASCOLARE



Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review)

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD002229.

METHODS AND BASELINE CARDIOVASCULAR DATA FROM THE EARLY VERSUS LATE INTERVENTION TRIAL WITH ESTRADIOL TESTING THE MENOPAUSAL HORMONE TIMING HYPOTHESIS

Howard N. Hodis, MD^{1,2,3,4}, Wendy J. Mack, PhD^{1,3}, Donna Shoupe, MD⁵, Stanley P. Azen, PhD³, Frank Z. Stanczyk, PhD⁵, Juliana Hwang-Levine, PharmD^{1,4}, Matthew J. Budoff, MD⁶, and Victor W. Henderson, MD, MS⁷

Menopause. 2015 April ; 22(4): 391–401.

The “window of opportunity”

La TOS intrapresa in donne giovani (<60 anni) e a meno di 10 anni dall'inizio della menopausa può ridurre l'incidenza di CHD e mortalità

RISCHIO CARDIOVASCOLARE (ictus)

Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Patient or population: Post-menopausal women

Intervention: Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause

Comparison: Placebo or no treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause			
Death (all-causes)	Study population		RR 0.70 (0.52 to 0.95)	9088 (5 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹
	22 per 1000	16 per 1000 (12 to 21)			
Coronary heart disease (death from cardiovascular causes and non-fatal myocardial infarction)	Study population		RR 0.52 (0.29 to 0.96)	8311 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹
	18 per 1000	10 per 1000 (5 to 18)			
Stroke	Study population		RR 1.37 (0.80 to 2.34)	8143 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
	9 per 1000	13 per 1000 (7 to 21)			
Venous thromboembolism	Study population		RR 1.74 (1.11 to 2.73)	9838 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
	6 per 1000	11 per 1000 (7 to 17)			

TOS orale:
piccolo aumento
rischio di ictus
ischemico

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

NICE National Institute for
Health and Care Excellence

Menopause: diagnosis and management

NICE



guideline

La presenza di fattori di rischio cardiovascolare non è di per se una controindicazione all'uso della TOS se questi sono ottimamente controllati

NICE guideline

Published: 12 November 2015

[nice.org.uk/guidance/ng23](https://www.nice.org.uk/guidance/ng23)

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

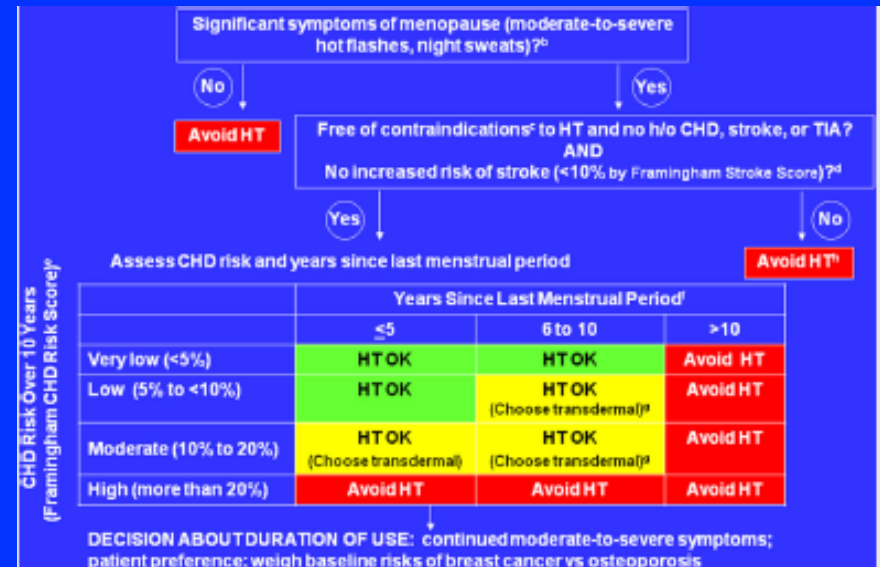
Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Cardiovascular risk

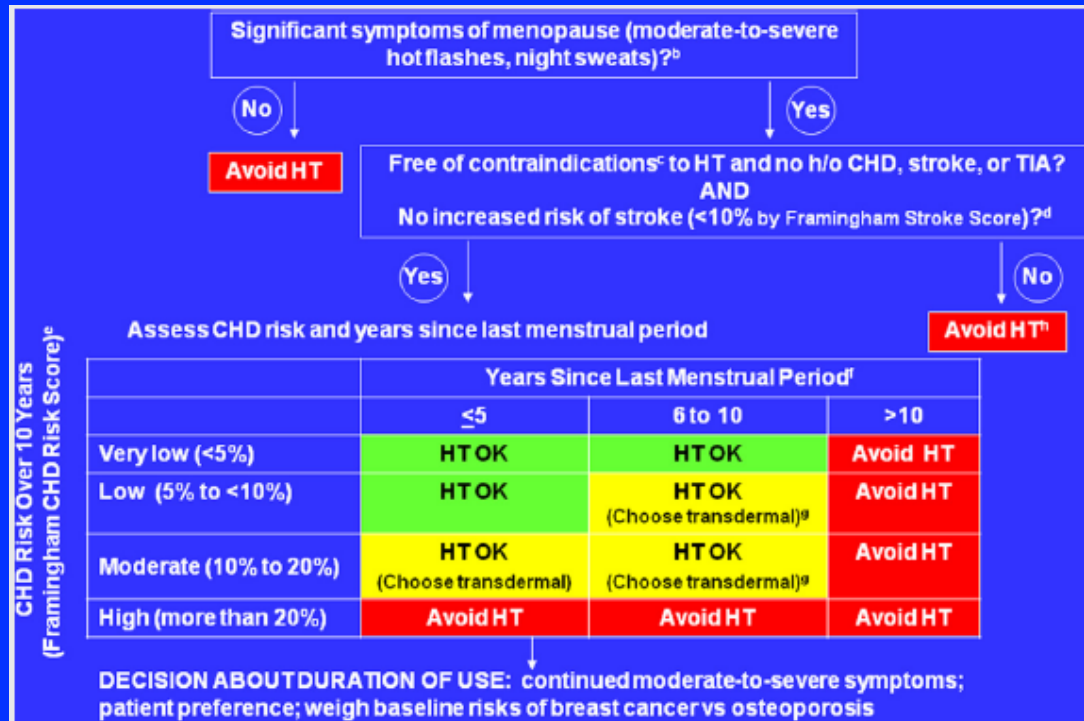
3.1b For women < age 60 or < 10 years past menopause onset considering MHT for menopausal symptom relief, we suggest evaluating the baseline risk of CVD and taking this risk into consideration when advising for or against MHT and when selecting type, dose, and route of administration. (2⊕⊕○○)

3.1c For women at high risk of CVD, we suggest initiating nonhormonal therapies to alleviate bothersome VMS (with or without climacteric symptoms) over MHT. (2⊕⊕○○)

(*J Clin Endocrinol Metab* 100: 3975–4011, 2015)



RISCHIO CARDIOVASCOLARE



RISCHIO CARDIOVASCOLARE

In pratica...

Come comportarsi nella donna con fattori di rischio?

IPERTENSIONE

- **Non rappresenta una controindicazione se ben trattata e in assenza di danno d'organo.**
- Preferire la via transdermica o l'associazione con progestinico con effetto anti-aldosteronico

DIABETE

- Piccoli RCT non mostrano un peggioramento del controllo glicemico in donne diabetiche che assumono la terapia
- **Il diabete non controindica l'uso della TOS se ben compensato.** Preferire un progestinico a basso impatto metabolico o la via transdermica a basso dosaggio.

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

In pratica...

Come comportarsi nella donna con fattori di rischio?

DISLIPIDEMIA

- Terapia estrogenica: ↓ LDL ↑ HDL ma ↑ TRIGLICERIDI fino al 25%
- Donne con **ipertrigliceridemia** >250 mg/dl: preferire vie non orali

FUMO

- Può ridurre o annullare gli effetti positivi degli E somministrati per via orale
- Con dosaggi elevati: aumentata produzione di metaboliti degli estrogeni tossici potenzialmente mutageni e associati a maggior rischio di ca mammario
- Preferire la **via transdermica** nella donna che continua a fumare

TROMBOEMBOLIA VENOSA

Le evidenze:

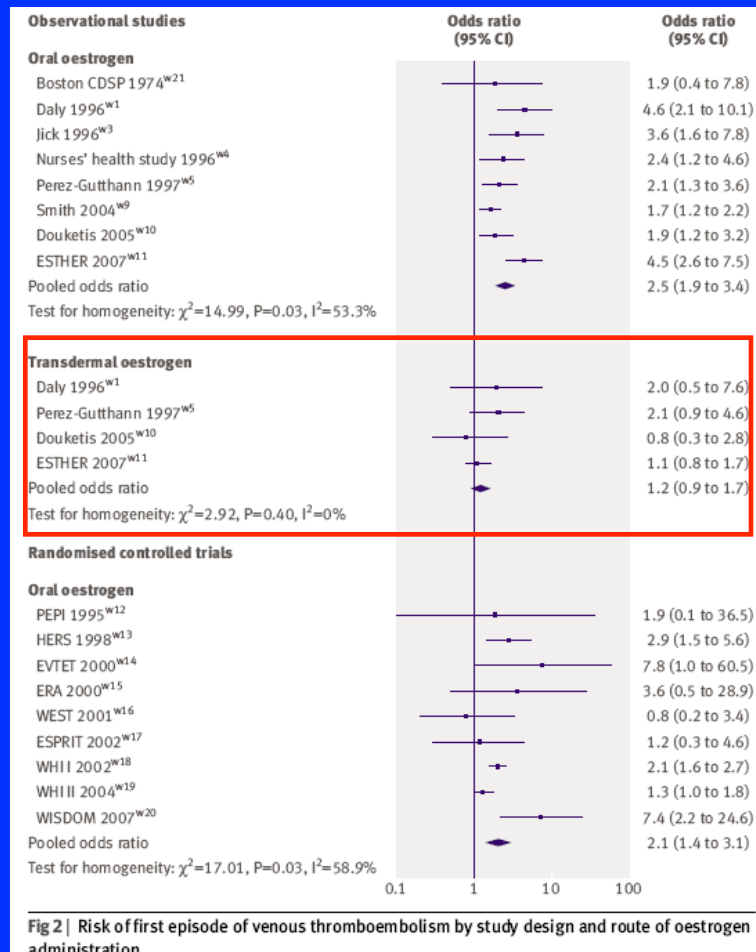
- La TOS orale si associa a un rischio aumentato di TEV
- Rischio aumenta con l'età
- Rischio dose-dipendente
- Rischio aumenta con obesità
- Rischio aumenta nelle donne con trombofilia
- Il fumo aumenta il rischio TEV
- L'aumento di incidenza si verifica di solito entro i primi 1-2 anni
- Ruolo del progestinico controverso (E+P>E?)

TROMBOEMBOLIA VENOSA

Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis

Marianne Canonico, postdoctoral research fellow,^{1,2} Geneviève Plu-Bureau, gynaecologist,^{1,3} Gordon D O Lowe, professor of vascular medicine,⁴ Pierre-Yves Scarabin, director of research (Inserm)^{1,2}

Il rischio di TEV è minore con l'uso di estrogeni per via transdermica rispetto alla via orale



TROMBOEMBOLIA VENOSA

Venous thromboembolic events

3.1e For women at increased risk of VTE who request MHT, we recommend a nonoral route of ET at the lowest effective dose, if not contraindicated (1⊕⊕○○); for women with a uterus, we recommend a progestogen (for example, progesterone and dydrogestone) that is neutral on coagulation parameters. (1⊕⊕⊕○)

Evidence

Obesity, age, and thrombophilia are associated with increased risk of VTE. An approximately 2-fold increased risk of VTE (both DVT and PE) with oral MHT is similar among women at low, intermediate, or high risk (149, 150). Accordingly, the attributable risk of MHT will be higher in those at high or intermediate baseline risk.

A prior history of VTE confers the highest risk. If the patient has a known inherited coagulation defect, such as Factor V Leiden, oral ET or EPT should be avoided because research has shown a high risk of VTE recurrence (114). A history of VTE due to pregnancy, oral contraceptives, unknown etiology, or blood clotting disorders poses a contraindication to any ET, whereas VTE due to past immobility, surgery, or bone fracture would be a contraindication to oral but not necessarily transdermal MHT (151). In some countries, a history of any VTE is a contraindication to oral but not low-dose transdermal ET.

Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, M. Hassan Murad, JoAnn V. Pinkerton, and Richard J. Santen

University of California, San Diego, Endocrine/Metabolism (C.A.S.), La Jolla, California 92093; Monash University, School of Public Health and Preventive Medicine (S.R.D.), Melbourne 03004, Australia; Université Paris Descartes, Hôpitaux Universitaires Port Royal-Cochin Unit de Gynécologie Endocrinienne (A.G.), Paris 75014, France; University of Glasgow School of Medicine (M.A.L.), Glasgow G3 1 2ER, Scotland; Mayo Clinic, Division of Preventive Medicine (M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; University of Virginia, Obstetrics and Gynecology (J.V.P.), Charlottesville, Virginia 22908; and University of Virginia Health System (R.J.S.), Charlottesville, Virginia 22903

Donna con episodio progressivo di TEV? Può essere considerata via transdermica

TROMBOEMBOLIA VENOSA

In pratica...

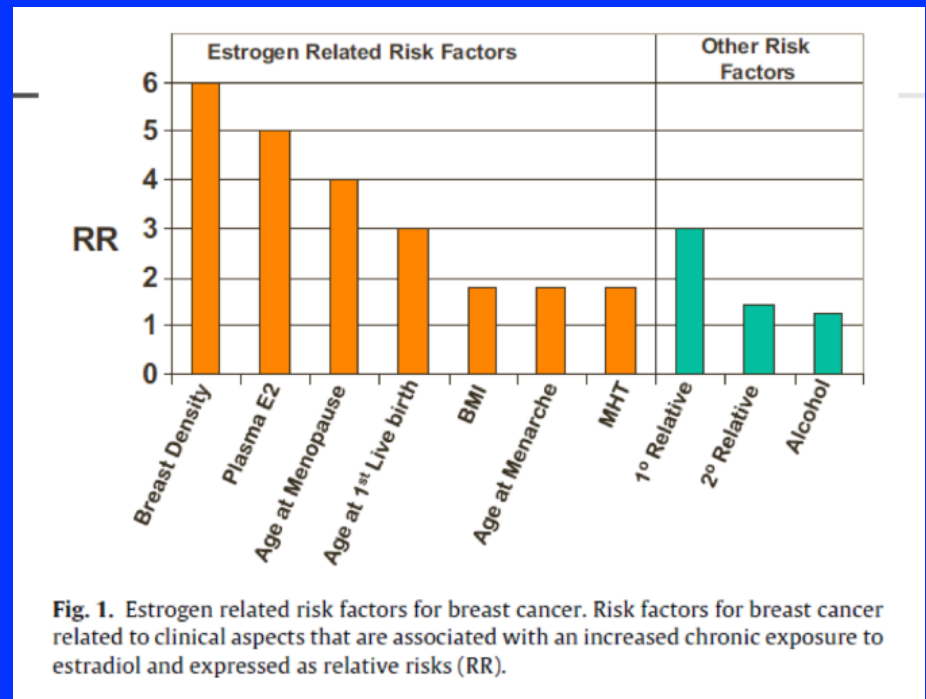
1. Anamnesi personale e familiare
2. Se trombofilia nota: no TOS
3. Screening trombofilico a tutte? No
4. Pregresso evento TEV o alto rischio: si può considerare via transdermica
5. Consigliata la sospensione della forma orale prima di evtl interventi chirurgici o situazioni di immobilità

CARCINOMA MAMMARIO

Evidenze: dati molto eterogenei e talvolta contrastanti

Rischio individuale

Familiarità e
predisposizione genetica
+
Stile di vita
+
Fattori ormonali e storia
riproduttiva



CARCINOMA MAMMARIO

Evidenze: dati molto eterogenei e talvolta contrastanti

Rischio individuale

Familiarità e
predisposizione genetica

+

Stile di vita

+

Fattori ormonali e storia
riproduttiva

Momento di inizio della terapia

+

Durata della terapia

+

Tipo di terapia

Rischio assoluto???

CARCINOMA MAMMARIO

Table 3 Absolute rates of breast cancer for different types of HRT compared with no HRT (or placebo), different durations of HRT use and time since stopping HRT for menopausal women

		Difference in breast cancer incidence per 1000 menopausal women over 7.5 years (95% confidence interval) (baseline population risk in the UK over 7.5 years: 22.48 per 1000 ¹)			
		Current HRT users	Treatment duration <5 years	Treatment duration 5-10 years	>5 years since stopping treatment
Women on oestrogen alone	RCT estimate ²	4 fewer (-11 to 8)	No available data	No available data	5 fewer (-11 to 2)
	Observational estimate ³	6 more (1 to 12) ⁴	4 more (1 to 9)	5 more (-1 to 14)	5 fewer (-9 to -1)
Women on oestrogen + progestogen	RCT estimate ²	5 more (-4 to 36)	No available data	No available data	8 more (1 to 17)
	Observational estimate ³	17 more (14 to 20)	12 more (6 to 19)	21 more (9 to 37)	9 fewer (-16 to 13) ⁵

HRT, hormone replacement therapy; RCT, randomised controlled trial

For full source references, see Appendix M in the [full guideline](#).

¹ Office for National Statistics (2010) [breast cancer incidence statistics](#).

² For women aged 50-59 years at entry to the RCT.

³ Observational estimates are based on cohort studies with several thousand women.

⁴ Evidence on observational estimate demonstrated very serious heterogeneity without plausible explanation by subgroup analysis.

⁵ Evidence on observational estimate demonstrated very serious imprecision in the estimate of effect.

➤ **La TOS si associa a un piccolo rischio additivo di ca mammario**

➤ **Rischio correlato alla durata del trattamento, si riduce dopo la sospensione**

➤ **soli E: rischio piccolo o nullo**

➤ **E+P: rischio aumentato**

➤ **Non sicure evidenze RCT per raccomandare quale progestinico o regime (studi osservazionali):**

➤ **rischio MPA > P naturale?**

➤ **continuo > ciclico?**

NICE guideline

Published: 12 November 2015

nice.org.uk/guidance/ng23

CARCINOMA MAMMARIO

Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, M. Hassan Murad, JoAnn V. Pinkerton, and Richard J. Santen

Breast cancer

3.1f For women considering MHT for menopausal symptom relief, we suggest evaluating the baseline risk of breast cancer and taking this risk into consideration when advising for or against MHT and when selecting type, dose, and route of administration. (2⊕⊕○○)

3.1g For women at high or intermediate risk of breast cancer considering MHT for menopausal symptom relief, we suggest nonhormonal therapies over MHT to alleviate bothersome VMS. (2⊕⊕○○)

Table 7. Breast Cancer Risk Cutoffs for Counseling Before Recommending MHT^a

Risk Category ^a	5-y NCI or IBIS Breast Cancer Risk Assessment, %	Suggested Approach
Low	<1.67	MHT ok
Intermediate	1.67–5	Caution ^b
High	>5	Avoid

Abbreviations: IBIS, International Breast Intervention Study; NCI, National Cancer Institute.

^a Categories here are newly defined for these guidelines and based on recommendations published for use of antiestrogens for breast cancer prevention (126, 153, 322, 323). The assumption is that candidates for breast cancer prevention with antiestrogens should not be candidates for initiating MHT. Method to calculate risk varies among countries.

^b Caution indicates need for detailed counseling regarding anticipated benefits and risks of MHT with strong consideration of nonhormonal therapies for symptom relief, and possible consideration of chemopreventive strategies for women who meet suggested criteria.

Breast Cancer Risk Assessment Tool

An interactive tool to help estimate a woman's risk of developing breast cancer



Last modified date: 05/16/2011

The Breast Cancer Risk Assessment Tool is an interactive tool designed by scientists at the National Cancer Institute (NCI) and the [National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project \(NSABP\)](#) to estimate a woman's risk of developing [invasive breast cancer](#). See [About the Tool](#) for more information.

The Breast Cancer Risk Assessment Tool may be updated periodically as new data or research becomes available.

Risk Tool

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of [ductal carcinoma in situ \(DCIS\)](#) or [lobular carcinoma in situ \(LCIS\)](#) or has she received previous radiation therapy to the chest for treatment of Hodgkin lymphoma?

2. Does the woman have a mutation in either the [BRCA1](#) or [BRCA2](#) gene, or a diagnosis of a genetic syndrome that may be associated with elevated risk of breast cancer?

3. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.

4. What was the woman's age at the time of her first [menstrual period](#)?

5. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?

6. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?

7. Has the woman ever had a breast [biopsy](#)?

- 7a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?

- 7b. Has the woman had at least one breast biopsy with [atypical hyperplasia](#)?

8. What is the woman's race/ethnicity?

- 8a. What is the sub race/ethnicity?

[Calculate Risk >](#)

CARCINOMA MAMMARIO

Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, M. Hassan Murad, JoAnn V. Pinkerton, and Richard J. Santen

Breast cancer

3.1f For women considering MHT for menopausal symptom relief, we suggest evaluating the baseline risk of breast cancer and taking this risk into consideration when advising for or against MHT and when selecting type, dose, and route of administration. (2I⊕⊕OO)

3.1g For women at high or intermediate risk of breast cancer considering MHT for menopausal symptom relief, we suggest nonhormonal therapies over MHT to alleviate bothersome VMS. (2I⊕⊕OO)

Table 7. Breast Cancer Risk Cutoffs for Counseling Before Recommending MHT^a

Risk Category ^a	5-y NCI or IBIS Breast Cancer Risk Assessment, %	Suggested Approach
Low	<1.67	MHT ok
Intermediate	1.67–5	Caution ^b
High	>5	Avoid

Abbreviations: IBIS, International Breast Intervention Study; NCI, National Cancer Institute.

^a Categories here are newly defined for these guidelines and based on recommendations published for use of antiestrogens for breast cancer prevention (126, 153, 322, 323). The assumption is that candidates for breast cancer prevention with antiestrogens should not be candidates for initiating MHT. Method to calculate risk varies among countries.

^b Caution indicates need for detailed counseling regarding anticipated benefits and risks of MHT with strong consideration of nonhormonal therapies for symptom relief, and possible consideration of chemopreventive strategies for women who meet suggested criteria.

CARCINOMA MAMMARIO:

In pratica...

- Valutazione anamnestica completa e mammografia eseguita non prima di 12 mesi
- Rispettare programma screening. In caso di aumentata densità mammografica: ripetere l'esame dopo 1-2 mesi di sospensione
- Pregresso Ca mammario? Controindicata qualsiasi TOS (incluso tibolone). E vaginali basso dosaggio? preparati fitoterapici?

CARCINOMA ENDOMETRIO

Evidenze:

- L' utilizzo della terapia con soli Estrogeni in post-menopausa correla con maggior incidenza di Ca endometriale

Manson et al. JAMA 2013,310:1353-1368

- La concomitante terapia progestinica per almeno 12 giorni al mese riduce tale rischio

CARCINOMA ENDOMETRIO:

In pratica...

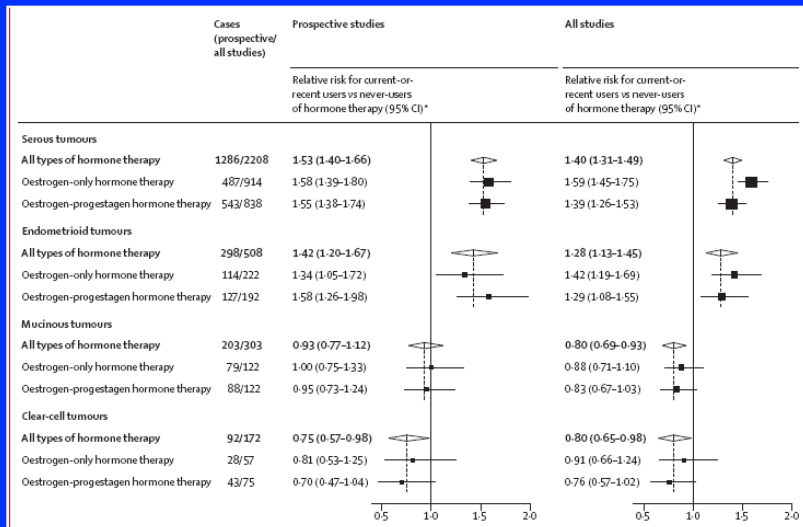
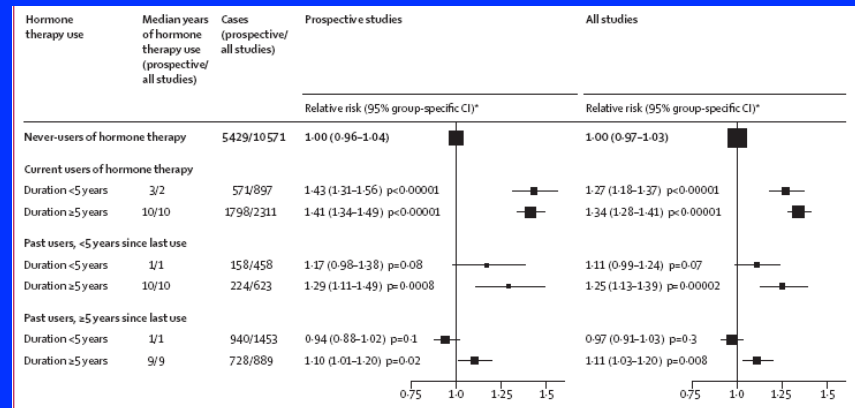
- Escludere sanguinamenti vaginali non diagnosticati
- **Pregresso Ca endometrio:** qualsiasi TOS controindicata (E vaginali basso dosaggio?)
- Se si usano **estrogeni vaginali a basso dosaggio?** Non necessario aggiungere il progestinico

CARCINOMA OVARICO

Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*

Rischio aumentato (sieroso e endometriode) nelle donne trattate



Il R non differisce tra uso di soli E o E +P e per l'età di inizio

R assoluto molto basso: 1 caso ca ovarico/1000 trattate e 1 morte/1700 in donne 50-54 aa in 5 anni di tp

CARCINOMA OVARICO: In pratica...

- Il rischio di cancro ovarico associato alla TOS è basso
- Non ci sono esplicite controindicazioni all'uso della TOS nelle donne trattate per tumore dell'ovaio
- Considerare QoL nelle pazienti trattate per Ca ovarico

MALATTIE DELLA COLECISTI

- La TOS (E/E+P) aumenta il rischio di malattie della colecisti (colecistite, colelitiasi, colecistectomia)

JAMA.2013;310:1353-1368

- Minor rischio legato ad uso della terapia transdermica rispetto alla terapia orale standard (studi osservazionali)

Altre condizioni cliniche che meritano particolare valutazione

FIBROMATOSI UTERINA

- Non rappresenta una controindicazione alla TOS, particolare attenzione per i fibromi sottomucosi
- Consigliabile uno schema combinato-continuo o tibolone
- Regolare follow up ecografico

EPATOPATIA

- TOS a dosaggio standard non è controindicata in pazienti con malattia epatica cronica ma con test di funzione epatica normali
- Preferibile comunque via transdermica

Altre condizioni cliniche che meritano particolare valutazione

EMICRANIA

- Schemi a basso dosaggio combinato-continuo meglio tollerati rispetto a schema ciclico
- Meglio la via transdermica

LES

- L'uso di estrogeni può aumentare il rischio di flare nelle donne affette da Lupus
- Scelta prudente da discutere col reumatologo

Altre condizioni cliniche che meritano particolare valutazione

MENINGIOMI BENIGNI

- TOS per lunghi periodi può associarsi a aumentato rischio di meningiomi

Andersen et al.EJC.2013

EPILESSIA

- Controindicazione generica. TOS può aumentare la frequenza di crisi epilettiche

ASMA

- TOS può provocare o peggiorare broncospasmo
- Meglio la via transdermica e i regimi combinati continui

CONCLUSIONI-1

L'indicazione alla TOS va posta dopo una attenta analisi dei **benefici attesi** e dei **potenziali rischi** legati alla terapia, di cui anche la paziente deve essere informata per condividere la scelta terapeutica, alla luce delle evidenze e dei fattori di rischio individuali.

CONCLUSIONI-2

Dopo avere escluso le condizioni che controindicano in modo assoluto il trattamento, la scelta della terapia giusta deve essere comunque **“sartorializzata”** sulle caratteristiche della singola paziente e di tutti i dati della sua storia clinica.

Grazie per l'attenzione



**Cadono i fiori di ciliegio
Sugli specchi d'acqua della risaia:
Stelle, al chiarore di una notte senza luna**

Yosa Buson

Controindicazioni relative o condizioni che richiedono particolare cautela

- Storia di TEV -> preferibile la via transdermica
- Storia di epatopatia -> valutare prima fz epatica, preferibile via transdermica
- Colelitiasi -> preferibile via transdermica
- Ipertigliceridemia -> preferibile via transdermica
- Ipertensione -> preferibile schema combinato-continuo, via transdermica
- Eemicrania -> preferibile schema combinato-continuo transdermico
- Endometriosi -> preferibile schema combinato-continuo o tibolone
- Fibromatosi uterina -> preferibile schema combinato-continuo o tibolone
- Diabete -> valutare compenso e assenza di complicanze
- LES
- Epilessia
- Meningiomasiosi

TIBOLONE



Composto STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators), proprietà:

- Estrogeniche -> tessuto vaginale e osseo
- Progestiniche -> endometrio
- Androgeniche -> cervello e fegato

Il suo profilo di sicurezza non è diverso dalle altre associazioni estroprogestiniche.

CARCINOMA MAMMARIO:

In pratica...

- Valutazione anamnestica completa e mammografia eseguita non prima di 12 mesi
- Rispettare programma **screening**. In caso di aumentata **densità mammografica**: ripetere l'esame dopo 30 gg di sospensione
- Pregresso Ca mammario? Controindicata qualsiasi TOS (incluso tibolone, terapia topica, preparati fitoterapici)
- **Familiarità** per Ca mammario? Dati limitati. Considerare FR/beneficio. Eventuale tp con soli E per un periodo <5anni?

CARCINOMA ENDOMETRIO

Evidenze:

- L' utilizzo della terapia con soli Estrogeni in post-menopausa correla con maggior incidenza di Ca endometriale
- La concomitante terapia progestinica per almeno 12 giorni al mese riduce tale rischio

Manson et al. JAMA 2013,310:1353-1368

- IUD levonorgestrel sembra efficace nel minimizzare il rischio di iperplasia e cancro dell' endometrio, soprattutto in donne obese

Ginecol Endocrin. 2013;29:156-159

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Menopause: diagnosis and management

		Difference in stroke incidence per 1000 menopausal women over 7.5 years (95% confidence interval) (baseline population risk in the UK over 7.5 years: 11.3 per 1000 ¹)			
		Current HRT users	Treatment duration <5 years	Treatment duration 5–10 years	>5 years since stopping treatment
Women on oestrogen alone	RCT estimate ²	0 (-5 to 10)	No available data	No available data	1 more (-4 to 9)
	Observational estimate ³	3 more (-1 to 8)	No available data	No available data	No available data
Women on oestrogen + progestogen	RCT estimate ²	6 more (-2 to 21)	No available data	No available data	4 more (-1 to 13)
	Observational estimate ³	4 more (1 to 7)	No available data	No available data	No available data

TOS orale: piccolo aumento rischio di ictus (basso rischio di ictus nelle donne <60 anni)