

HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE I VENSKE TROMBOEMBOLIJE

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM

DINKA PAVIČIĆ BALDANI, LANA ŠKRGATIĆ, VELIMIR ŠIMUNIĆ,
VESNA ELVEĐI GAŠPAROVIĆ, BLAŽ GERŠAK*

Deskriptori: Venska tromboembolija – kemijski izazvana; Hormonsko nadomjestno liječenje – neželjeni učinci, metode; Estrogeni – terapijska primjena, neželjeni učinci; Peroralna primjena; Transdermalna primjena; Progestini – terapijska primjena, neželjeni učinci; Progesteron – terapijska primjena; Postmenopauza

Sažetak. Venska tromboembolija (VTE) najvažniji je neželjeni učinak hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL). Biološke i epidemiološke studije pokazale su da oralna primjena estrogena nosi povišen rizik od nastanka VTE-a u odnosu na transdermalnu primjenu. Dodatak progestagena još povisuje rizik od nastanka VTE-a. Različite farmakološke klase progesterona drugačije pridonose riziku od nastanka VTE-a. Opservacijske su studije pokazale da je primjena mikroniziranog progesterona i didrogesterona sigurnija glede rizika od VTE-a u odnosu na druge progestine. Ove je rezultate nužno provjeriti randomiziranim studijama. Osobna ili obiteljska anamneza opterećena VTE-om, postojanje nasljedne trombofilije i/ili multiplih rizičnih čimbenika za nastanak VTE-a kontraindikacije su za uporabu HNL-a. U takvih se osoba može razmatrati primjena transdermalnog estrogena nakon pomne individualne procjene koristi i rizika. Transdermalno primijenjeni estrogeni također bi trebali biti prvi izbor u žena s prekomjernom tjelesnom masom, odnosno pretilosti koje trebaju primjenu HNL-a.

Descriptors: Venous thromboembolism – chemically induced; Hormone replacement therapy – adverse effects, methods; Estrogens – therapeutic use, adverse effects, administration and dosage; Administration, oral; Administration, cutaneous; Progestins – therapeutic use, adverse effects; Progesterone – therapeutic use; Postmenopause

Summary. Venous thromboembolism (VTE) is the most important side effect of using hormone replacement therapy (HRT). Biological and epidemiological studies have shown that oral administration of estrogen is associated with an increased risk of VTE compared to transdermal route of administration. Addition of progestogen to estrogen further increases the risk of VTE. Different pharmacological classes of progestogens differently contribute to the risk of VTE. Observational studies observed that the application of micronized progesterone and didrogesteron are safer regarding the risk of VTE compared to other progestins. These results should be further confirmed in the randomized studies. A personal or family history of VTE, existence of hereditary thrombophilia or/and multiple risk factors for VTE represent a strong contraindication to oral HRT use. In such persons the application of transdermal estrogen can be considered after careful individual evaluation of the benefits and risks. Transdermal estrogen should be also the first choice in overweight/obese women requiring HRT.

Liječ Vjesn 2015;137:34–40

Venska tromboembolija (VTE) koja uključuje duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE) nužan je kardiovaskularni događaj čija učestalost raste s dobi. Apsolutni rizik od nastanka ove bolesti iznosi 5 na 10.000 žena prije 50. godine života. Nakon 60. godine apsolutni rizik iznosi 20 – 30 na 10.000 žena koje ne primaju HNL.¹⁻³ Rizični čimbenici za nastanak VTE-a mogu biti prirođeni⁴ ili stečeni.⁵

Izlaganje visokoj koncentraciji endogenih i egzogeno primijenjenih estrogena povisuje rizik od VTE-a. Rizik je najveći u trudnoći i babinju te iznosi 180/10.000, odnosno 190/10.000 žena.⁶ Primjena oralne hormonske kontracepcije s etinil estradiolom povisuje rizik od nastanka VTE-a 2 – 3 puta⁷ u odnosu na nekorisnice hormonske kontracepcije, što izraženo u apsolutnom riziku iznosi dodatni rizik za 4 – 5 na 10.000 žena.⁸

Do unatrag dvadesetak godina smatralo se da HNL ne povisuje rizik od nastanka VTE-a zahvaljujući primjeni »biološki slabijih« estrogena. Naime, u sklopu HNL-a pretežno se rabe 17β-estradiol i konjugirani konjski estrogeni

(engl. *conjugated equine estrogens*, CEE) koji imaju slabiji afinitet vezanja za estrogenski receptor alfa (ERα) u odnosu na estrogene koji se rabe u sklopu hormonske kontracepcije (etinil estradiol). Uloga progesterona u riziku od nastanka VTE-a donedavno se smatrala irelevantnom.

U ovome preglednom radu opisuje se rizik od nastanka venskih tromboembolija uz primjenu HNL-a kod zdravih žena, kao i onih s rizičnim čimbenicima za nastanak VTE-a.

* **Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju Klinike za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani, dr. med.; dr. sc. Lana Škrgatić, dr. med.; prof. dr. sc. Velimir Šimunić, dr. med.), **Zavod za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Vesna Elvedi Gašparović, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Ljubljani, Slovenija** (Blaž Geršak, cand. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Pavičić Baldani, Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju Klinike za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Petrova 13, Zagreb, e-mail: dpbaldani@gmail.com

Primljeno 25. travnja 2014., prihvaćeno 22. rujna 2014.

Također se objašnjava uloga putova primjene estrogena, kao i različitih tipova progestagena u riziku od nastanka VTE-a kod žena koje provode HNL.

Utjecaj oralno primijenjenih estrogena te kombinacije estrogena i progestina na rizik od nastanka VTE-a kod žena u postmenopauzi

Do 1996. godine smatralo se da HNL ne povisuje rizik od nastanka VTE-a zahvaljujući primjeni »biološki slabijeg« estrogena, 17 β -estradiola.⁹ Brojne su potom opservacijske studije¹⁰⁻¹⁵ pokazale da peroralna primjena estrogena samih, kao i kombinacija estrogena i progestagena povisuje rizik od nastanka VTE-a 2 – 3 puta.¹⁶ Isti je zaključak potvrđen u randomiziranim studijama.¹⁷⁻²⁴ Randomizirana studija PEPI (*The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) ispitala je učinak konjugiranih konjskih estrogena (CEE) samih ili u kombinaciji s cikličkom primjenom medroksiprogesteron acetata (MPA) ili mikroniziranog progesterona s placeboom na rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti u 875 žena u postmenopauzi. Tijekom trogodišnjeg praćenja VTE je nastao u četiri žene koje su provodile HNL, dok u placebo-skupini ni jedna žena nije dobila VTE.¹⁷ *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), randomizirana studija, istraživala je utjecaj CEE+MPA u usporedbi s placeboom na ponovnu pojavu kardiovaskularnih incidenata kod 2763 žene u postmenopauzi. VTE je zabilježen u 34 žene koje su primale HNL u odnosu na 12 zabilježenih VTE-a u placebo-skupini.¹⁸ Randomizirana studija EVTET (*Estrogen in Venous ThromboEmbolic Trial*) uspoređivala je utjecaj 17 β -estradiola (E₂) i noretisteron acetata (NETA) s placeboom na rizik od nastanka VTE-a kod žena s prethodno preboljelim VTE-om. U studiju je uključena 71 korisnica HNL-a i 69 zdravih žena. Studija je prekinuta prije planiranog vremena (nakon 16 mjeseci) zbog značajno veće pojavnosti VTE-a u grani koja je rabila lijek (8 slučajeva) u odnosu na placebo-skupinu (1 slučaj).¹⁹ Randomizirana studija *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* (ERA) ispitala je učinak CEE-a samog ili združeno primijenjenog s MPA u usporedbi s placeboom na progresiju koronarne ateroskleroze u 309 žena u postmenopauzi. Tijekom praćenja od 3,2 godine VTE se javio u 5 žena koje su primale CEE, u dvije žene koje su primale CEE+MPA i kod jedne žene koja je dobivala placebo.²⁰ Randomizirana studija WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*) ispitala je učinak 17 β -estradiola u usporedbi s placeboom u sekundarnoj prevenciji nastanka cerebrovaskularne bolesti kod 664 žene u postmenopauzi. VTE su dobile 3 žene u skupini koja je primala 17 β -estradiol, dok su u skupini koja je dobivala placebo registrirana 4 tromboembolijska incidenta.²¹ Randomizirana studija *Estrogen therapy for Prevention of Reinfarction in postmenopausal women Trial* (ESPRIT) ispitala je učinak estradiol valerata (E₂V) na rizik od nastanka koronarne srčane bolesti u 1017 žena u postmenopauzi s prethodno preboljelim infarktom miokarda u usporedbi s placeboom, tijekom dvije godine. VTE je zabilježen u dvije žene u skupini koja je provodila HNL te u jedne žene iz placebo-skupine.²² Primjena hormonskoga nadomjesnog liječenja dovedena je u pitanje nakon objave randomizirane studije WHI (*Women's Health Initiative*) 2002. godine.²³ Ova je studija pokazala da primjena konjugiranih konjskih estrogena (CEE) i medroksiprogesteron acetata (MPA), najčešće upotrebljavanog HNL-a u Sjedinjenim Američkim Državama, povisuje rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti i karcinoma dojke. Novije reanalize ove studije u mnogočemu su opovrgnule originalne zaključke^{24,25} i postavile u

središte važnosti venske tromboembolije, kao najvažniji rizik od uporabe HNL-a.²³ Grana studije WHI koja je ispitala učinak CEE+MPA pratila je 16.608 postmenopausalnih žena s maternicom prosječno 5,2 godine. VTE je zabilježen u 151 žene koja je uzimala CEE+MPA i u 67 žena koje su primale placebo. Korisnice CEE+MPA imale su statistički značajno povišenu učestalost VTE-a s omjerom rizika (engl. *hazard ratio*, HR) od 2,6 (95% raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) 1,57 – 2,70).²⁶ Grana studije WHI u kojoj se ispitivao učinak estrogena samih (CEE) pratila je 10.739 žena u postmenopauzi kojima je odstranjena maternica tijekom prosječno 6,8 godina. U skupini koja je primala lijek zabilježen je 101 slučaj VTE-a u odnosu na 78 VTE-a u kontrolnoj skupini. Zaključeno je da korisnice CEE-a imaju omjer rizika (engl. *odds ratio*, OR) od 1,32 (95% CI 0,99 – 175) za nastanak VTE-a, što nije doseglo statističku značajnost.²⁷ Randomizirana studija WISDOM (*The Women's International Study of Long-Duration Oestrogen After Menopause*) ispitala je dugotrajne dobrobiti i rizike primjene CEE-a samog te kombinacije CEE+MPA u usporedbi s placeboom kod 5692 zdrave žene u postmenopauzi. Studija je prekinuta prije planiranog vremena zbog objave rezultata studije WHI. Nakon 11,9 mjeseci praćenja VTE se javio u 22 žene koje su primale CEE+MPA i u 3 žene koje su dobivale placebo.²⁸ Metaanaliza opservacijskih studija pokazala je omjer rizika (OR) za oralnu primjenu estrogena od 2,5 (95% CI 1,9 – 3,4), a u randomiziranim studijama omjer rizika iznosio je 2,1 (95% CI 1,4 – 3,1). Kombinirani OR za opservacijske i randomizirane studije za korisnice oralnih estrogena iznosio je 2,4 (95% CI 1,4 – 3,1).¹⁶ Rizik od nastanka VTE-a najveći je tijekom prve godine korištenja (OR 4,0 – 95% CI 2,9–5,7) u odnosu na više od godine dana uporabe (OR 2,1 – 95% CI 1,3 – 3,8).¹⁶ Ukupno gledano, može se reći da se uz primjenu HNL-a može očekivati dodatnih 1,5 slučajeva VTE-a na 1000 žena svake godine.¹⁶ Stoga se VTE danas smatra najvećim zdravstvenim rizikom od primjene HNL-a.²³

Uloga progestagena u nastanku VTE-a

Progesteronima se smatraju progesteron, fiziološka molekula koja se sintetizira i izlučuje iz jajnika, kao i sintetski pripravci koji se nazivaju progestini. Progestini koji se rabe u sklopu HNL-a mogu biti izvedeni iz progesterona (pregnani i nor-pregnani) ili testosterona (19-nortestosteroni).²⁹ Pregnanima pripadaju didrogesteron, medrogesteron, kloradinon acetat (CMA), ciproteron acetat (CPA) i medroksiprogesteron acetat (MPA). Norpregnanim pripadaju nomegestrol acetat (NOMAc), promegeston, trimegeston (TMG) i nestoron (NES). Nortestosteronski derivati sastoje se od etiniliranih i neetiniliranih derivata, derivata spironolaktona i tibolona. Etinilirani derivati nortestosterona sastoje se od estrana (noretisteron acetat, NETA) i gonana (levonorgestrel, desogestrel, gestoden, norgestim). Gonani se uglavnom rabe kao progestagenska sastavnica kontracepcijskih pilula. Nortestosteronski neetinilirani derivati uključuju dienogest (DNG) i derivat spironolaktona drospirenon (DRSP).²⁹ Progestini imaju različita farmakološka svojstva, ovisna o ishodišnoj molekuli. Vrlo male strukturalne promjene ishodišne molekule uzrokuju znatne razlike u učinku progestagena. Učinak progestagena ovisi ne samo o njihovoj afinitetu vezanja za progesteronski nego i za estrogenski, androgenski i glukokortikoidni receptor. U europskim zemljama rabe se različiti progestageni, dok je MPA gotovo jedini progesteragen koji se rabi u Sjedinjenim Američkim Državama.³⁰ Niz godina smatralo se da progestageni ne pri-

donose trombogenom potencijalu estrogena. Od 1996. godine nekoliko je opservacijskih studija primijetilo različiti utjecaj na rizik od nastanka VTE-a prilikom primjene estrogena samih ili kombinacije estrogena i progestina.^{10–13,31–33} S pomoću »random-effect model« metaanalize ustanovljeno je da je rizik od nastanka VTE-a 1,7 (95% CI 1,3 – 2,2) za korisnice estrogena samih, odnosno 2,3 (95% CI 1,7–3,2) za korisnice kombiniranih estrogena i progestina. Unatoč tomu što razlika između ta dva omjera rizika nije bila statistički značajna ($p = 0,15$) rezultati su pokazali da bi rizik od nastanka VTE-a mogao biti izraženiji u korisnica kombiniranog HNL-a u odnosu na korisnice koje uzimaju samo estrogene.¹⁶ Iz rezultata navedenih studija moglo se zaključiti da i progestini sami mogu imati trombogeni učinak. Analiza dviju randomiziranih studija omogućila je određivanje utjecaja MPA na rizik od nastanka VTE-a. Indirektna komparacija dviju grana studije WHI pokazala je da kombinacija estrogena i progestina ima veći trombogeni potencijal nego estrogene sami. U usporedbi s placebo-skupinom relativni rizik od nastanka VTE-a bio je 2,09 (95% CI 1,59 – 2,74) u grani koja je rabila CEE+MPA, odnosno 1,34 (95% CI 1,01 – 1,77) u grani koja je rabila samo estrogene i ta je razlika bila statistički značajna (CEE/CEE+MPA: 0,59; 95% CI 0,37 – 0,94; $p = 0,03$).²⁷ Studija WISDOM pokazala je direktnom usporedbom CEE i CEE+MPA da primjena kombiniranih preparata nosi veći rizik od VTE-a, no on nije bio statistički značajan (HR = 2,39, 95% CI 0,62 – 9,24, $p = 0,19$).²⁸ U spomenutim studijama autori nisu istraživali imaju li drugi progestageni, osim MPA, drugačiji trombogeni potencijal. Francuska studija parova (engl. *case-control*) ESTHER (*Estrogen and ThromboEmbolism Risk*) bila je prvo istraživanje koje je dokazalo različiti utjecaj pojedinih progestagena na rizik od nastanka VTE-a u postmenopausalnih žena. Nađeno je da je primjena mikroniziranog progesterona i derivata pregnana sigurnija glede rizika od nastanka VTE-a (OR = 0,7; 95% CI 0,3 – 1,9 odnosno OR = 0,9; 95% CI 0,4 – 2,3), dok je primjena derivata norpregnana (nomezgestrol acetat i promezgestron) bila povezana sa značajnim povećanjem rizika od VTE-a (OR = 3,9; 95% CI 1,5 – 10,0).¹⁵ Rezultate studije ESTHER glede utjecaja derivata norpregnana treba tumačiti s oprezom. Autori su donijeli zaključak o povišenju rizika od VTE-a uz primjenu derivata norpregnana usprkos OR-u sa širokim intervalom pouzdanosti. Dodatno, rezultati te studije nisu u skladu s prethodno objavljenom randomiziranom studijom koja nije pokazala promjene hemostatskih varijabla kod žena koje su uzimale oralni estrogen u kombinaciji s nomezgestrol acetatom.³⁴ Nekoliko godina kasnije velika prospektivna Francuska kohortna studija E3N (*Etude Epidémiologique de l'Education Nationale*) potvrdila je različitost utjecaja farmakološke klase progestagena na rizik od nastanka VTE-a u postmenopausalnih žena.³² Istovjetno studiji ESTHER primjena mikroniziranog progesterona bila je sigurna glede rizika od VTE-a (OR = 0,9; 95% CI 0,6 – 1,5), dok je primjena derivata norpregnana upozorila na njihov trombogeni potencijal (OR = 1,8; 95% CI 1,2 – 2,7). Zbog izostanka statističke snage za analizu među podgrupama utjecaj derivata pregnana i nortestosterona na rizik od nastanka VTE-a (OR = 1,3; 95% CI 0,9 – 2,0 odnosno OR = 1,4; 95% CI 0,7 – 2,4) nije mogao biti utvrđen sa sigurnošću. Studija ESTHER jednako kao i E3N opservacijske su studije koje mogu biti sklone određenim pristranostima (engl. *bias*). Pristranost ovisna o indikaciji (engl. *indication bias*) mogla se dogoditi zahvaljujući povlaštenom propisivanju (engl. *preferential prescribing*) određenog progestagena ovisno o estrogenskom statusu žene. Poznato je da su derivati nor-

pregnana snažni progestageni s izraženim antiestrogenim učinkom. Stoga se ovi preparati pretežno propisuju ženama s izraženim hiperestrogenim simptomima kao što su napepostoj dojki ili neprimjereno zadebljanje sluznice maternice. S obzirom na to da postoje dokazi kako trajanje ekspozicije estrogenima tijekom života utječe na rizik od nastanka VTE-a u postmenopauzi,³⁵ ova pristranost pri propisivanju (engl. *prescription bias*) može biti djelomično odgovorna za povišenje rizika od nastanka VTE-a kod žena koje rabe ove antiestrogenske progestagene. Povišenje rizika od VTE-a uz primjenu derivata norpregnana može se objasniti i činjenicom da ovi progestageni imaju snažniji afinitet vezanja za progesteronski receptor nego prirodni progesteron. Poznato je da tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa i trudnoće dolazi do venske staze zbog stimulacije progesteronskih receptora u stijenci krvnih žila.³⁶ Stoga je moguće da snažnija progesteronska aktivnost derivata norpregnana u odnosu na mikronizirani progesteron može utjecati na protok krvi i time dodatno povisiti rizik od nastanka VTE-a.³² Tibolon je poseban progestin, izveden iz testosterona koji ima estrogenska, progestagenska i androgenska svojstva. Stoga se primjenjuje sam u liječenju subjektivnih tegoba nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi. Utjecaj tibolona na rizik od nastanka VTE-a ispitivan je u dvije opservacijske^{10,33} i dvije randomizirane studije LIFT (*Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone*) i LIBERATE (*Livial Intervention Following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoint*).^{37,38} Metaanalizom navedenih studija dobiven je ukupni rizik od nastanka VTE-a od 0,5 (95% CI 0,1 – 2,0) u korisnica tibolona. Širok raspon pouzdanosti pokazuje da se ipak sa 100%-tnom sigurnošću ne može zaključiti da tibolon apsolutno ne podiže rizik od nastanka tromboze. Randomizirane studije koje bi ispitale ulogu različitih progestagena u riziku od nastanka VTE-a za sada nisu učinjene. Do sada objavljene opservacijske studije složno zaključuju da primjena mikroniziranog progesterona i didrogesterona nosi manji rizik od nastanka VTE-a u odnosu na ostale progestine.^{15,32}

Utjecaj tipa estrogena na rizik od nastanka VTE-a

Pitanje rizika od VTE-a ovisno o tipu estrogena istraživano je i u studiji Smitha i sur.³⁹ Ta velika studija parova iz SAD-a pokazala je da je primjena konjugiranih konjskih estrogena povezana s povišenim rizikom od nastanka VTE-a (OR 1,65; 95% CI 1,24 – 2,19), za razliku od primjene esterificiranih estrogena (OR 0,92; 95% CI 0,69 – 1,22).³⁹ Farmakološki su podaci o razlikama između te dvije vrste estrogena *in vivo* ograničeni. Stoga zaključak Smithove studije³⁹ o većoj sigurnosti esterificiranih estrogena u odnosu na konjugirane konjske estrogene zahtijeva daljnja istraživanja. U reanalizi *Million Women Study* (MWS), velikoj populacijskoj prospektivnoj studiji učinjenoj na 1,3 milijuna žena u Engleskoj ustanovljeno je da ne postoji značajna razlika glede rizika od VTE-a između korisnica konjugiranih konjskih estrogena i estradiola. Nije nađeno ni da rizik od nastanka VTE-a ovisi o dozi primijenjenog estrogena.⁴⁰

Utjecaj puta primjene estrogena na rizik od nastanka VTE-a

Posljednjih desetak godina epidemiološke studije pokazuju da estrogene primijenjeni transdermalnim putem imaju značajno manji rizik od nastanka VTE-a u usporedbi s peroralnom primjenom.^{10,12,14,15,31–33,41,42} ESTHER je bila prva multicentrična studija parova koja je ispitala utjecaj puta

primjene estrogena na rizik od nastanka VTE-a u postmenopauzalnih žena. Autori su zaključili da se nakon prilagodbe za druge zbunjujuće čimbenike (engl. *confounding factors*) poput dobi i debljine omjer izgleda (OR) za nastanak VTE-a kod žena koje uzimaju transdermalne estrogene iznosi 0,9 (95% CI, 0,4 – 2,1) u usporedbi sa ženama koje ne uzimaju HNL.¹⁵ Renoux i sur. u velikoj populacijskoj studiji parova provedenoj na 235.055 žena u postmenopauzi s preboljelim VTE-om i 231.562 sparane kontrole izdvojene iz datoteke liječnika opće prakse Velike Britanije (*United Kingdoms General Practice Research Database*) u desetogodišnjem periodu praćenja zaključili su da korisnice transdermalno primijenjenih estrogena nemaju povišen rizik od nastanka VTE-a (relativni rizik RR = 1,01; 95% CI, 0,89 – 1,16) u odnosu na žene koje nisu primale estrogene. Isto je zaključeno i za korisnice transdermalnih estrogena u kombinaciji s progestagenom (RR = 0,96; 95% CI 0,77 – 1,20). Rizik od nastanka VTE-a kod korisnica oralnih estrogena (RR = 1,54; 95% CI 1,37 – 1,63), odnosno kombinacije oralnih estrogena i progestagena (RR = 1,54, 95% CI 1,44 – 1,65) bio je povišen u odnosu na žene koje ne provode HNL.³³ Canonico i suradnici u studiji E3N pokazali su na 80.308 žena u postmenopauzi, praćenih 10 godina da transdermalna primjena estrogena nije povezana s povišenim rizikom od VTE-a (HR = 1,1; 95% CI 0,8 – 1,8 u usporedbi s nekorisnicama HNL-a, dok je povišen rizik od nastanka VTE-a nađen uz oralnu primjenu estrogena (HR = 1,7; 95% CI 1,1 – 2,8).³² Ova je studija također pokazala da primjena transdermalnih estrogena u kombinaciji s derivatima norpregnana nosi viši rizik od nastanka VTE-a u odnosu na kombinaciju s drugim progestinima.³² Velika retrospektivna studija iz SAD-a koja je usporedila 27.018 korisnica transdermalno primijenjenih estrogena sparenih s jednakim brojem korisnica oralnih estrogena zaključila je da primjena transdermalnih preparata nosi 33% manji rizik od nastanka VTE-a u usporedbi s primjenom oralnih estrogena.⁴³ Nedavno objavljena reanaliza *Million Women Study* (MWS) potvrdila je nalaze opservacijskih i randomiziranih studija.⁴⁰ Smanjen rizik od nastanka VTE-a prilikom transdermalnog puta primjene estrogena ima biološko tumačenje. Primjena estrogena u obliku naljepka ili gela izbjegava probavni trakt i metabolizaciju tijekom prvog prolaska kroz jetru. Ovaj put primjene omogućava ulazak nemetaboliziranog estradiola direktno u cirkulaciju, stoga je dostatno rabiti niže doze hormona u usporedbi s oralnom primjenom.⁴⁴ Prijašnje studije koje su uspoređivale utjecaj primjene estrogena na hemostatske varijable povezane s VTE-om u postmenopauzalnih žena pokazale su da je oralna primjena estrogena povezana s povišenom rezistencijom na aktivirani protein C (APC),^{45,46} rizični čimbenik za VTE, u usporedbi s transdermalnim preparatima.^{47,48}

Estrogeni primijenjeni oralno povisuju koncentraciju proteinskog fragmenta (1+2),⁴⁹ smanjuju aktivnost antitrombina,⁵⁰ kao i vrijednosti ukupnog proteina S u plazmi.⁵¹ Takav neprimjeren učinak nije primijećen prilikom transdermalne primjene estrogena.^{31,47–50} Slično tomu, u žena u postmenopauzi koje rabe oralne estrogene nađena je povišena generacija trombina, biljega hiperkoagulabilnog stanja. Takav učinak nije nađen kod korisnica transdermalnih preparata.⁵² Porast sinteze estrona u jetri nakon oralne primjene estrogena može pridonijeti porastu generacije trombina.⁵² Sistematskim pregledom svih studija koje su ispitivale učinak HNL-a na hemostatske varijable zaključeno je da je učinak transdermalne primjene u najmanju ruku manje rizičan za nastanak VTE-a od oralne primjene estrogena.⁵³ Podaci o utjecaju progestagena na hemostatske varijable žena u post-

menopauzi koje rabe HNL vrlo su oskudni. Dvije randomizirane studije pokazale su da mikronizirani progesteron u kombinaciji s transdermalno primijenjenim estrogenom ne povisuje APC-rezistenciju, a ni koncentraciju proteinskog fragmenta (1+2).^{31,48} Studija Canonico i sur. pokazala je da derivati norpregnana (nomegestrol acetat i promegeston) u kombinaciji s transdermalnom primjenom estrogena induciraju APC-rezistenciju.⁵² Zaključno, sve biološke studije pokazale su da transdermalna primjena estrogena nosi manji rizik od nastanka VTE-a u odnosu na peroralnu primjenu. Nalaz da transdermalni estrogene u kombinaciji s mikroniziranim progesteronom nisu povezani s povišenom APC-rezistencijom podupire epidemiološke podatke i pokazuje da ova kombinacija nosi manji rizik od nastanka VTE-a u odnosu na druge progestagene.

Utjecaj dobi, tjelesne mase, drugih stečenih hiperkoagulabilnih stanja i nasljedne trombofilije na rizik od nastanka VTE-a u korisnica HNL-a

Spolni hormoni samo su jedan od niza rizičnih čimbenika za nastanak VTE-a.⁵⁴ Poznato je da rizik od VTE-a raste s dobi. Obje grane studije WHI, CEE i CEE+MPA grana našle su da učestalost VTE-a ovisi o dobi korisnica HNL-a. U grani koja je rabila estrogene same (CEE) omjer rizika iznosio je 1,3 (95% CI 0,70 – 2,68) za žene od 50 do 59 godina, 2,82 (95% CI 1,59 – 5,01) za žene u dobi od 60 do 69 godina, odnosno 3,77 (95% CI 2,07 – 6,89) za žene u dobi od 70 do 79 godina.²⁷ U grani koja je rabila kombinaciju CEE+MPA omjer rizika iznosio je 2,27 (95% CI 1,19 – 4,33) za žene od 50 do 59 godina, 3,5 (95% CI 3,38 – 7,72) za žene u dobi od 60 do 69 godina, odnosno 7,46 (95% CI 4,32 – 14,38) za žene u dobi od 70 do 79 godina.²⁶ Poznato je da rizik od nastanka VTE-a raste s porastom tjelesne mase. Autori WHI raslojili su rezultate grane koja je rabila CEE+MPA prema indeksu tjelesne mase (ITM). Kod žena koje ne rabe HNL i imaju povećanu tjelesnu masu (ITM 25 – 30 kg/m²) nađen je OR za nastanak VTE-a 1,6 (95% CI 0,8 – 3,2), a kod pretelih žena (ITM > 30 kg/m²) OR iznosio je 2,9 (95% CI 1,5 – 5,4). Uporaba CEE+MPA povisila je rizik na 1,8 kod žena normalne tjelesne mase (95% CI, 0,9 – 3,5), na 3,8 (95% CI 2,1 – 5,4) kod žena s povećanom tjelesnom masom te na 5,6 (95% CI 3,1 – 10,1) kod pretelih osoba.²⁶ Slični nalazi dobiveni su i u studiji ESTHER. Izračunani temeljni rizik u kontrolnoj skupini bio je 2,7 (95% CI 1,7 – 4,5) za osobe povećane tjelesne mase, odnosno 4,0 (95% CI 2,1 – 7,8) za pretile osobe. Primjena estrogena oralnim putem povisila je OR na 5,9 (95% CI 3,0 – 11) kod osoba normalne tjelesne mase, na 10,2 (95% CI 3,5 – 30,2) kod osoba s povećanom tjelesnom masom, odnosno na 20,6 (95% CI 4,8 – 88,1) kod pretelih osoba.¹⁵ U studiji ESTHER primjena transdermalnih estrogena nije značajno povisila rizik od VTE-a, neovisno o ITM-u,¹⁵ što pokazuje da bi ovakav način primjene estrogena trebao postati liječenjem izbora kod žena povećane tjelesne mase koje trebaju uporabu estrogena u postmenopauzi.

Osim dobi i debljine postoji niz drugih čimbenika koji povisuju rizik od nastanka VTE-a poput: prethodno preboljelog VTE-a, antifosfolipidnog sindroma, varikoznih vena s flebitisom, imobilizacije duže od 3 dana, kirurških zahvata (anestezija i trajanje operacije duže od 60 minuta), maligne bolesti, mijeloproliferativne neoplazme, kardiološke bolesti, paralize donjih ekstremiteta, sistemske infekcije, upalnih bolesti crijeva, esencijalne trombocitemije, policitemije rubre vere, paroksizmalne noćne hemoglobinurije,

hiperhomocisteinemije te nefrotskog sindroma. Prisutnost više rizičnih čimbenika nastanka VTE-a može biti kontraindikacija za primjenu HNL-a. Rizik treba procijeniti kod svakog individua posebno.

Postoji više nasljednih trombofilija kao što su mutacija FV Leiden, FII mutacija 20210A, nedostatak prirodnih antikoagulansa proteina C, proteina S i antitrombina te drugo. Faktor V Leiden i mutacija protrombina G20210A dva su najčešća genska defekta povezana s povišenim rizikom od nastanka VTE-a. Spontane venske tromboze u obitelji u mlađoj životnoj dobi, postpartalna venska tromboza ili nastanak VTE-a uz provođenje hormonske kontracepcije uobičajeno su indikacija za pretraživanje na navedene trombogenetske mutacije. Svega je nekoliko studija istraživalo rizik od nastanka VTE-a u žena s trombofilijom koje rabe HNL. U studiji WHI samo je faktor V Leiden bio povezan s povišenjem rizika od VTE-a s OR-om od 2,6 (95% CI 1,3 – 5,2) za heterozigote koji uzimaju CEE+MPA, odnosno za 7,5 (95% CI 0,6 – 87,8) za homozigote koji uzimaju HNL.²⁶ Slični su rezultati dobiveni metaanalizom triju studija koje su ispitivale utjecaj HNL-a kod žena s mutacijom faktora V Leiden.⁵⁵ U toj studiji početni OR bio je 3,6 (95% CI 1,4 – 9,0) u osoba s mutacijom faktora V Leiden (homozigoti i heterozigoti). Uz primjenu HNL OR se povisio na 13,2 (95% CI 4,3 – 40,5).⁵⁵ U studiji ESTHER početni OR od 2,6 (95% CI 1,3 – 5,4) za nosioce mutacije faktora V Leiden porastao je na 16,4 (95% CI 4,3 – 62,2) uz primjenu HNL-a. Rizik od nastanka VTE-a nije značajno porastao ako su osobe s protrombotskim mutacijama rabile estrogene primijenjene transdermalnim putem.¹⁵ Zaključno se može reći da je transdermalni put primjene estrogena sigurniji kod osoba s ostalim rizičnim čimbenicima za nastanak VTE-a poput debljine ili nasljedne trombofilije u odnosu na oralni put primjene.

S obzirom na poligenisku prirodu VTE-a, treba imati na umu da čak i kod osoba u kojih se nije laboratorijski dokazala nasljedna trombofilija, ali koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu VTE-a u prvih rođaka, postoji povišen rizik od nastanka VTE-a. Stoga i kod takvih osoba primjenu HNL-a treba razmatrati uz individualnu procjenu rizika i dobiti primjene ove terapije.

Rizik od primjene HNL-a kod žena s preboljelim VTE-om

Primjena HNL-a kontraindicirana je kod osoba s VTE-om. Nedavno je objavljena Francuska MEVE (*Menopause, Estrogen and Venous Events*). U studiju su bile uključene 1023 žene u postmenopauzi s VTE-om koje su praćene 80 mjeseci. Dobiveni su rezultati pokazali da primjena estrogena transdermalnim putem ne povisuje rizik od ponavljanja VTE-a (HR 1,0; 95% CI, 0,4 – 2,4) u odnosu na nekorisnice HNL-a. Nasuprot tomu žene koje su uzimale estrogene oralnim putem imale su povišen rizik od ponavljanja VTE-a (HR 6,4; 95% CI, 1,5 – 27,3).⁵⁶ Iako zaključci ove studije zahtijevaju daljnju znanstvenu potvrdu s obzirom na malen broj žena s trombogenetskim mutacijama koje su bile izložene HNL-u, oni govore u prilog većoj sigurnosti transdermalno primijenjenih estrogena glede rizika od VTE-a.⁵⁷

Rizik od VTE-a uz primjenu selektivnih modulatora estrogenskih receptora i fitoestrogena

Tamoksifen i raloksifen, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM-ovi) ne rabe se u liječenju subjektivnih simptoma u postmenopauzi. Tamoksifen se daje u prevenciji i liječenju karcinoma dojke, a raloksifen u prevenciji i liječenju postmenopausalne osteoporoze. Dokazano je da

primjena tamoksifena povisuje rizik od nastanka VTE-a za plućnu emboliju (RR 3,0; (95% CI 1,2 – 9,3), odnosno za duboku vensku trombozu (RR 1,6; 95% CI 0,9 – 2,9).⁵⁸ Primjena raloksifena također nosi povišen rizik od nastanka VTE-a (OR 1,6; 95% CI 1,2 – 2,1).⁵⁹ U usporednoj studiji tamoksifena i raloksifena tijekom 6 godina praćenja nađena je kumulativna incidencija VTE-a od 21 na 1000 žena uz primjenu tamoksifena, odnosno 16 na 1000 uz primjenu raloksifena. Zaključno, primjena obaju SERM-ova nosi rizik od nastanka VTE-a sličan kao kod primjene HNL-a.⁶⁰ Ograničene informacije postoje o riziku od VTE-a uz primjenu fitoestrogena koji imaju miješana agonistička i antagonistička svojstva slično kao i SERM-ovi. HALT (*Herbal Alternatives for Menopause*) randomizirana je kontrolirana studija koja je usporedila učinak cimicifuge (160 mg/dan), 12 – 20 mg sojinih proteina, multibotaničkog pripravka i CEE-a s placebom.⁶¹ Studija nije dokazala učinak cimicifuge, soje ili multibotaničkog pripravka na vazomotorne smetnje, niti je našla promjenu vrijednosti estrogena u cirkulaciji žena koje su uzimale biljne pripravke. Kao što nije dokazala korist tako studija HALT nije dokazala ni rizike od primjene fitoestrogena. No kada je primjena fitoestrogena učinkovita, postoji mogućnost da nosi iste rizike koji se viđaju uz primjenu estrogena i SERM-ova. Stoga se za primjenu fitoestrogena ne može smatrati da je bez rizika dok se to ne pokaže u dobro dizajniranim studijama.⁶²

Zaključak

VTE donosi najveći rizik od korištenja HNL-a. Prije propisivanja HNL-a nužno je dobiti uvid u detaljnu obiteljsku i osobnu anamnezu za procjenu rizika od nastanka VTE-a. Transdermalna primjena estrogena čini se sigurnijom od oralne primjene glede rizika od nastanka VTE-a. Stoga je transdermalni način primjene put izbora, poglavito za žene s povećanom tjelesnom masom. Studije pokazuju da upotreba mikroniziranog progesterona i diprogesterona ima bolji profil rizika od drugih progestina glede rizika od VTE-a. HNL je kontraindiciran kod žena s VTE-om u anamnezi i trombogenetskim mutacijama, kao i kod onih s multiplim rizičnim čimbenicima za nastanak VTE-a. Studije pokazuju da bi estrogen primijenjen transdermalnim putem mogao biti primijenjen u osoba s trombofilijom i/ili preboljelim VTE-om nakon opsežne evaluacije rizika i dobiti svake pacijentice posebno. Treba napomenuti da različiti faktori trombofilije nose i različitu razinu rizika od tromboze (višu i nižu), stoga određenoj skupini pacijentica s nasljednim trombofilijama ne bi trebalo uopće primijeniti HNL bez obzira na put primjene.

Zaključak stručnih društava za menopauzu glede HNL-a i VTE-a

1. *International Menopausal Society, 2011*: VTE je jedan od glavnih neželjenih učinaka uporabe oralnih estrogena i SERM-ova. Rizik raste s dozom estrogena, dobi i ITM-om, a najveći je tijekom prve godine primjene. Transdermalna primjena estrogena preferira se kod osoba s povišenim rizikom od VTE-a. Rizik od nastanka VTE-a može biti moduliran i tipom progestagena.⁵⁷

2. *European Menopause and Andropause Society, 2011*: Iako ne postoje randomizirane kontrolirane studije o transdermalnim estrogenima, brojne epidemiološke i biološke studije pokazuju da je transdermalna primjena estrogena sigurnija od oralne glede rizika od nastanka VTE-a. Opterećena obiteljska anamneza (povezana s protrombotskim mu-

tacijama) i preboljeli VTE kontraindikacije su za primjenu oralnih estrogena. U slučaju potrebe u takvih osoba estrogeni se mogu primijeniti transdermalnim putem nakon pomne evaluacije individualnih rizika i dobiti. Kod osoba s opterećenom osobnom ili obiteljskom anamnezom mikronizirani progesteron ili dihydrogesteron progestini su izbor za žene s uterusom.⁶³

3. *North American Menopause Society, 2012*: Postoje ograničeni podaci opservacijskih studija o nižem riziku od nastanka VTE-a uz transdermalnu primjenu estrogena u odnosu na oralno primijenjene estrogene. Nema randomiziranih studija koje su obrađivale ovu problematiku.²⁹

LITERATURA

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France, EPI-GETBP Study Group. Groupe Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83: 657–60.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(4):692–9.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011;86:217–20.
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB i sur. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500.
- Di Minno G, Mannucci P, Trufano A i sur. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(7):1459–66.
- Heit J, Kobbervig C, James A, Petterson T, Bailey K, Melton J. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143: 697–706.
- Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1575–82.
- Radaković B. Rizici oralne hormonske kontracepcije. U: Šimunić V i sur. Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Foto-Soft; 2008, str. 46–54.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ i sur. A prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983–987.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977–80.
- Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981–3.
- Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Doque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population base case-control study. *Br Med J* 1997;314:796–800.
- Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1581–7.
- Douketis JD, Julian JA, Kearon C i sur. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):943–8.
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H. 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.
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008;336: 1227–31.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273(3):199–208.
- Hulley S, Grady D, Bush T i sur. 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* 280(7):605–13.
- Hoibraaten E, Qvistad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84(6):961–7.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB i sur. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522–9.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243–9.
- Cherry N, Gilmour K, Hannaford P i sur. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360(9350):2001–8.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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(3):321–33.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE i sur. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465–77.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML i sur. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the randomized trials. *JAMA* 2013;310(13): 1353–68.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R i sur. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573–80.
- Curb JD, Prentice RL, Bray PF i sur. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166(7):772–80.
- 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.
- Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2003;10:113–32.
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ i sur. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172(12):1394–403.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–32.
- Canonica M, Fournier A, Carciaillon L i sur. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: Results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–5.
- 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.
- Conard J, Basdevant A, Thomas JL i sur. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate estradiol. *Fertil Steril* 1995; 64:957–962.
- Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonica M, Oger E i sur. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:71–76.
- Perrot-Appianat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, Finet M. Progesterone receptor expression in human saphenous veins. *Circulation* 1995;92: 2975–2983.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135–46.
- Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN i sur. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2000;292(13):1581–7.
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A i sur. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277–86.
- Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998;147:387–90.
- Hoibraaten E, Adenoor 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.
- Laliberte F, Dea KMA, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011;18(10):1–8.
- Kooper NW, Gudeman J, Thompson DJ. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: a review of metabolic effects and drug delivery technologies. *Drug Des Devel Ther* 2008;2:193–202.

45. *Høibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM.* 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.
46. *Eilersten AL, Liestrol S, Mowinckel MC, Hemker HC, Sandset PM.* 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
47. *Post MS, Christella M, Thomassen LG i sur.* Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis. A randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1116–21.
48. *Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K i sur.* Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671–76.
49. *Conard J, Samama M, Basdevant A, Guy-Grand B, de Lignieres B.* Differential AT III-response to oral and parental administration of 17-beta estradiol. *Thromb Haemost* 1983;49:252.
50. *Marque V, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Oger E, Scarabin PY.* The effects of transdermal and oral estrogen/progesterone regimens on free and total protein S in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;86:713–14.
51. *Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M i sur.* The effects of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2010;8:1736–1744.
52. *Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olie V, Scarabin PY.* Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010;17:1122–7.
53. *Hemelaar M, van de Mooren MJ, Rad M, Klufit C, Kenemans P.* Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risks: a systematic review. *Fertil Steril* 2008;90:642–72.
54. *Semama MM; Sirius Study Group.* An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. *Arch Intern Med* 2000;160:3415–20.
55. *Wu O, Robertson L, Langhorne P i sur.* Oral contraceptives, hormone therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review; TRATS Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17–25.
56. *Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY.* Hormone therapy and other risk factors for recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18(5):488–93.
57. *Sturdee W, Pines A.* On behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302–20.
58. *Fischer B, Constantion JP, Wickerham DL i sur.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *JNCI* 1998;90:1371–88.
59. *Adomaiyte J, Farooq, Qayyum R.* Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99; online.
60. *Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL i sur.* Effects of tamoxifene vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcome: The NSABP Study of Tamoxifene and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727–2741.
61. *Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K.* Vaginal, endometrial and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) study. *Menopause* 2008;15:51–58.
62. *McLaren J, Barnhart K.* Hormone therapy and venous thromboembolism in menopausal women. *Menopausal medicine. J Am Soc Reprod Med* 2008;16(4):1–7.
63. *Tremollieres F, Brincat M, Erel T i sur.* EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69:190–193.



Vijesti News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi III. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema



Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ