

Ryzyko choroby zatorowo-zakrzepowej związane z terapią hormonalną okresu okołomenopauzalnego

Menopause hormone therapy and the risk of thromboembolic disease

Jan Kotarski, Bartłomiej Barczyński, Wojciech Kwaśniewski

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski

Przeгляд Menopauzalny 2011; 4: 275–278

Streszczenie

Decydując się na włączenie terapii hormonalnej pacjentce w wieku okołomenopauzalnym, należy skrupulatnie ocenić korzyści i zagrożenia związane z leczeniem. Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych takiej terapii są powikłania zatorowo-zakrzepowe, które jednak występują niezwykle rzadko. Na podstawie wyników opublikowanych badań: WHI (*Women's Health Initiative*), HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), HERS II (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up*), EVTET (*Estrogen in Venous Thromboembolism Trial*), WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause*), należy stwierdzić, że ryzyko tych zdarzeń u kobiet stosujących doustne leczenie hormonalne okresu okołomenopauzalnego, w porównaniu z populacją ogólną, jest dwu – trzykrotnie większe. W praktyce oznacza to osiem dodatkowych zachorowań na chorobę zatorowo-zakrzepową (ChZZ), przypadających na każde 10 000 kobiet w wieku 50–59 lat, o prawidłowej masie ciała, w trakcie 12 miesięcy stosowania kombinowanej terapii estrogenowo-progestagenowej. Ryzyko ChZZ jest związane głównie z działaniem metabolicznym estrogenów, chociaż w świetle najnowszych badań, także niektóre pochodne progestagenów wywołują podobne efekty kliniczne. Powikłania zatorowo-zakrzepowe występują najczęściej u kobiet rozpoczynających doustne leczenie hormonalne (w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania), ale ryzyko ich występowania utrzymuje się na zwiększonym poziomie w ciągu pierwszych 2 lat terapii. O wiele bezpieczniejszą metodą terapii hormonalnej wydają się postaci przeskórne, które pozbawione są działania prokoagulacyjnego i nie zwiększają ryzyka ChZZ. Mimo że braku takiego działania pozbawione są również inne leki stosowane w łagodzeniu objawów niedoboru estrogenów (np. tibolon), to właśnie transdermalne preparaty hormonalne zawierające naturalny estrogen (17 β -estradiol), powinny być rekomendowane u większości pacjentek w wieku okołomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: choroba zakrzepowo-zatorowa, hormonalna terapia, menopauza.

Summary

Decision on implementing hormone therapy in perimenopausal woman has to be based on analysis of potential risks and benefits of such treatment. Although rarely observed, one of the most serious complication of hormonal therapy is thromboembolic disease. Many published clinical trials: Women's Health Initiative (WHI), Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II), Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET), Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) showed a 2- to 3- fold increased risk of thromboembolism in women taking oral hormonal therapy. In practical terms, eight additional thromboembolic events would be expected in every 10.000 women of normal weight, aged 50-59 years, taking combined estrogen-progestogen hormonal therapy for 12 months. The risk of thromboembolism is mainly associated with metabolic effects of estrogens but new data show possible procoagulating activity of some progestogens. The risk appears to be more prominent in women who start oral hormonal therapy (during first six months of treatment) and is increased during first 2 years of treatment. Transdermal delivery of estrogens appears to be a safer way of hormonal treatment and is not associated with increased risk of thromboembolism. Several studies confirm that also synthetic steroid, tibolone may diminish the risk of venous thrombosis. Nevertheless, transdermal 17 β -estradiol, due to its safe profile, should be recommended as the drug of choice for majority of women during perimenopause.

Key words: venous thromboembolism, hormonal replacement therapy, menopause.

Adres do korespondencji:

Jan Kotarski, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Staszica 16, 20-089 Lublin.

W określeniu choroba zatorowo-zakrzepowa (ChZZ) mieści się kilka jednostek chorobowych dotyczących układu naczyń żylnych i tętniczych (żylna i tętnicza ChZZ). Najczęściej ChZZ manifestuje się jako: zakrzepica żył głębokich i/lub powierzchownych, zatorowość płucna, zakrzepica żył kończyn górnych, zakrzepica żył miednicy mniejszej, zakrzepica zatok mózgowych. Zachorowalność na ChZZ wzrasta wraz z wiekiem i w populacji osób młodych, poniżej 20 r.ż., wynosi zaledwie 1/100 000. W wieku 41–75 lat choroba dotyka już 1/1000 osób, zaś powyżej 75. r.ż. nawet 1/100 pacjentów [1]. Wykazano, że szereg innych czynników oraz stanów chorobowych modyfikuje ryzyko ChZZ w poszczególnych grupach wiekowych. Jednym z ważnych czynników wpływających na ryzyko jest menopauzalna terapia hormonalna (*menopausal hormone therapy* – MHT). Także to określenie kryje w sobie bardzo zróżnicowane sposoby leczenia. Menopauzalna terapia hormonalna może polegać na stosowaniu jedynie estrogenów, estrogenów i progestagenów w sposób sekwencyjny lub ciągły, oraz zastosowaniu innych niż estrogeny hormonów steroidowych – tibolonu, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM). Menopauzalna terapia hormonalna może się także różnić sposobem aplikacji leków działających lokalnie lub systemowo. Dostępne są postaci doustne, przezskórne, iniekcje. Najczęściej stosowanymi estrogenami w leczeniu doustnym są skoniugowane estrogeny końskie lub mikronizowany estradiol, a w leczeniu przezskórnym – 17 β -estradiol. Obserwacje dotyczące patogenetycznych powiązań steroidów płciowych z występowaniem powikłań zatorowo-zakrzepowych dotyczyły głównie doustnej antykoncepcji, w której dawki stosowanych leków były znacznie większe niż stosowane w ramach MHT. Według Speroffa i Fritza, nawet najmniejsza dawka estrogenu w tabletkce antykoncepcyjnej jest czterokrotnie większa od dawki standardowej estrogenu w MHT [2]. W związku z faktem, że leki antykoncepcyjne i leki stosowane w ramach MHT mogą zawierać różne rodzaje i różne dawki hormonów estrogenowych i progestagenów dostępnych w różnych postaciach recepturowych (tabletki, plastry, tabletki dopochwowe, iniekcje), na rynku farmaceutycznym istnieje bardzo duża liczba ich preparatów. Dlatego też do tej pory nie ma w pełni jednoznacznych danych klinicznych pozwalających odpowiedzieć na pytanie, czy ryzyko ChZZ dotyczy wszystkich rodzajów terapii hormonalnej, niezależnie od rodzaju stosowanego estrogenu/progestagenu i stosowanej dawki.

Do mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko żylniej i tętniczej ChZZ zalicza się głównie: oporność na aktywowane białko C, zmniejszenie stężenia białka S [3, 4], zwiększenie stężenia białek prozakrzepowych: protrombiny i czynników VII, IX, X, jak również upośledzenie procesów fibrylizacji spowodowane: zwiększeniem stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (*plasminogen activator inhibitor 1* – PAI-1) oraz ak-

tywacją trombinowego inhibitora fibrylizacji (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* – TAFI) [5]. Stwierdzono, że w przypadku występowania wrodzonych i nabytych trombofilii, objawiających się powyższymi zaburzeniami metabolicznymi, ryzyko ChZZ zwiększa się. Efekt ten jest silniej wyrażony u kobiet stosujących MHT [6].

Mimo braku dużych badań klinicznych z randomizacją w tym zakresie, na obecnym etapie wiedzy wydaje się, że komponent estrogenowy jest w większym stopniu odpowiedzialny za działania prozakrzepowe terapii hormonalnej. W badaniach doświadczalnych wykazano, że większość wyżej wspomnianych zaburzeń metabolicznych jest wynikiem metabolicznego działania estrogenów, chociaż coraz częściej ukazują się doniesienia o zwiększeniu ryzyka ChZZ powodowanym przez progestageny (octan medroksyprogesteronu czy octan nomegestrolu i promegeston – progestageny niebędące pochodnymi pregnanu) [7, 8]. W ostatnim czasie ukazały się również wyniki dwóch badań klinicznych przeprowadzonych u kobiet przed 44. r.ż., bez czynników ryzyka ChZZ, stosujących doustną antykoncepcję z drospirenonem, który stanowi również składową wielu schematów leczniczych stosowanych w ramach MHT [9, 10]. W obu badaniach potwierdzono niewielkie, ale istotne klinicznie dwu – trzykrotne zwiększenie ryzyka względnego ChZZ u kobiet stosujących doustną antykoncepcję z drospirenonem w porównaniu z kobietami stosującymi antykoncepcję zawierającą lewonorgestrel [9, 10]. Do chwili obecnej nie przeprowadzono podobnych badań u pacjentek stosujących MHT.

Najczęściej stosowaną formą MHT jest kombinowana terapia estrogenowo-progestagenowa. Stosowanie samych estrogenów, niezrównoważonych komponentem gestagennym, jest zalecane jedynie u kobiet po histerektomii. Opublikowano dużą liczbę badań bez randomizacji, zazwyczaj obserwacyjnych, dotyczących występowania działań niepożądanych MHT, w tym ChZZ. Metodyka tych badań jest jednak na tyle odmienna, że uniemożliwia bezpośrednie porównania i wyciąganie bezpośrednich wniosków. Badania różnią się liczbą kobiet włączonych do badań, wiekiem badanych kobiet, stosowaną definicją ChZZ, rodzajem stosowanych leków, czasem leczenia.

W dwóch największych badaniach z randomizacją – HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) i WHI (*Women's Health Initiative*) obejmujących populację, odpowiednio 2763 i 27 347 pacjentek, udokumentowano zwiększone ryzyko ChZZ u kobiet stosujących MHT [11, 12]. Badanie HERS było pierwszym tak dużym badaniem klinicznym z randomizacją z kontrolną grupą placebo, przeprowadzonym w celu oceny skuteczności MHT w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zawału serca i zgonu spowodowanego chorobą niedokrwienną serca [11]. Wykazano, że MHT w trakcie 4,1 roku obserwacji nie zmniejsza ryzyka chorób układu krążenia, a ponadto w sposób wyraźny [ryzyko względne (*relative risk* – RR) = 2,89] zwiększa ryzyko epizodów ChZZ u pacjentek w grupie badanej, a więc

potwierdzoną uprzednio chorobą niedokrwienną serca [11]. Mimo że wyniki badania HERS nie wykazały działania kardioprotekcyjnego MHT, 2321 kobiet zdecydowało się kontynuować badanie kliniczne i zgodziło się na objęcie dodatkową obserwacją w okresie kolejnych 2,7 roku [badanie HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up*)] [13]. W rezultacie w okresie tej obserwacji wykazano, że ryzyko wystąpienia epizodu ChZZ zmniejszyło się do 1,40, a łącznie dla badań HERS i HERS II wyniosło 2,08 [13].

Drugie ze wspomnianych badań, WHI miało na celu ocenę zdrowia kobiet po menopauzie i w odniesieniu do MHT zostało podzielone na dwie składowe [12]. W pierwszym ramieniu 16 608 kobiet przydzielono losowo do grupy MHT (skoniugowane estrogeny końskie i octan medroksyprogesteronu) lub placebo, w drugim ramieniu 10 739 pacjentek po histerektomii zakwalifikowano do leczenia samymi estrogenami (skoniugowane estrogeny końskie) lub placebo. Wyniki tego dużego badania potwierdziły wyniki badań HERS. Pierwsze ramię badania przerwano po 5,2 roku z powodu istotnego zwiększenia ryzyka zachorowania na raka sutka i częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [12]. W odniesieniu do ChZZ, w grupie pacjentek stosujących złożoną MHT stwierdzono dwukrotny wzrost częstości epizodów ChZZ (RR = 2,06) [12]. Również drugie ramię badania WHI zostało przerwane po 6,8 roku trwania z powodu braku spodziewanej kardioprotekcyjnej przydatności klinicznej, tzn. braku wpływu na częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (RR = 0,91) oraz stwierdzenie zwiększenia ryzyka udaru mózgu (RR = 1,39) [14]. Ryzyko zakrzepicy żył głębokich było w tym ramieniu badania WHI mniejsze (RR = 1,47), a wzrost liczby przypadków zatorowości płucnej nie osiągnął istotności statystycznej (RR = 1,34) [14].

Znaczne zwiększenie ryzyka ChZZ stwierdzono również w badaniu z randomizacją EVTET (*Estrogen in Venous Thromboembolism Trial*), które miało na celu ocenę ryzyka nawrotu ChZZ u pacjentek stosujących doustną MHT (17 β -estradiol, octan noretysteronu) [15]. Badanie to również przerwano z powodu znacznego zwiększenia ryzyka ChZZ u pacjentek stosujących MHT w porównaniu z pacjentkami stosującymi placebo. Zwiększenie ryzyka ChZZ u pacjentek stosujących MHT (skoniugowane estrogeny końskie i octan medroksyprogesteronu) potwierdzono w niedawno opublikowanym badaniu WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause*) [16].

Analizując wyniki powyższych badań, można wyciągnąć wniosek, że stosowanie MHT powoduje dwu- trzykrotne zwiększenie ryzyka ChZZ. Należy jednak mieć świadomość, że wniosku tego nie można ekstrapolować na całą populację kobiet w wieku okołomenopauzalnym. Większość z przytoczonych badań (za wyjątkiem badania EVTET) łączy bowiem wspólna cecha – zaawansowany wiek kobiet, u których stosowano leczenie hor-

monalne. Średni wiek kobiet włączonych do badań WHI, HERS, HERS II, WISDOM wynosił ponad 60 lat. Menopauzalną terapię hormonalną w większości przypadków stosowano u kobiet ponad 10 lat po menopauzie, które nie zgłaszały objawów niedoboru estrogenów. Do tej pory nie opublikowano wyników badań, do których rekrutowano pacjentki w okresie okołomenopauzalnym, którym najbardziej dokuczają objawy wypadowe, u których najczęściej rozpoczyna się leczenie hormonalne.

Doustne zastosowanie preparatów hormonalnych powoduje zwiększenie wytwarzania białek prokoagulacyjnych w wątrobie [2], jak również zwiększenie syntezy substancji upośledzających czynność śródbłonnka naczyń, np. białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) [17]. Podobnych efektów pierwszego przejścia przez wątrobę nie obserwuje się w przypadku preparatów hormonalnych stosowanych przezskórnie. Wyniki opublikowanych badań potwierdzają tę regułę. W badaniu Scarabin i wsp. częstość występowania epizodów ChZZ u pacjentek stosujących preparaty doustne była znacznie zwiększona – iloraz szans (*odds ratio* – OR) = 3,5, natomiast u pacjentek stosujących postaci przezskórne była porównywalna z grupą placebo (OR = 0,9) [18]. Podobne wyniki uzyskali Høibraaten i wsp. (OR = 0,57) [19], Daly i wsp. (OR = 2,0) [20] i Pérez Gutthann i wsp. (OR = 2,1) [21]. Niedawno opublikowane wyniki wielośrodkowego badania ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) również potwierdzają tezę, że przezskórne podawanie estrogenów nie powoduje zwiększenia ryzyka ChZZ [8]. Do badania włączono 271 pacjentek z udokumentowanym epizodem ChZZ i 610 bez wywiadu zakrzepicy (grupa kontrolna). Stwierdzono, że przezskórne podawanie estrogenów (17 β -estradiolu) nie powoduje wzrostu częstości ChZZ (OR = 0,9) [8]. Analizując wyniki badania, stwierdzono dodatkowo, że stosowanie mikronizowanego progesteronu i pochodnych pregnanu nie zwiększa ryzyka ChZZ (odpowiednio OR = 0,7 i 0,9), w przeciwieństwie do pochodnych norpregnanu (OR = 3,9) [8]. W powyższym badaniu najczęściej stosowaną dawką 17 β -estradiolu była dawka 50 μ g/dobę (ok. 85% kobiet). Pozostałe kobiety stosowały dawkę większą [8].

Kolejną alternatywą leczenia objawów niedoboru estrogenów w okresie okołomenopauzalnym jest syntetyczny steroid tibolon. Wyniki populacyjnych badań z randomizacją opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat dowodzą, że tibolon nie zwiększa ryzyka ChZZ [22, 23]. Wydaje się, że tibolon nie aktywuje procesów kaskady krzepnięcia, a nawet zmienia parametry układu hemostazy w kierunku fibrylizacji [23]. Odmienne sytuacja wygląda w przypadku stosowania leków z grupy SERM. Ryzyko ChZZ u kobiet stosujących raloksyfen jest zwiększone. W badaniu MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) ryzyko ChZZ zwiększało się trzykrotnie [ryzyko względne (*relative risk* – RR) = 3,1] [24]. Należy jednak pamiętać o tym, że leki z grupy SERM nie są zarejestrowane do leczenia objawów niedoboru estrogenów w okresie okołomenopauzalnym.

Pomimo danych jednoznacznie określających zwiększenie ryzyka ChZZ u pacjentek stosujących MHT, szczególnie w grupie chorych z wrodzonymi i nabytymi trombofiliami, nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych przed włączeniem leczenia hormonalnego [25]. Uzasadnione jest proponowanie takich badań jedynie kobietom z obciążonym wywiadem rodzinnym lub w przypadku potwierdzenia wcześniejszego wystąpienia zakrzepicy u pacjentki, jednak nawet w tych przypadkach zdecydowana większość kobiet z trombofilią zostanie pominięta przed włączeniem leczenia hormonalnego (antykoncepcji lub MHT) [6].

Podsumowując, ryzyko ChZZ u kobiet stosujących doustne formy MHT jest dwu – trzykrotnie zwiększone. W świetle opublikowanych wyników badań wydaje się natomiast, że ryzyka tego nie zwiększają preparaty hormonalne stosowane przeskórnio. Ryzyko ChZZ jest największe u kobiet rozpoczynających leczenie i utrzymuje się w ciągu pierwszych 6–24 miesięcy leczenia, po czym wyraźnie się zmniejsza, a nawet, wg niektórych autorów, całkowicie zanika [2, 12, 18–20]. Ryzyko to można zmniejszyć, stosując jednocześnie statyny lub małe dawki kwasu acetylosalicylowego [2, 26, 27], chociaż dane z badania WHI wydają się temu przeczyć [28, 29]. Według obecnej wiedzy, korzystny wpływ estrogenów na układ krążenia jest uwarunkowany stanem śródbłonna naczyń krwionośnych, a korzystne efekty MHT zmniejszają się wraz z zaawansowaniem miażdżycy naczyń [2].

Piśmiennictwo

- Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965-76.
- Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Speroff L, Fritz MA (eds). 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA 2005.
- Eilertsen AL, Liestøl S, Mowinckel MC, et al. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy (HT), tibolone and raloxifene on functionality of the activated protein C system. *Thromb Haemost* 2007; 97: 938-43.
- Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, et al. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res* 2009; 123: 429-35.
- Sandset PM, Høibraaten E, Eilertsen AL, Dahm A. Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 2: S70-3.
- DeSancho MT, Dorff T, Rand JH. Thrombophilia and the risk of thromboembolic events in women on oral contraceptives and hormone replacement therapy *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 534-8.
- Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet* 1999; 354: 1610.
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
- Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342: d2151.
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- Høibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, et al. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001; 115: 415-20.
- Vickers MR, Martin J, Meade TW; WISDOM study team. The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2007; 7: 2.
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost* 2009; 102: 615-9.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
- Høibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism – a population-based case-control study. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1218-21.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
- Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800.
- 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.
- Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74: 10-9.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-97. Erratum in: *JAMA* 1999; 282: 2124.
- Eichinger S. Consequences of thrombophilia screening for life quality in women before prescription of oral contraceptives and family members of VTE patients. *Hamostaseologie* 2009; 29: 110-1.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-7.
- Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-302.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
- Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-80.