

Terapia hormonalna okresu menopauzy a żyły – czy jest się czego bać?

MHT vs. veins: is there any reason to fear?

Grzegorz Stachowiak

Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

Przeгляд Menopauzalny 2013; 1: 52–56

Streszczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (*venous thromboembolism* – VTE) jest zarówno przeciwwskazaniem, jak i powikłaniem terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT). W pracy przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat epidemiologii VTE, czynników ryzyka tej choroby, poświęcając największą uwagę wpływowi MHT, poczynając od pierwszych doniesień z lat 70. XX w., a skończywszy na stanowisku *North American Menopause Society* (NAMS) z roku 2012. Ryzyko VTE będzie minimalne przy właściwej kwalifikacji pacjentek do MHT (m.in. eliminacja czynników ryzyka, stosowanie MHT w grupie kobiet poniżej 60. roku życia), wyborze przezskórnej drogi podania, redukcji dawek hormonów, zastosowaniu odpowiedniego progestagenu.

Słowa kluczowe: menopauza, terapia hormonalna, żyły, droga przezskórna, progestageny.

Summary

Venous thromboembolism (VTE) is both a contraindication and a complication of menopausal hormone therapies (MHT). This article presents a review of up-to-date literature on VTE epidemiology and its risk factors, paying attention mostly to the impact of MHT on VTE risk, starting from the 1970s reports to the North American Menopause Society position statement of 2012. The risk of VTE is minimized by the proper patients' qualification (e.g. elimination of risk factors, 50-59-aged patients), choice of transdermal MHT, hormone dose reduction and proper progestogen choice.

Key words: menopause, hormone therapy, transdermal therapy, progestogens.

W dostępnym piśmiennictwie naukowym ostatnich lat dotyczącym skutków działania terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) na organizm kobiet, największą uwagę poświęca się jej oddziaływaniu na układ tętniczy (miażdżyca), serce (choroba wieńcowa i zawał serca) oraz gruczoł piersiowy (rak sutka) [1–3]. Układ żylny pozostaje niejako w cieniu, co nie znaczy, że badań dotyczących wpływu MHT na żyły czy też ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (*venous thromboembolism* – VTE) brak. Przeciwnie, wiedza na ten temat staje się z roku na rok pełniejsza, co nie znaczy – kompletna [4, 5]. Warto więc, w kontekście ryzyka potencjalnych powikłań w układzie żylnym i związanego z tym lęku pacjentek czy też obawy lekarzy przepisujących MHT, przeanalizować dostępne dane w świetle medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM) – choćby po to, by otrzymać odpowiedź, czy jest to problem istotny klinicznie, mając na uwadze przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania tej terapii.

zować dostępne dane w świetle medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM) – choćby po to, by otrzymać odpowiedź, czy jest to problem istotny klinicznie, mając na uwadze przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania tej terapii.

Epidemiologia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, czynniki ryzyka

W Polsce w latach 90. XX w. odnotowywano rocznie 50 000–80 000 przypadków VTE oraz ponad 35 000 przypadków zatorowości płucnej. Wiadomo, że zapadalność na tę chorobę wzrasta wraz z wiekiem – od 0,25/1000 osób/rok poniżej 40. roku życia do 3/1000 osób/rok w wieku 85–89 lat (wzrost dwunastokrotny!).

Adres do korespondencji:

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

Oprócz wieku, czynnikami ryzyka VTE u kobiet w wieku menopauzalnym są (lub mogą być): otyłość, ograniczenie aktywności ruchowej (np. długotrwałe unieruchomienie, niedowład kończyn dolnych), choroby żył (żylaki, przewlekła niewydolność żylna, VTE w wywiadzie), choroby serca (zawał, zastoinowa niewydolność krążenia), palenie tytoniu oraz stosowanie steroidów płciowych (estrogenów, progestagenów), w tym MHT. Pozostałe uznane czynniki ryzyka VTE, o których warto pamiętać w kontekście MHT, to: wrodzone i nabyte trombofilie (m.in. APCR, niedobory AT III, białka C, białka S), nadpłytkowość i czerwienica prawdziwa, nowotwory złośliwe, chemioterapia/radioterapia z powodu choroby nowotworowej, zespół nerczycowy, udar mózgu, duże zabiegi chirurgiczne (m.in. ortopedia, ginekologia), urazy (szczególnie wielonarządowe), posocznica, choroby zapalne jelit, grupa krwi A [6].

Sam okres menopauzy negatywnie oddziałuje na ryzyko VTE. Jest to pochodną przede wszystkim:

- opóźnienia przepływu krwi w układzie żylnym (nie tylko na tle niewydolności krążenia, żylaków, otyłości czy przewlekłej niewydolności żylniej),
- niekorzystnych, pomenopauzalnych zmian w układach krzepnięcia i fibrynolizy, m.in. zwiększenia stężenia fibrynogenu, czynnika VII, inhibitora aktywacji plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1), lipoproteiny a [Lp(a)], homocysteiny, zwiększonej aktywacji trombocytów, zmniejszonego stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – t-PA),
- opóźnienia funkcji śródbłonna (*phlebosclerosis*): synteza i ekspresja czynnika tkanowego (*tissue factor* – TF), uwalnianie czynnika aktywującego płytki krwi (*platelet activating factor* – PAF), tłumienie ekspresji trombosuliny, zahamowanie produkcji t-PA, uwalnianie PAI-1, ekspozycja integryn i selektyn na powierzchni komórek skierowanej do światła naczynia [7].

Z amerykańskiego badania *Iowa Women's Study*, w którym wykorzystano lokalną bazę danych z lat 1986–2004 (ponad 40 000 pacjentek w wieku 55–69 lat), wynika, że częstość VTE u kobiet po menopauzie to 4,04/1000 osób/rok, przy śmiertelności w ciągu pierwszych 28 dni 7,7% i częstości nawrotów w pierwszym roku 3,4%. W badaniu tym wykazano związek VTE ze stylem życia kobiet – ujemna korelacja ryzyka VTE z poziomem wykształcenia, aktywnością fizyczną i wiekiem wystąpienia menopauzy, dodatnia korelacja ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), współczynnikiem taliabiodra (*waist-hip ratio* – WHR), obwodem talii, wzrostem, cukrzycą. U kobiet palących papierosy występowało podwyższone ryzyko wtórnej (szczególnie związanej z chorobą nowotworową) VTE, a w trakcie MHT zaobserwowano zwiększone ryzyko idiopatycznej VTE [8].

W innym wieloośrodkowym amerykańskim badaniu (prospektywne, kohortowe badanie łączące wyniki *The Cardiovascular Health Study* i *The Atherosclerosis*

Risk in Communities) przeprowadzonym na dużej grupie kobiet ($n = 8236$) oceniano związek historii rozrodczej pacjentek (wiek menopauzalny, liczba porodów, typ menopauzy), MHT i ryzyka VTE. Poza wzrostem ryzyka VTE w trakcie MHT [ryzyko względne (*relative risk* – RR) 1,6–2,4] nie zaobserwowano związku tego ryzyka z typem menopauzy, wiekiem menopauzalnym oraz liczbą porodów (oceniane ryzyko VTE było 12-letnie) [9].

Ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej – starsze badania

Pierwsze doniesienia o powikłaniach zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym pochodzą ze Stanów Zjednoczonych sprzed prawie 40 lat – w 1974 r. w ramach *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* obliczono, że RR zakrzepicy żylniej u kobiet stosujących estrogenową terapię zastępczą (*estrogen replacement therapy* – ERT) rośnie i wynosi ok. 2 (grupa kobiet z zakrzepicą była jednakowoż mała i wynosiła 18 osób) [10]. Przez ponad 20 lat, aż do 1996 r., o zakrzepicy żylniej w trakcie MHT było stosunkowo cicho. W tym roku w jednym numerze „Lancet” ukazały się bowiem trzy prace dotyczące ww. tematyki.

W pierwszej z nich brytyjscy badacze z Uniwersytetu w Oksfordzie poddali ocenie hospitalizację kobiet z podejrzeniem VTE (z okresu od lutego 1993 r. do grudnia 1994 r.; wiek kobiet: 45–64 lat). W badanej grupie wykryto 103 przypadki idiopatycznej VTE, w grupie kontrolnej znalazło się zaś 178 kobiet. Obliczono, że kobiety stosujące aktualnie MHT miały ponad trzykrotnie podwyższone ryzyko zakrzepicy żylniej [iloraz szans (*odds ratio* – OR) 3,5; 95-procentowy przedział ufności (*95% confidence interval* – 95% CI) 1,8–7,0; $p < 0,001$]. Ryzyko to nie było natomiast podwyższone u kobiet stosujących MHT w przeszłości. Największe ryzyko VTE było u kobiet stosujących MHT krótkotrwale. Stwierdzono, że stosowanie MHT daje 1 nowy przypadek VTE/rok/5000 kobiet [11].

Druga praca przedstawia wyniki *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, w którym tym razem analizie poddano hospitalizację kobiet w wieku menopauzalnym (50–74 lat) z okresu 1980–1994 (dane *Group Health Cooperative of Puget Sound*): 42 przypadki idiopatycznej VTE, grupa kontrolna – 168 kobiet. Kobiety stosujące MHT w stosunku do niestosujących miały znacząco podwyższone ryzyko zakrzepicy żylniej (RR 3,6; 95% CI 1,7–7,8). Obliczone absolutne ryzyko VTE w trakcie MHT wyniosło $3,2 \times 10^{-4}$ kobiet/rok, bez MHT: $0,9 \times 10^{-4}$ kobiet/rok. Zwrócono również uwagę na wzrost ryzyka zakrzepicy wraz ze wzrostem dawki estrogenów (tu: skoniugowanych estrogenów końskich; *conjugated equine estrogens* – CEE). Dla niskich dawek (0,325 mg CEE/dobę) RR wyniosło 2,1, dla dawek standardowych (0,625 mg CEE/dobę) – 3,3, a dla dawek wysokich (1,25 mg CEE) – 6,9 [12].

Natomiast w trzeciej pracy inna grupa badaczy amerykańskich (również z Bostonu) oceniała ryzyko zatorowości płucnej (*pulmonary embolism* – PE) związanej z MHT i doustną antykoncepcją (*oral contraceptive* – OC). Było to wieloletnie (1976–1992), prospektywne badanie, w którym pacjentkom co 2 lata wysyłano do wypełnienia odpowiedni kwestionariusz. Analizie statystycznej poddano 123 przypadki pierwotnej PE (cała populacja badana to 112 593 kobiety, wiek: 30–55 lat). Okazało się, że kobiety stosujące MHT mają około dwukrotnie zwiększone ryzyko PE (RR 2,1; 95% CI 1,2–3,8), zaś u tych, które stosowały MHT w przeszłości, RR wyniosło 1,3 (95% CI 0,7–2,4). Warto nadmienić, że podobne wartości RR otrzymano w przypadku OC (odpowiednio 2,2 i 0,8) [13].

Ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w najnowszych badaniach

Ważnym rokiem dla omawianej tematyki okazał się rok 2008. Ukazały się w nim bowiem aż trzy ważne publikacje dotyczące wpływu MHT na VTE. Dwie pierwsze to metaanalizy.

Pierwsza z nich (doniesienie francuskie) składała się z dwóch części, z których jedna dotyczyła badań obserwacyjnych, druga zaś badań z randomizacją (*randomized controlled trials* – RCT). W metaanalizie 8 badań obserwacyjnych wykazano, że tylko doustna, a nie przezskórna MHT zwiększa ryzyko VTE – ryzyko VTE mierzone za pomocą OR w pierwszym roku stosowania hormonoterapii wyniosło 2,5 w przypadku doustnej MHT i 1,2 w przypadku przezskórnej MHT. W części dotyczącej RCT (metaanaliza 9 badań) wykazano podobną zależność – zwiększone ryzyko VTE stwierdzono tylko w przypadku doustnego stosowania estrogenów (OR 2,1 : 1,4–3,1) [14].

Natomiast metaanaliza badaczy brytyjskich z *University of Nottingham* dostarczyła nieco innych danych. Analizą objęto tu 31 badań typu RCT, w których łącznie wzięło udział ponad 44 000 kobiet. Poza VTE, badanie to dotyczyło również ryzyka udaru i choroby wieńcowej serca (*coronary heart disease* – CHD). W części dotyczącej układu żylnego wykazano, że stosowanie MHT jest związane z dwukrotnym wzrostem ryzyka VTE (OR 2,05), a złożona, estrogenowo-progestagenowa MHT bardziej niż sama ERT zwiększa ryzyko VTE – dodanie progestagenu do ERT podwaja to ryzyko. Choć w większości badań wiek pacjentek był zaawansowany, nie korelował dodatnio z ryzykiem VTE [15].

Trzecie ważne doniesienie z 2008 r. to praca badaczy ze słynnej grupy *Women's Health Initiative* (WHI). W jej pierwszym, pamiętnym doniesieniu z 2002 r., w którym podniesiony alarm dotyczył (przede wszystkim) wzrostu ryzyka udaru mózgu (o 41%), zawału serca (o 29%) i CHD (o 22%), niejako mimochodem wspomniano, że MHT (CEE + octan medroksyprogesteronu – MPA) po-

woduje również wzrost ryzyka VTE – o 111%, czyli nieco ponad dwukrotnie, co było zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [1]. W powtórnej analizie z 2008 r. dokonano stratyfikacji grupy pacjentek pod względem rodzaju stosowanej terapii (estrogenowo-progestagenowa – EPT lub same estrogeny – ET u pacjentek po histerekтомii) oraz wieku. Dane dotyczące VTE były następujące: EPT powoduje 18 nowych przypadków VTE/10 000 kobiet/rok, zaś ET 7 nowych przypadków VTE/10 000 kobiet/rok (stosowanie samych estrogenów jest więc bezpieczniejsze od EPT). Obliczono również, że dla grupy kobiet w wieku 50–59 lat ryzyko VTE związane z MHT jest wg kryteriów *WHO Council for International Organizations of Medical Sciences* niskie, gdyż w tej grupie wiekowej EPT powoduje 7 nowych przypadków VTE/10 000 kobiet/rok, a ET (tylko) 4 nowe przypadki VTE/10 000 kobiet/rok [16].

Z najnowszych doniesień na pierwsze miejsce wybija się duże kanadyjskie badanie populacyjne (23 505 przypadków VTE, grupa kontrolna – 231 562 kobiety), w którym w grupach stosujących przezskórny ET (RR 1,01; 95% CI 0,89–1,16), przezskórny EPT (RR 0,96; 95% CI 0,77–1,2) oraz tibolon (RR 0,92; 95% CI 0,77–1,1) nie odnotowano ryzyka VTE. Było ono natomiast zwiększone przy terapiach doustnych – zarówno doustnej ET (RR 1,49; 95% CI 1,37–1,63), jak i doustnej EPT (RR 1,54; 95% CI 1,44–1,65), wzrastało wraz z dawką doustnego estrogeny, będąc szczególnie podwyższonym w pierwszym roku stosowania i zanikając w ciągu 4 miesięcy od odstawienia terapii [17].

Porównania dróg podania estrogenów dokonali również badacze francuscy, których najnowsza metaanaliza 5 badań obserwacyjnych (z 2010 r.) jest zgodna z wynikami wcześniejszych dużych badań kohortowych – niższe ryzyko VTE towarzyszy przezskórnemu podawaniu estrogenów (RR dla drogi przezskórnej i doustnej odpowiednio 1,0 i 1,9) [18]. Ta sama grupa badaczy stwierdziła w o rok późniejszym badaniu kohortowym, że przezskórna ET nie zwiększa, w przeciwieństwie do drogi doustnej, ryzyka nawrotów zakrzepicy żylnych u kobiet w wieku pomenopauzalnym z VTE w wywiadzie (RR odpowiednio 1,0 i 6,4!) [19].

Wybór progestagenu

Czy progestagen może być niezależnym czynnikiem ryzyka VTE? Z amerykańskiego badania populacyjnego *Rochester Epidemiology Project* wynika, że tak (OR 2,49) [20]. Trzeba jednak pamiętać, że ta grupa steroidów płciowych jest bardzo zróżnicowana (w szczególności różna aktywność glukortyko- i androgenowa), a różnice w farmakologicznym profilu działania pomiędzy poszczególnymi progestagenami będą przekładać się na różny, ostateczny kliniczny efekt ich działania [21]. Progestagenem o udowodnionym, niekorzystnym wpływie na ryzyko VTE jest MPA. Z badań typu RCT i metaanaliz

wynika, że EPT generuje wyższe ryzyko VTE niż ET, z badań obserwacyjnych zaś, że znamienny wzrost ryzyka VTE występuje pod wpływem pochodnych norpregnanów, a nie mikronizowanego progesteronu [22]. Niestety nadal brak jest metaanaliz i badań typu RCT dotyczących wpływu różnych progestagenów na ryzyko VTE kobiet po menopauzie. W tym kontekście korzystne może być stosowanie progestagenów czwartej generacji (np. trimegeston, dienogest, nestoron, octan nomegestrolu), bez powinowactwa do receptorów estrogenowego i androgenowego, o profilu działania farmakologicznego zbliżonym do naturalnego progesteronu.

Badania (typu *head-to-head*) porównujące wpływ MHT z użyciem różnych progestagenów na ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych są nieliczne. Z zakończonego w 2011 r. *EURAS-HRT study* – dużego (ponad 30 000 zakwalifikowanych kobiet) prospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego w 7 krajach (Austria, Belgia, Niemcy, Holandia, Włochy, Hiszpania, Turcja), porównującego skutki stosowania ciągłej, doustnej MHT złożonej z estradiolu i drospirenonu (E_2 + DRSP) z innymi typami MHT, wynika, że ryzyko VTE dla E_2 + DRSP jest nieco niższe niż dla innych preparatów ciągłej doustnej MHT – odpowiednio 17,5/10 000 kobiet/rok i 23,2/10 000 kobiet/rok [współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) 0,8; 95% CI 0,5–1,3] [23].

Podsumowanie – stanowiska *European Menopause and Andropause Society* i *North American Menopause Society*

Problematyka ryzyka VTE w trakcie MHT jest regularnie poruszana przez poważne towarzystwa naukowe zajmujące się szeroko rozumianą tematyką okresu menopauzy. Ich aktualne stanowiska i wynikające z nich zalecenia kliniczne są następujące:

1. Stanowisko *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) z roku 2011 dotyczy m.in. postępowania z pacjentkami z rodzinnym wywiadem w kierunku VTE: badania RCT wskazują na zwiększone ryzyko VTE u kobiet stosujących doustną MHT. Choć brak jest danych pochodzących z RCT na temat wpływu przeskórno estrogenu na VTE, to najnowsze badania obserwacyjne i metaanalizy sugerują, że przeskórne estrogeny nie zwiększają ryzyka VTE. Te kliniczne obserwacje mają wsparcie w danych eksperymentalnych mówiących, że przeskórne estrogeny w minimalny sposób wpływają na wątrobowy metabolizm białek hemostatycznych (brak efektu pierwszego przejścia). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym, zwłaszcza u pacjentek z mutacjami prozakrzepowymi, to silne przeciwwskazanie dla doustnej MHT, a zastosowanie przeskórnej ET można rozważyć po wnikliwej ocenie stosunku korzyść/ryzyko. Przeskórna ET winna być leczeniem pierwszego rzutu

u kobiet otyłych (i z nadwagą) wymagających MHT. Badania obserwacyjne sugerują, że mikronizowany progesteron i dydrogesteron mogą mieć lepszy profil zakrzepowy niż inne progestageny. Choć nie jest to potwierdzone w badaniach RCT, EMAS sugeruje, że zarówno droga podania estrogenu, jak i typ progestagenu mogą być ważnymi determinantami całkowitego profilu korzyść/ryzyko MHT [24].

2. Stanowisko *North American Menopause Society* (NAMS) z roku 2012 w ogólnym zarysie jest zgodne ze stanowiskiem EMAS – dotyczy to m.in. zwiększonego ryzyka VTE przy doustnej MHT. Towarzystwo zwraca uwagę na to, że ryzyko VTE jest największe zaraz po rozpoczęciu leczenia, stopniowo zmniejszając się wraz z długością trwania terapii. Amerykanie zwracają uwagę również na fakt, że u kobiet otyłych (BMI > 30 kg/m²) wyjściowe ryzyko VTE jest trzykrotnie wyższe – ma to istotne znaczenie, gdyż MHT niezależnie od BMI podwaja ryzyko VTE. Poza kobietami otyłymi, na szczególne ryzyko VTE narażone są pacjentki z obciążonym wywiadem w kierunku VTE oraz mutacją Leiden. Istnieją coraz silniejsze przesłanki, że przeskórna droga podania, mniejsze dawki estrogenów oraz stosowanie progestagenów spoza grupy norpregnanów ma mniejszy potencjał trombogenny. Na podstawie wyników WHI, NAMS stwierdza, że ET jest bezpieczniejsza od EPT, a samo ryzyko VTE dla obu typów terapii jest niskie dla kobiet z przedziału wiekowego 50–59 lat [25].

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Bojar I, Biliński P, Boyle P, et al. Prevention of female reproductive system cancer among rural and urban Polish pregnant women. *Ann Agric Environ Med* 2011; 18: 183-8.
3. Dobrzycka B, Dobrzycki S, Lenczewski A i wsp. Wpływ statyn na gospodarkę lipidową u kobiet z hipercholesterolemią podczas przeskórnej hormonalnej terapii zastępczej. *Ginekol Pol* 2004; 74: 937-42.
4. Stachowiak G, Stetkiewicz T. Choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzalnym. *Przegl Menopauz* 2010; 4: 212-6.
5. Stachowiak G, Połać I, Stefańczyk L i wsp. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzy – część I. *Przegl Menopauz* 2004; 5: 57-62.
6. Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne*. Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
7. Stachowiak G, Pertyński T. Bezpieczeństwo kardiologiczne terapii hormonalnych okresu menopauzy. *Prz Menopauz* 2009; 6: 315-9.
8. 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.
9. 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.
10. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *N Engl J Med* 1974; 290: 15-9.
11. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.

12. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
13. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
14. 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.
15. 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.
16. Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the women's health initiative trials of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2245-53.
17. 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.
18. 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.
19. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488-93.
20. 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.
21. Simoncini T, Genazzani AR. A review of the cardiovascular and breast actions of drospirenone in preclinical studies. *Climacteric* 2010; 13: 22-33.
22. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas* 2011; 70: 354-60.
23. Dinger J. EURAS-HRT: Cardiovascular and other outcomes. *Climacteric* 2011; 14 (suppl 1): 214.
24. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69: 195-8.
25. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.