

Najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa hormonalnej terapii zastępczej dla układu sercowo-naczyniowego

Latest reports on the cardiovascular safety of hormone replacement therapy

Grzegorz Stachowiak¹, Tomasz Pertyński²

¹Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Przeгляд Menopausalny 2012; 1: 1–4

Streszczenie

W pracy dokonano przeglądu najnowszych doniesień dotyczących powikłań zakrzepowo-zatorowych, zarówno tętnicznych, jak i żylnych, związanych ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (*hormone replacement therapy* – HRT). Skupiono się na wynikach dużych badań z randomizacją, metaanalizach oraz rekomendacjach największych towarzystw zajmujących się problematyką menopauzy. Podkreślono, że zarówno droga podania hormonów, jak i rodzaj zastosowanego progestagenu mogą mieć wpływ na ryzyko zakrzepowo-zatorowe HRT.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, WHI, progestageny, terapia przezskórna.

Summary

This article is a review of the latest reports on thromboembolic complications, both arterial and venous, of hormone replacement therapy (HRT). The authors focused on the results of big randomized studies, as well as meta-analyses and recommendations of scientific societies dealing with menopausal issues. It has been emphasized that both the way of hormone administration and the type of progestogen used can influence the thromboembolic risk of HRT.

Key words: hormone replacement therapy, WHI, progestogens, transdermal therapy.

Choć o wpływie hormonalnej terapii zastępczej (*hormone replacement therapy* – HRT) na żyły i tętnice napisano wiele, a powikłania związane ze stosowaniem estrogenów (i progestagenów) u kobiet w okresie menopauzy są dobrze znane i opisane, to ciągle brakuje badań, szczególnie badań kontrolnych z randomizacją (*randomized controlled trial* – RCT), dotyczących bezpieczeństwa naczyniowego (głównie tętniczego) tej terapii, szczególnie w kontekście różnych dróg jej podania (np. drogi przezskórnej) czy stosowania różnych progestagenów [1, 2].

Ponieważ jednak problematyka bezpieczeństwa HRT stała się przez ostatnich 10 lat, tj. przynajmniej od momentu zamknięcia w maju 2002 r. ramienia estrogeno-progesteronowego (E-P) amerykańskiego badania WHI (*Women's Health Initiative*), kluczowa dla tej tera-

pii, warto przyjrzeć się najnowszym badaniom, co może pomóc w wyborze optymalnego (tu: maksymalnie bezpiecznego) leczenia hormonalnego dla ciągle zwiększającej się rzeszy kobiet menopausalnych.

W niniejszym artykule prezentowany jest przede wszystkim przegląd badań z ostatnich dwóch lat (2010–2011), choć będą wyjątki od tej reguły. Wbrew pozorom pojawiło się w tym okresie kilka ciekawych doniesień rozszerzających dotychczasowe pojmowanie bezpieczeństwa HRT.

W najnowszym (2010 r.) doniesieniu grupy WHI na temat HRT badacze, stwierdzając, że E-P HRT zwiększa ryzyko choroby wieńcowej serca (*coronary heart disease* – CHD) u kobiet po menopauzie, wychodzą z założenia, że to zwiększone ryzyko może być ograniczone do pierwszych lat stosowania i do kobiet, które rozpoczęły HRT późno

Adres do korespondencji:

Grzegorz Stachowiak, Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

po menopauzie [3]. W tym miejscu należy przypomnieć, że w poprzednim doniesieniu badaczy WHI (2007 r.), które było powtórnią analizą wyników tego badania i dotyczyło ryzyka chorób naczyniowych podczas doustnej HRT w zależności od wieku i wieku menopauzalnego kobiet, stwierdzono, że kobiety, które rozpoczynały stosowanie HRT w terminie bliskim menopauzy, mają tendencję do mniejszego ryzyka CHD w porównaniu ze zwiększonym ryzykiem tej choroby u kobiet z HRT będących dawno po menopauzie (lecz trend ten nie spełnił kryterium znamienności statystycznej). Stwierdzono także podobny, nieznamienny trend dla całkowitej śmiertelności, choć ryzyko udaru mózgu było zwiększone [współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) = 1,32] niezależnie od wieku menopauzalnego [4].

W najnowszym doniesieniu WHI z 2010 r. oceniano wpływ ciągłej, doustnej E-P HRT na ryzyko CHD w czasie i w zależności od wieku menopauzalnego. W badaniu wykorzystano kobiety włączone wcześniej do ramienia E-P badania WHI, tak więc ocenianą terapią była doustna HRT założona ze skoniugowanych estrogenów końskich (*conjugated equine estrogen* – CEE) i octanu medroksyprogesteronu (*medroxyprogesterone acetate* – MPA). Stwierdzono, że w całej grupie kobiet ryzyko CHD było zwiększone, a HR wyniósł 2,36 [95-procentowy przedział ufności (*95 percent confidence interval* – 95% CI) 1,55–3,62] dla pierwszych 2 lat i 1,69 (95% CI 0,98–2,89) dla pierwszych 8 lat terapii. Inaczej było, jeśli pod uwagę wzięto grupę kobiet młodszych – HR dla kobiet do 10 lat po menopauzie wyniósł odpowiednio 1,29 (95% CI 0,52–3,18) dla pierwszych 2 lat i 0,64 (95% CI 0,21–1,99) dla pierwszych 8 lat HRT. Co więcej, krzywe przeżycia wolnego od CHD dla stosowania bądź nieciągłej E-P HRT przecinały się po ok. 6 latach leczenia hormonalnego. *Summa summarum*, w badaniu nie zaobserwowano zmniejszenia ryzyka CHD przez pierwsze 2 lata HRT, co dotyczyło także kobiet rozpoczynających HRT w pierwszych 10 latach po menopauzie, a potencjalny efekt kardio-protেকcyjny w tej grupie stawał się widoczny dopiero po 6 latach stosowania HRT [3].

W kwestii bezpieczeństwa w układzie żylnym i powikłań zwanych ogólnie żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (*venous thromboembolism* – VTE) warto przypomnieć dwa badania z 2008 r. W pierwszym z nich dokonano m.in. metaanalizy 8 badań obserwacyjnych, która wykazała, że tylko doustna, a nie przezskórna HRT zwiększa ryzyko VTE – ryzyko mierzone za pomocą ilorazu szans (*odds ratio* – OR) dla VTE w pierwszym roku terapii dla doustnej HRT wyniosło 2,5, a dla przezskórnej HRT – 1,2. Przeprowadzona równolegle w tym badaniu metaanaliza 9 badań typu RCT wykazała również, że zwiększone ryzyko VTE występuje tylko w przypadku doustnego stosowania estrogenów (OR = 2,1: 1,4–3,1) [5].

Nieco więcej danych dostarczyło podobne badanie brytyjskie. Była to metaanaliza 31 badań, w których

wzięto łącznie udział 44 113 kobiet. W części dotyczącej układu żylnego wykazano nie tylko, że stosowanie HRT jest związane z dwukrotnym zwiększeniem ryzyka VTE (OR = 2,05). Stwierdzono także, że złożona HRT bardziej niż estrogenoterapia (ERT) zwiększa ryzyko VTE, a dodanie progestagenu do estrogenów zwiększa dwukrotnie ryzyko VTE (w części dotyczącej układu tętniczego stwierdzono zwiększone ryzyko udaru i jego ciężkości oraz brak wpływu HRT na ryzyko CHD). Choć w większości badań wiek pacjentek był zaawansowany, to zwiększone ryzyko nie było dodatkowo skorelowane z wiekiem kobiet [6].

Natomiast, biorąc pod uwagę najnowsze doniesienia, należy w pierwszej kolejności zwrócić uwagę na duże kanadyjskie badanie populacyjne (23 505 przypadków VTE, grupa kontrolna – 231 562 kobiet). Obliczono, że ryzyko VTE nie było zwiększone w stosunku do kobiet bez HRT w przypadku przezskórnej estrogenoterapii [ryzyko względne (*relative risk* – RR) 1,01; 95% CI 0,89–1,16], przezskórnej terapii E-P (RR 0,96; 95% CI 0,77–1,20) oraz tibolonu (RR 0,92; 95% CI 0,77–1,10). Ryzyko VTE uległo zwiększeniu podczas stosowania doustnych estrogenów (RR 1,49; 95% CI 1,37–1,63), doustnej terapii E-P (RR 1,54; 95% CI 1,44–1,65), wzrastając wraz z dawką estrogenów. Ryzyko VTE dla terapii doustnych było szczególnie zwiększone w ciągu pierwszego roku stosowania, zanikając 4 miesiące po odstawieniu terapii. Tylko przezskórna HRT i tibolon nie były związane ze zwiększonym ryzykiem VTE u kobiet w wieku menopauzalnym [7].

Chcąc zupełnie wyeliminować wpływ progestagenów, a porównać jedynie drogi podania estrogenów, można oprzeć się na najnowszej (2010 r.), francuskiej metaanalizie 5 badań obserwacyjnych. Jej wyniki potwierdzają m.in. wcześniejsze doniesienia 2 dużych badań kohortowych, w których stwierdzono mniejsze ryzyko VTE dla kobiet w wieku menopauzalnym przy przezskórnym podawaniu estrogenów (w stosunku do drogi doustnej) – w metaanalizie tej RR dla drogi przezskórnej i doustnej wyniosło odpowiednio 1,0 i 1,9 [8]. Warto zauważyć, że w o rok późniejszym kohortowym badaniu tej samej grupy badaczy stwierdzono ponadto, że przezskórne estrogeny nie zwiększają, w przeciwieństwie do doustnych, ryzyka nawrotów zakrzepicy żyłnej u kobiet w wieku pomenopauzalnym z uprzednią historią VTE (RR odpowiednio 1,0 i 6,4) [9]. Przezskórna droga podania estrogenów może więc znacząco poprawić stosunek korzyści : ryzyko pomenopauzalnej HRT i być uznana za bezpieczną opcję tej terapii, zwłaszcza u kobiet z dużym ryzykiem VTE.

Nie należy zapominać o czynnikach ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, co może przekładać się na skłonność pacjentek do generowania zakrzepicy, nie tylko w trakcie HRT. W amerykańskim badaniu IWHS (*Iowa Women's Health Study*), w którym korzystano z lokalnej bazy danych z lat 1986–2004 ($n = 40\,377$ pacjentek

w wieku 55–69 lat), częstość VTE wśród kobiet po menopauzie określono na 4,04/1000 osób/rok. Śmiertelność w ciągu pierwszych 28 dni tej choroby wyniosła 7,7%, a częstość nawrotów w ciągu pierwszego roku – 3,4%. Badanie to wskazuje na związek stylu życia kobiet z ryzykiem VTE. Stwierdzono, że ryzyko VTE jest ujemnie skorelowane z poziomem wykształcenia, aktywnością fizyczną i wiekiem wystąpienia menopauzy, a dodatkowo ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), wskaźnikiem talia–biodra (*waist to hip ratio* – WHR), obwodem talii, wzrostem i cukrzycą. Palaczki, w stosunku do kobiet niepalących, miały większe ryzyko wtórnej (szczególnie związanej z nowotworami) VTE, a stosowanie HRT było związane ze zwiększonym ryzykiem idiopatycznej VTE [10]. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu amerykańskim ($n = 8236$ kobiet) oceniano związek historii rozrodczej pacjentek (wiek menopauzalny, liczba porodów, typ menopauzy) HRT i ryzyka VTE. Było to kohortowe badanie łączące wyniki dwóch projektów – ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*) i CHS (*The Cardiovascular Health Study*), a oceniane ryzyko VTE – 12-letnie. W badaniu stwierdzono znamienne wzrost ryzyka VTE pod wpływem HRT (RR wahał się od 1,6 do 2,4 w przypadku zakrzepicy idiopatycznej) oraz brak związku tego ryzyka z wiekiem menopauzalnym, liczbą porodów i typem menopauzy pacjentek [11].

Amerycanie postawili pytanie, czy progestagen jest niezależnym czynnikiem ryzyka VTE, i po przeprowadzeniu badania populacyjnego, w oparciu o badanie REP (*Rochester Epidemiology Project*) uzyskali odpowiedź twierdzącą (OR = 2,49) [12]. Progestygeny są jednak bardzo różnorodną grupą hormonów, a różnice w farmakologicznym profilu pomiędzy nimi mogą przekładać się na różny profil ich klinicznego działania, z potencjalnymi długoterminowymi implikacjami dla zdrowia pacjentek [13]. Dlatego też wrzucanie ich wszystkich do jednego worka o nazwie „czynniki ryzyka VTE” może okazać się pochopne. Z RCT i metaanaliz wynika, że terapię E-P cechuje większe ryzyko VTE niż ma to miejsce w przypadku stosowania samych estrogenów. Spośród wielu rodzajów progestagenów, jak dotąd, ewidentnie niekorzystny wpływ na VTE udowodniono w przypadku MPA. Z badań obserwacyjnych wynika, że znamienne zwiększenie ryzyka VTE występuje pod wpływem pochodnych norpregnanów, natomiast mikronizowany progesteron może być bezpieczny pod względem ryzyka zakrzepowego [14]. Brak nadal metaanaliz i badań typu RCT dotyczących wpływu różnych progestagenów na ryzyko VTE kobiet w wieku menopauzalnym. W tym kontekście należałoby zwrócić uwagę na progestageny czwartej generacji (m.in. dienogest, nestoron, octan nomegestrolu, drospyrenon, trimegeston), grupę hormonów zsyntetyzowanych i wprowadzonych do terapii w ostatnich dwóch dekadach, bez powinowactwa do receptora estrogenowego i androgenowego, o profilu zbliżonym do naturalnego progesteronu.

Jak do tej pory, przeprowadzono niewiele badań porównujących wpływ HRT z różnymi progestagenami na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, zarówno w układzie tętniczym (*arterial thromboembolic disease* – ATE), jak i żylnym (VTE). W 2011 r. zakończono EURAS-HRT (*European active surveillance study of women taking HRT*) – duże, europejskie, prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w 7 krajach (Austria, Belgia, Niemcy, Holandia, Włochy, Hiszpania, Turcja), a porównujące skutki stosowania ciągłej, doustnej HRT złożonej z estradiolu i drospyrenonu (E2/DRSP) z innymi typami HRT. Do badania zakwalifikowano 30 597 kobiet, z czego 10 052 stosowało E2/DRSP. Zaobserwowano, że częstość sercowo-naczyniowych czynników ryzyka wśród kobiet stosujących HRT była większa w krajach Europy Środkowej (Austria, Belgia, Niemcy, Holandia) niż w krajach śródziemnomorskich (Włochy, Hiszpania, Turcja). W rezultatach końcowych badania stwierdzono większe ryzyko VTE dla E2/DRSP w stosunku do innych preparatów doustnej ciągłej HRT (odpowiednio 17,3/10 000 kobiet/rok i 14,8/10 000 kobiet/rok) oraz mniejsze ryzyko ATE kombinacji E2/DRSP vs inne preparaty doustnej ciągłej HRT (odpowiednio 8,6/10 000 kobiet/rok i 24,5/10 000 kobiet/rok). Rezultaty badania potwierdzają pozytywny profil korzyści–ryzyko dla E-P kombinacji zawierających DRSP. Sugerują występowanie większego ryzyka VTE w połączeniu z mniejszym ryzykiem ATE dla E2/DRSP w stosunku do innych preparatów ciągłej doustnej HRT. Autorzy badania wskazują na E2/DRSP jako ten typ HRT, który należy stosować w leczeniu objawów menopauzalnych [15]. Należy mieć tylko nadzieję, że w najbliższym czasie dostępne będą rezultaty innych badań tego typu.

Należy przypomnieć stanowisko Międzynarodowego Towarzystwa Menopauzy (*International Menopause Society* – IMS), Europejskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy (*European Menopause and Andropause Society* – EMAS) i Północnoamerykańskiego Towarzystwa Menopauzy (*North American Menopause Society* – NAMS) dotyczących bezpieczeństwa HRT, a zaprezentowanych podczas 6th *Amsterdam Menopause and Women's Health Symposium* (Amsterdam, 26–28.09.2010 r.):

- IMS: „HRT rozpoczęta we wczesnej pomenopauzie jest bezpieczna. Jak inne typy terapii, również HRT wymaga, by stosować ją właściwie (...). Indywidualna ocena korzyść : ryzyko dla HRT powinna być dyskutowana okresowo z każdą kobietą stosującą ten typ terapii hormonalnej”;
- EMAS – kontestuje publikacje wyników WHI: zwraca uwagę, że badanie to nie skupiło się na stosowaniu HRT we wczesnej pomenopauzie, głównym okresie stosowania tej terapii u kobiet z objawami (wypadowymi), lecz na skutkach zdrowotnych (głównie sercowo-naczyniowych) u „zdrowych”, starszych kobiet; EMAS konserwatywnie podchodzi do zmian w rekomendacjach dotyczących HRT, ewolucyjnie zmienia-

jąc swoje poglądy w tej sprawie, zgodnie z pojawiającymi się nowymi doniesieniami medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM);

- NAMS – iloraz korzyść : ryzyko wypadła korzystnie dla HRT u kobiet rozpoczynających terapię w okresie bliskim menopauzy, malejąc następnie wraz z upływem czasu (tzn. w wieku menopauzalnym) u kobiet starszych, które nie stosowały uprzednio HRT; NAMS traktując efekty sercowo-naczyniowe HRT (CHD, udar mózgu, zakrzepicę żylną) jako ryzyko terapeutyczne HRT, koncentruje się na praktycznych wskazówkach leczniczych (wspólne vs specyficzne efekty działania hormonów, wskazania dla progestagenu, dawki leków, drogi podania, typy terapii, bioidentyczność hormonów, badania przed rozpoczęciem HRT, czas rozpoczęcia terapii, długość terapii, nawrót objawów, brak kontynuacji leczenia, indywidualizacja terapii – kluczowa) [16].

W 2011 r. EMAS opublikowało swoje dwa nowe stanowiska dotyczące HRT i chorób układu sercowo-naczyniowego. Pierwsze z nich dotyczyło CHD: w oparciu o RCT, HRT nie rekomenduje się jako pierwotnej lub wtórnej profilaktyki CHD u kobiet pomenopauzalnych (w większości krajów jedynym wskazaniem do HRT są objawy menopauzalne). Kobiety z CHD lub z wieloma czynnikami ryzyka wieńcowego szukające HRT z powodu uciążliwych objawów klimakterycznych, powinny być zdiagnozowane pod względem indywidualnego ryzyka raka sutka, VTE i nawrotu CHD, w kontekście oczekiwanych korzyści związanych z ustąpieniem objawów klimakterycznych i poprawy jakości życia. Należy stosować najmniejszą efektywną dawkę przez możliwie krótki czas. Przeszkórna droga jest preferowana przy istnieniu czynników ryzyka VTE. Różne progestageny mogą różnić się w efektach swojego działania sercowo-naczyniowego. Badania obserwacyjne sugerują, że mikronizowany progesteron lub dydrogesteron mogą być lepsze niż inne progestageny w kontekście ryzyka zakrzepowego [17].

Drugie stanowisko dotyczyło VTE, w tym postępowania z pacjentkami z rodzinnym wywiadem w kierunku tej choroby: badania RCT wskazują na zwiększone ryzyko VTE u kobiet stosujących doustną HRT. Brak danych z RCT dotyczących wpływu przeszkórnego estrogeny na VTE. Ostatnie badania obserwacyjne i metaanalizy sugerują, że przeszkórne estrogeny nie zwiększają ryzyka VTE. Te kliniczne obserwacje wspierane są przez dane eksperymentalne mówiące, że przeszkórne estrogeny mają minimalny wpływ na wątrobowy metabolizm białek hemostatycznych (brak efektu „pierwszego przejścia”). Choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, zwłaszcza u pacjentek z mutacjami prozakrzepowymi, to silne przeciwwskazanie do doustnej HRT, a zastosowanie przeszkórnej

estrogenoterapii można rozważyć po wnikliwej ocenie stosunku korzyści : ryzyko. Przeszkórny estrogen winien być lekiem pierwszego rzutu u kobiet otyłych (i z nadwagą) wymagających HRT. Badania obserwacyjne sugerują, że mikronizowany progesteron i dydrogesteron mogą mieć lepszy profil zakrzepowy niż inne progestageny. Choć nie jest to potwierdzone w badaniach RCT, sugeruje się, że zarówno droga podania estrogeny, jak i typ progestagenu mogą być ważnymi determinantami całkowitego profilu korzyści : ryzyko HRT [18].

Piśmiennictwo

1. Pertyński T, Stachowiak G. Przeszkórna terapia okresu menopauzy – state of the art in 2010. *Przeegl Menopauz* 2010; 2: 71-7.
2. Stachowiak G, Stetkiewicz T. Choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzalnym. *Przeegl Menopauz* 2010; 4: 212-6.
3. Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, et al. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 211-7.
4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
5. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.
6. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2031-41.
7. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.
8. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 457-63.
9. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488-93.
10. Lutsey PL, Virnig BA, Durham SB, et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health* 2010; 100: 1506-13.
11. Ohira T, Folsom AR, Cushman M, et al. Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Br J Haematol* 2010; 149: 606-12.
12. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res* 2010; 126: 373-8.
13. Simoncini T, Genazzani AR. A review of the cardiovascular and breast actions of drospirenone in preclinical studies. *Climacteric* 2010; 13: 22-33.
14. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas* 2011; 70: 354-60.
15. Dinger J. EURAS-HRT: Cardiovascular and other outcomes. *Climacteric* 2011; 14 (suppl 1): 214.
16. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
17. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, et al; EMAS. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas* 2011; 68: 94-7.
18. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69: 195-8.