

Θρομβοφιλία και ορμονικές θεραπείες (ορμονική υποκατάσταση και αντισυλληπτικά δισκία)

Μαριάννα Πολίτου, Σερένα Βαλσάμη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η εμφάνιση φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) αντιπροσωπεύει μια σοβαρή επιπλοκή των από του στόματος χορηγουμένων αντισυλληπτικών (Oral Contraceptives-OCs) και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy-HRT). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕ σε αυτή την ομάδα γυναικών είναι κατά 2 έως 6 φορές μεγαλύτερος με απόλυτο κίνδυνο 1-3 περιπτώσεις ανά 10.000 γυναίκες-έτη και 2,3 περιπτώσεις ανά 1.000 γυναίκες-έτη με τη χρήση OC και HRT αντίστοιχα. Η αυξημένη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) έχει προταθεί ως ένα εύλογος βιολογικός μηχανισμός της αύξησης του κινδύνου ΦΘΕ κατά τη χρήση OCs, με τη μείωση της πρωτεΐνης S και του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα, να είναι οι πιο πιθανοί υποψήφιοι μηχανισμοί για να εξηγήσουν την ορμονοεξαρτώμενη αυτή αντίσταση στην APC. Τα OCs που περιέχουν τα προγεστερινοειδή τρίτης γενιάς (δεσογεστρέλη ή γεστοδένη) φαίνεται να σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΦΘΕ από αυτά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη. Ο συνδυασμός OCs που περιέχουν 35 μg ή λιγότερο αιθινυλοιστραδιόλης και προγεστερόνη δεύτερης γενιάς συνδέονται με το χαμηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ και ως εκ τούτου πρέπει να προτιμούνται ειδικά στις γυναίκες που λαμβάνουν OCs για πρώτη φορά. Ο κίνδυνος της εμφάνισης ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος κατά τους πρώτους 6 μήνες έως 1 έτος από την έναρξη χρήσης των OCs. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕ είναι εκθετικά μεγαλύτερος (υπεραθροιστική δράση) σε γυναίκες με κάποια μορφή κληρονομικής θρομβοφιλίας που λαμβάνουν OCs ή HRT. Σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας τα OCs αντενδείκνυται α) σε γυναίκες με κάθε είδους θρομβοφιλία, β) σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ και γ) σε εκείνες που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική θεραπεία για ΦΘΕ. Όμως επειδή σε γυναίκες με ήπια θρομβοφιλία (FVLeiden, FIIIG20210A) ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος στην κύηση και στη λοχεία από ότι με τη χρήση των OCs, για τις γυναίκες με ήπια θρομβοφιλία είναι αναγκαία, μια επαρκής αντισυλληπτική μέθοδος που να συνδυάζει αποδεκτό κίνδυνο ΦΘΕ αλλά ταυτόχρονα και υψηλή αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των γεννήσεων. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση των αντισυλληπτικών που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο συνιστάται ως ασφαλής μέθοδος ελέγχου των γεννήσεων σε γυναίκες με θρομβοφιλία. Στη βιβλιογραφία καμία επιστημονική εταιρεία δεν συνιστά μαζικό έλεγχο θρομβοφιλίας πριν από τη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών. Ο έλεγχος αυτός ωστόσο, μπορεί να είναι χρήσιμος σε ασυμπτωματικούς συγγενείς των φορέων σοβαρής θρομβοφιλίας (ελλείψεις αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και S ή ομοζυγωτία για τον Παράγοντα V Leiden ή τη μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A). Η HRT θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες φορείς θρομβοφιλίας υψηλού κινδύνου (ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C ή της πρωτεΐνης S). Για τους φορείς ήπιας θρομβοφιλίας, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να επιβάλουν την πλήρη αποφυγή της HRT αν και, η χρήση της οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου για ΦΘΕ περίπου οκτώ φορές. Πρέπει να διερευνείται η ύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου για ΦΘΕ και να εξετάζεται η πιθανότητα διαδερμικής χορήγησης HRT. Δεν συνιστάται καθολικός έλεγχος των γυναικών για θρομβοφιλία πριν τη χορήγηση HRT.

Haema 2014; 5(1): 78-88 Copyright EAE

Εισαγωγή

Οι γυναίκες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους εκτίθενται στα οιστρογόνα, είτε φυσιολογικά σε αυξημένη ποσότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είτε με τη μορφή εξωγενώς χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν οιστρογόνα όπως τα από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά (Oral Contraceptives - OCs) και η αγωγή ορμονικής αποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy - HRT). Τα φαρμακευτικά σκευάσματα οιστρογόνων συνδέονται με αλλαγές στον αιμοστατικό μηχανισμό που επιφέρουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβοθρομβοεμβολικών επιπλοκών (ΦΘΕ), γεγονόσ που επιτείνεται σε γυναίκες με θρομβοφιλία.

Επίδραση των αντισυλληπτικών στην αιμόσταση

Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στη διερεύνηση των μηχανισμών της αιμόστασης επέτρεψε μια καλύτερη ερμηνεία της επίδρασης των OCs στις αιμοστατικές παραμέτρους και στον κίνδυνο για ΦΘΕ. Έτσι σήμερα ξέρουμε ότι τα OCs επιφέρουν μια σειρά από αλλαγές σε προπηκτικές, αντιπηκτικές και ινωδολυτικές οδούς. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι αυξάνουν στο πλάσμα τα επίπεδα του ινωδογόνου, της προθρομβίνης, των παραγόντων πήξεως VII, VIII και X και μειώνουν μέτρια τα επίπεδα του παράγοντα V. Επιπλέον, οι αλλαγές αυτές φαίνεται να είναι πολύ πιο έντονες με τη χρήση OCs που περιέχουν δεσογεστρέλη από ό,τι με τη χρήση OCs που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.¹ Η χρήση OCs προκαλεί επίσης σημαντικές μεταβολές στους αντιπηκτικούς μηχανισμούς, μειώνοντας στο πλάσμα το επίπεδο των φυσικών ανασταλτών όπως η αντιθρομβίνη² και ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor - TFPI).³ Αντίθετα τα OCs φαίνεται να προκαλούν μια μικρή αύξηση στη συγκέντρωση και τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C, η οποία αντισταθμίζεται από την ταυτόχρονη αύξηση των ανασταλτών της α1-αντιθρυψίνης και α2-μακροσφαιρίνης^{2,4} και σημαντική ελάττωση τόσο της ολικής όσο και της ελεύθερης πρωτεΐνης S. Τέλος, η χρήση OCs ενισχύει την ινωδολυτική δραστηριότητα στο πλάσμα καθώς παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση και δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και αυξημένα επίπεδα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και του πλασμινογόνου, αν και οι επιδράσεις αυτές αντισταθμίζονται εν μέρει τουλάχιστον από τα αυξημένα επίπεδα του ενεργοποιημένου από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor - TAFI). Βεβαίως, δεν είναι σαφές αν η επίδραση των OCs στις παραμέτρους ινωδόλυσης έχουν κλινική επίπτωση, καθώς δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι οι αλλαγές στο

ινωδολυτικό σύστημα αυξάνουν τον κίνδυνο για ΦΘΕ.

Ένα ενδιαφέρον φαινόμενο που σχετίζεται με το σύστημα της πρωτεΐνης C είναι ότι οι χρήστες OCs φαίνεται να παρουσιάζουν επίκτητη αντίσταση στην αντιπηκτική δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (activated protein C, APC), και μάλιστα οι χρήστες των OCs τρίτης γενιάς να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση από εκείνη των χρηστών OCs δεύτερης γενιάς. Γνωρίζουμε ότι μια σειρά επίκτητων και γενετικών παραγόντων αυξάνουν συνεργιστικά την αντίσταση στην APC, που οδηγεί σε υπεραθροιστική αύξηση του κινδύνου για ΦΘΕ. Οι αλλαγές στην APC με τη χρήση των OCs φαίνεται να σχετίζονται παθοφυσιολογικά με αλλαγές στα επίπεδα της SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι τα αντισυλληπτικά με υψηλότερη «συνολική οιστρογονικότητα» μπορούν να προκαλέσουν πιο έντονες μεταβολές στην αντίσταση στην APC, και να εξηγήσουν γιατί συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ.

Έτσι η αυξημένη αντίσταση στην APC έχει προταθεί ως ένας εύλογος βιολογικός μηχανισμός ερμηνείας της αύξησης του κινδύνου ΦΘΕ κατά τη χρήση OCs, με τη μείωση της πρωτεΐνης S και του TFPI να είναι οι πιο πιθανοί υποψήφιοι μηχανισμοί για να εξηγήσουν την ορμονοεξαρτώμενη αυτή αντίσταση στην APC.

Από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά

Τα περισσότερα από του στόματος OCs περιέχουν το συνδυασμό ενός οιστρογόνου (μεστρανόλη ή αιθινυλοιστραδιόλη) και μιας προγεστίνης. Υπάρχουν όμως και αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεστίνη και χορηγούνται είτε από του στόματος, είτε με ενέσιμη μορφή ή με τη μορφή ενδομήτριου σπειράματος ορμονικής αποδέσμευσης.⁵ Τα πρώτα από του στόματος αντισυλληπτικά εγκρίθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1960 και περιείχαν 150 μg μεστρανόλη και 10 mg norethynodrel.⁶ Η μεστρανόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δραστικό παράγωγο την αιθινυλοιστραδιόλη⁵ και τα OCs που περιέχουν 35 μg αιθινυλοιστραδιόλης είναι ισοδύναμα με εκείνα που περιέχουν 50 μg μεστρανόλης.⁷ Με την πάροδο των ετών η περιεκτικότητα σε οιστρογόνο των OCs έχει μειωθεί με στόχο την ελαχιστοποίηση των σχετιζόμενων με αυτά επιπλοκών. Σήμερα είναι διαθέσιμα OCs που περιέχουν μόνο 15 μg αιθινυλοιστραδιόλης. Τα προγεσταγόνα ταξινομούνται ως πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς με βάση το πότε έχουν παραχθεί.⁸

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση της χρήσης των OCs με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΦΘΕ. Παρά τον περιορισμό των διαφόρων μελετών, φαίνεται ότι η χρήση των OCs σχετίζεται με 3-πλάσια έως 6-πλάσια αύξηση του κινδύνου για ΦΘΕ. Στην πραγματικότητα η αύξηση αυτή του σχετικού κινδύ-

νου μεταφράζεται σε χαμηλό απόλυτο κίνδυνο, ο οποίος εκτιμάται ότι είναι 1-3 περιπτώσεις ανά 10 000 γυναίκες-έτη. Παρ' όλα αυτά, επειδή η εμφάνιση ΦΘΕ είναι 5 φορές πιο συχνή από ό,τι η αρτηριακή θρόμβωση σε γυναίκες κάτω των 40 ετών,⁹ προτείνεται στους κλινικούς γιατρούς να συνταγογραφούν OCs που φέρουν το χαμηλότερο δυνατό κίνδυνο για ΦΘΕ.

Οι περισσότερες μελέτες¹⁰⁻¹⁶ που διερεύνησαν το ρόλο της δόσης του οιστρογόνου των σκευασμάτων των OCs στην ανάπτυξη ΦΘΕ, έδειξαν ότι ο κίνδυνος της ΦΘΕ είναι περίπου διπλάσιος σε γυναίκες που λαμβάνουν OCs που περιέχουν υψηλότερες δόσεις οιστρογόνου. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και αρκετές μελέτες που δεν κατάφεραν να αναδείξουν αυτή τη συσχέτιση.^{10,17-19} Οι Bloemenkamp και συν¹¹ και οι Lidgaard και συν¹⁵ έδειξαν ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος για τα OCs που περιέχουν 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης σε σχέση με αυτά που περιέχουν λιγότερο από 35 μg, και ότι τα OCP που περιέχουν 30 μg ή περισσότερα αιθινυλοιστραδιόλης σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο VTE από τα OC που περιέχουν 20 μg.¹⁵ Ο πραγματικός κίνδυνος που σχετίζεται με τα OCs που περιέχουν λιγότερο από 20 μg αιθινυλοιστραδιόλης παραμένει αδιευκρίνιστος.^{10,11}

Έτσι τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδυασμός OCs που περιέχουν 35 μg ή λιγότερο αιθινυλοιστραδιόλης και προγεστερόνη δεύτερης γενιάς συνδέονται με το χαμηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ και ως εκ τούτου πρέπει να προτιμούνται ειδικά στις γυναίκες που λαμβάνουν OCs για πρώτη φορά.

Ο κίνδυνος της εμφάνισης ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος κατά τους πρώτους 6 μήνες έως 1 έτος από την έναρξη χρήσης των OCs, ιδίως μεταξύ των γυναικών που τα έλαβαν για πρώτη φορά.^{10,15,20} Ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕ στην επανέκθεση (δηλαδή μετά από μια περίοδο διακοπής της χρήσης OCs) είναι παρόμοιος, και όχι μεγαλύτερος από εκείνον που εμφανίζεται σε γυναίκες που λαμβάνουν OCs για πρώτη φορά.²¹ Ο αυξημένος κίνδυνος ΦΘΕ εμφανίζεται από τον τέταρτο μήνα της χρήσης OCs, δεν αυξάνει περαιτέρω με τη διάρκεια της χρήσης και εξαφανίζεται από τον τρίτο μήνα μετά τη διακοπή τους.^{10,22}

Τα ποσοστά εμφάνισης ΦΘΕ είναι υψηλότερα σε γυναίκες ηλικίας >40 ετών που λαμβάνουν OCs σε σύγκριση με γυναίκες νεώτερης ηλικίας.¹⁰ Η συσχέτιση αυτή μάλλον αντανακλά το γεγονός ότι η αύξηση της ηλικίας είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ΦΘΕ.

Πριν από το 1995, υπήρχε η πεποίθηση ότι ο τύπος και η ισχύς των προγεστερονοειδών που περιέχονται στα OCs δεν επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ. Από τότε όμως, σε 13 από 15 δημοσιευμένες μελέτες διαπιστώθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος ΦΘΕ σε χρήστες OCs τρίτης γενιάς σε σχέση με τους χρήστες των OCs δεύτερης γενιάς, αν και η διαφορά δεν ήταν πάντοτε στατιστικά σημαντική. Μετά από πολλές μελέτες και μεταanalύσεις

φαίνεται τελικά ότι υπάρχει μια μικρή αλλά πραγματική διαφορά κινδύνου ΦΘΕ μεταξύ OCs τρίτης και δεύτερης γενιάς.^{10,21,23,24}

Λόγω της αναδρομικής φύσης της συλλογής δεδομένων στις περισσότερες μελέτες παρατήρησης, μια σειρά από παράγοντες θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει τον υπολογισμό του κινδύνου για ΦΘΕ που σχετίζεται με τη χρήση των OCs, όπως η υποτίμηση του κινδύνου ΦΘΕ σε μερικές μελέτες στις οποίες η καταγραφή των ΦΘΕ συμβαμάτων σε σχέση με την χρήση OCs περιορίζεται στην πνευμονική εμβολή ή αντίθετα η υπερεκτίμηση των επεισοδίων ΦΘΕ στις γυναίκες που λαμβάνουν OCs επειδή οι γιατροί τους μπορεί να θέτουν ευκολότερα τη διάγνωση σε ένα επεισόδιο ΦΘΕ χωρίς να έχουν τον πλήρη διαγνωστικό απεικονιστικό έλεγχο της ΦΘΕ.^{24,25} Πολλές μελέτες^{10,11,22,26-29} έχουν επίσης δείξει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕ στις γυναίκες που λαμβάνουν OCs είναι μεγαλύτερος όταν αυτές εκτίθενται σε κάποιο γνωστό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΦΘΕ.

Προγεστερονικά αντισυλληπτικά (Progestin-Only Contraceptives-POP) και θρομβοεμβολή

Η σχέση της χρήσης των από του στόματος προγεστερονικών αντισυλληπτικών με τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ έχει εκτιμηθεί σε 8 μελέτες ασθενών-μαρτύρων σε καμία από τις οποίες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Ο κίνδυνος ΦΘΕ που σχετίζεται με τη χρήση ενέσιμων αντισυλληπτικών έχει εκτιμηθεί σε 1 μόνο μελέτη ασθενών-μαρτύρων,³⁰ στην οποία οι περισσότερες γυναίκες χρησιμοποιούσαν οξική μεδροξυπρογεστερόνη και στην οποία δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Τέλος δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ σε γυναίκες που φέρουν εμφυτεύματα λεβονοργεστρέλης ή ενδομήτριο σπείραμα απόδεδμευσης λεβονοργεστρέλης.

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα αμιγώς προγεστερονικά αντισυλληπτικά συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ από ότι τα συνδυασμένα OCs, ωστόσο όμως δεν υπάρχει καμία μελέτη που να έχει συγκρίνει άμεσα τις δύο αυτές κατηγορίες OCs. Επιπρόσθετα, αν και τα αμιγώς προγεστερονικά αντισυλληπτικά φαίνεται να είναι μια ασφαλέστερη επιλογή για την αποτελεσματική ορμονική αντισύλληψη σε γυναίκες με γνωστή κληρονομική θρομβοφιλία ή με προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ, η ασφάλεια της χρήσης τους σε αυτές τις γυναίκες παραμένει άγνωστη.

Σε αντίθεση με τα προγεστερονικά αντισυλληπτικά, οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπευτικά προγεστερονικά σκευάσματα εμφανίζουν με 5 - 6 φορές αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν κανένα ορμονικό σκεύασμα.^{31,32} Το εύρημα αυτό ενδε-

χομένως αντικατοπτρίζει την επίδραση της δόσης των προγεστερινοειδών που χρησιμοποιούνται για θεραπεία (υψηλότερες δόσεις), ή και το γεγονός ότι οι γυναίκες που χρησιμοποιούν θεραπευτικές δόσεις προγεστερινοειδών είναι μεγαλύτερης ηλικίας από αυτές που χρησιμοποιούν προγεστερινοειδή για αντισύλληψη.³²

Από του στόματος αντισυλληπτικά και θρομβοφιλία

Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο ΦΘΕ σε γυναίκες που λαμβάνουν OCs και έχουν κληρονομική θρομβοφιλία προέρχονται από 8 μελέτες ασθενών-μαρτύρων^{10,18,33-37} και από 2 αναδρομικές μελέτες.^{38,39} Οι γυναίκες φορείς του παράγοντα V Leiden (FVLeiden) που λαμβάνουν OCs έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ κατά 35 - έως 99 - φορές^{18,33,36-38} και οι φορείς της μετάλλαξης της προθρομβίνης G20210A³⁴ που λαμβάνουν OCs κατά 16 φορές σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν αντισυλληπτικά και δεν έχουν κληρονομική θρομβοφιλία. Αυτή η αύξηση του κινδύνου είναι εκθετική, δηλαδή, τα προκύπτοντα ποσοστά πιθανοτήτων είναι πολύ υψηλότερα από ότι αν προσθέσουμε τους επιμέρους κινδύνους (υπεραθροιστική δράση). Επιπλέον, ο κίνδυνος ΦΘΕ φαίνεται να είναι εξαιρετικά υψηλότερος κατά το πρώτο έτος της χρήσης OCs²⁰ και φαίνεται να είναι μεγαλύτερος με τα OCs που περιέχουν δεσογεστρέλη ή γεστοδένη.^{18,36} Ο κίνδυνος εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης φαίνεται να αυξάνεται κατά 150 φορές σε φορείς της μετάλλαξης της προθρομβίνης G20210A που χρησιμοποιούν OCs σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν OCs και δεν φέρουν την μετάλλαξη.³⁴ Έτσι, σε γυναίκες που φέρουν τον FVLeiden ή τη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, είναι αναγκαία η σύσταση της πλήρους αποφυγής των OCs. Παρά τον εξαιρετικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο ΦΘΕ, ο εκτιμώμενος απόλυτος κίνδυνος ΦΘΕ (28-50 περιπτώσεις ανά 10.000 γυναίκες-έτη) παραμένει σχετικά χαμηλός. Ο κίνδυνος ΦΘΕ σε φορείς της έλλειψης πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S ή της αντιθρομβίνης που χρησιμοποιούν OCs αυξάνεται κατά 2 έως 9 φορές σε σύγκριση με τις γυναίκες φορείς που δεν λαμβάνουν OCs.³⁸ Έτσι και σε γυναίκες με ανεπάρκειες των φυσικών ανασταλτών συστήνεται η αποφυγή των OCs λόγω του αναφερόμενου 4 % ετήσιου απόλυτου κινδύνου ΦΘΕ που συνδέεται με την χρήση OCs.

Μέθοδοι αντισύλληψης σε γυναίκες φορείς θρομβοφιλίας

Σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας,⁴⁰ τα OCs αντενδείκνυνται α) σε γυναίκες με

κάθε είδους θρομβοφιλία, β) σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ, ακόμα κι αν δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, ανεξάρτητα με το είδος της ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή), και γ) σε εκείνες που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική θεραπεία για ΦΘΕ.⁴⁰

Το Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συμβουλεύει στην ίδια κατεύθυνση, ότι η χρήση των OCs θέτει σε μη αποδεκτό κίνδυνο την υγεία γυναικών με γνωστή θρομβοφιλία.⁴¹ Για να εκτιμήσουμε όμως το συνολικό κίνδυνο ΦΘΕ σε γυναίκες με θρομβοφιλία που χρησιμοποιούν αντισύλληψη πρέπει να λάβουμε υπόψη μας διάφορους παράγοντες όπως:

- α) Το είδος της θρομβοφιλίας: Όπως ήδη αναφέρθηκε οι γυναίκες με σοβαρή θρομβοφιλία (ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C ή πρωτεΐνης S) εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ΦΘΕ κατά το χρονικό διάστημα που λαμβάνουν αντισυλληπτικά⁴ και θα πρέπει η χρήση τους να αποθαρρύνεται. Όμως ο κίνδυνος ΦΘΕ σε γυναίκες φορείς ήπιας θρομβοφιλίας (FVLeiden ή της μετάλλαξης της προθρομβίνης G20210A) αν και υπαρκτός, είναι χαμηλότερος.⁴
- β) Τη μέθοδο της αντισύλληψης: Ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης που συνδέεται με τη χρήση OCs είναι πολύ υψηλότερος από τον κίνδυνο που σχετίζεται με τις ενδομήτριες συσκευές λεβονοργεστρέλης (LVN - IUD)⁴² τα σπιράλ ή τα προφυλακτικά, καθώς οι δύο τελευταίες μέθοδοι αντισύλληψης δεν φαίνεται να τροποποιούν τον κίνδυνο για ΦΘΕ,
- γ) Τον πρόσθετο κίνδυνο ΦΘΕ που σχετίζεται με ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη που προκύπτει από την αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου. Τα OCs έχουν εξαιρετική αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες είναι σημαντικά λιγότερες από ότι κατά τη διάρκεια της χρήσης των συσκευών σπιράλ ή προφυλακτικών.⁴³

Πρόσφατα, οι Vlijmen και συν αξιολόγησαν τον κίνδυνο ΦΘΕ κατά τη χρήση OCs ή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε 798 γυναίκες (με ή χωρίς ετεροζυγωτία, διπλή ετεροζυγωτία ή ομοζυγωτία για τον FVLeiden ή την μετάλλαξη της προθρομβίνης G20210A).² Φάνηκε ότι τόσο η χρήση OCs όσο και η εγκυμοσύνη ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, αλλά ο κίνδυνος ήταν σαφώς μεγαλύτερος για την εγκυμοσύνη και τη λοχεία 16 (95% CI: 8 έως 32,2) έναντι 2,2 (95% CI 1,1 - 4) για τη χρήση OCs. Σε γυναίκες που ελάμβαναν OCs ο απόλυτος κίνδυνος ΦΘΕ σε γυναίκες χωρίς θρομβοφιλία ήταν 0,19 ανά 100 άτομα-έτη (0,07 - 0,41), 0,49 ανά 100 άτομα-έτη (0,18 - 1,07) σε γυναίκες φορείς ενός γονιδίου θρομβοφιλίας και 0,86 ανά 100 άτομα-έτη (0,10 - 3,11) σε γυναίκες με συνδυασμένη θρομβοφιλία (ομοζυγώτες για τη μία μετάλλαξη ή διπλούς ετεροζυγώτες).

Ο απόλυτος κίνδυνος ΦΘΕ κατά την εγκυμοσύνη σε γυναίκες χωρίς θρομβοφιλία ήταν 0,73 ανά 100 άτομα-έτη

(0,30 - 1,51) και 1,97 (0,94 - 3,63) και 7,65 (3,08 - 15,76) σε έγκυες γυναίκες με απλή θρομβοφιλία και συνδυασμένη θρομβοφιλία αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σχέση με τη χρήση OCs τόσο σε γυναίκες χωρίς θρομβοφιλία όσο και σε φορείς του FVLeiden και της μετάλλαξης της προθρομβίνης G20210A.

Η απόλυτη συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ σε χρήστες OCs σε σχέση με τις εναλλακτικές μεθόδους αντισύλληψης (LNG-IUD, χαλκού IUD και προφυλακτικά) αναλύθηκε επίσης, σε μια υποθετική ομάδα 100.000 γυναικών για 1 έτος (σε γυναίκες αρνητικές για θρομβοφιλία και φορείς ήπιων μορφών θρομβοφιλίας). Στις θρομβοφιλικές γυναίκες, ο εκτιμώμενος συνολικός ετήσιος αριθμός των ΦΘΕ στην ομάδα χρηστών των OCs ήταν υψηλός (556 περιπτώσεις), κυρίως λόγω των επεισοδίων ΦΘΕ που οφείλονταν στη χρήση OCs και συνοδεύονταν με χαμηλό αριθμό ΦΘΕ που σχετιζόνταν με ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη (200 εγκυμοσύνες ανά 100.000 εγκυμοσύνες-χρόνια, 6 περιπτώσεις ΦΘΕ), ως αποτέλεσμα της υψηλής αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας των OCs. Από την άλλη πλευρά, η χρήση των προφυλακτικών είχε τη χαμηλότερη αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα και είχε ένα σημαντικό ετήσιο αριθμό ΦΘΕ που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη λόγω των υψηλών ποσοστών αποτυχίας της μεθόδου (12.000 ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες ανά 100.000 εγκυμοσύνες-χρόνια που οδήγησαν σε 586 ΦΘΕ). Τέλος οι ενδομήτριες συσκευές φαίνεται να έχουν καλή αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα και έναν αποδεκτό αριθμό ΦΘΕ που σχετίζονται με ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες. Οι Vlijmten και συν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξάνει σε γυναίκες με FVLeiden ή μετάλλαξη της προθρομβίνης όταν χρησιμοποιούν OCs. Ωστόσο, ο κίνδυνος για ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Ως εκ τούτου, προτείνεται ότι για τις γυναίκες με ήπια θρομβοφιλία είναι αναγκαία, μια επαρκής αντισυλληπτική μέθοδος που να συνδυάζει αποδεκτό κίνδυνο ΦΘΕ αλλά ταυτόχρονα και υψηλή αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των γεννήσεων.² Επειδή όπως είδαμε τα προγεστερονοειδή δεν έχουν ιδιαίτερη προθρομβωτική δράση, τα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο μπορεί να αποτελέσουν μια καλή εναλλακτική λύση για την αντισύλληψη στις γυναίκες στις οποίες αντενδείκνυται η χρήση των οιστρογόνων. Βέβαια όπως ήδη αναφέραμε δεν υπάρχουν πολλές μελέτες στις οποίες να έχει αναλυθεί ο κίνδυνος ΦΘΕ που συνδέονται με τα αμιγώς προγεστερονικά αντισυλληπτικά,^{1,3,44-47} αν και πρόσφατα επιβεβαιώθηκε ότι το ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ.⁴² Επί του παρόντος, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες τα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο συνιστώνται ως ασφαλής μέθοδος ελέγχου των γεννήσεων σε γυναίκες με θρομβοφιλία.^{40,41}

Συνιστάται εξέταση για θρομβοφιλία πριν από τη συνταγογράφηση OCs;

Στη βιβλιογραφία καμία επιστημονική εταιρεία δεν συνιστά μαζικό έλεγχο θρομβοφιλίας πριν από τη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών. Από τα πιο σημαντικά επιχειρήματα (εκτός από την ανάλυση κόστους – αποτελέσματος) είναι ότι τα περισσότερα ΦΘΕ επεισόδια συμβαίνουν σε γυναίκες που δεν έχουν θρομβοφιλία και το αποτέλεσμα ενός αρνητικού ελέγχου θρομβοφιλίας θα μπορούσε να οδηγήσει σε ψευδή διαβεβαίωση ότι η χορήγηση αντισυλληπτικών σε αυτές τις γυναίκες δεν θα επιπλακεί με ΦΘΕ. Επιπλέον σε ότι αφορά στις μελέτες κόστους- αποτελέσματος οι Wu και συν⁴⁸ πραγματοποίησαν μια κομβική μελέτη και ανέλυσαν το κόστος ελέγχου θρομβοφιλίας με τη χρήση ενός υποθετικού μοντέλου 10.000 γυναικών σε διαφορετικά σενάρια ελέγχου: χρήστες OCs, χρήστες HRT και εγκυμοσύνη. Μεταξύ των ομάδων που αξιολογήθηκαν, φαίνεται ότι η καθολική εξέταση των ασθενών πριν από τη χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ήταν μάλλον η πιο συμφέρουσα οικονομική στρατηγική. Αντίθετα, ο έλεγχος θρομβοφιλίας σε όλες τις γυναίκες πριν τη συνταγογράφηση OCs και στη συνέχεια ο περιορισμός της συνταγογράφησης μόνο σε όσες βρέθηκαν αρνητικές για θρομβοφιλία ήταν η πιο δαπανηρή στρατηγική. Ωστόσο, ο επιλεκτικός προσυμπτωματικός έλεγχος (με βάση την παρουσία ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού ΦΘΕ), αν και όπως είναι λογικό εμπόδιζε λιγότερες ΦΘΕ από τον καθολικό έλεγχο, σχετίζονταν με αυξημένο λόγω κόστους αποτελεσματικότητας.⁴⁸ Από την άλλη πλευρά, τα οφέλη του ελέγχου θρομβοφιλίας πριν τη χρήση OCs ποικίλλουν, ανάλογα με το αν οι γυναίκες έχουν οικογενειακό ιστορικό ΦΘΕ που σχετίζεται με ισχυρή ή ήπια θρομβοφιλία.⁴⁹ Ο απόλυτος κίνδυνος ΦΘΕ στους ασυμπτωματικούς φορείς σοβαρής θρομβοφιλίας είναι 4,3% (95% CI: 01.04 - 09.07) ανά έτος χρήσης OCs. Έτσι μετά από υπολογισμούς έχει φανεί ότι πρέπει να ελεγχθούν για θρομβοφιλία πενήντα έξι γυναίκες και από αυτές 28 φορείς σοβαρής θρομβοφιλίας πρέπει να απέχουν από τη χρήση OCs για να αποτραπεί μια φλεβική θρόμβωση.⁴⁹ Από την άλλη πλευρά, ο απόλυτος κίνδυνος ΦΘΕ σε συγγενείς των φορέων ήπιας θρομβοφιλίας είναι 0,5% ανά έτος χρήσης OCs. Αυτός ο χαμηλότερος κίνδυνος για τον FVLeiden και τη μετάλλαξη της προθρομβίνης οδηγεί σε ένα μεγάλο αριθμό γυναικών που πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών ώστε να αποφευχθεί μία ΦΘΕ (333 γυναίκες). Και για να συμβεί αυτό, είναι απαραίτητο να ελεγχθεί ένας ακόμα μεγαλύτερος αριθμός γυναικών (περίπου 666 γυναίκες).⁴⁹

Εν κατακλείδι, ο έλεγχος θρομβοφιλίας πριν από τη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να είναι χρήσιμος σε ασυμπτωματικούς συγγενείς των φορέων σοβαρής θρομβοφιλίας (ελλείψει αντιθρομβίνης,

πρωτεΐνης C και S ή ομοζυγωτία για τον FVLeiden ή τη μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A). Σε ήπιες θρομβοφιλίες, χρειάζεται να ελεγχθεί αλλά και να απέχει από χρήση αντισυλληπτικών χαπιών ένας μεγάλος αριθμός γυναικών για την πρόληψη μίας φλεβικής θρόμβωσης. Έτσι, η ένδειξη ελέγχου θρομβοφιλίας σε όλες τις ασυμπτωματικές γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό ΦΘΕ που σχετίζονται με ήπια θρομβοφιλία δεν είναι ισχυρή.

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT)

Η χρήση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (HRT) αυξήθηκε εκθετικά από το 1960 μέχρι και τα μέσα της δεκαετίας του 1990 έτσι, υπολογίζεται ότι το 1999 περίπου 20 εκατομμύρια μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρησιμοποιούσαν HRT παγκοσμίως.⁵⁰ Για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης HRT είναι διαθέσιμα 3 σχήματα: μόνο οιστρογόνα, καθώς και συνδυασμός οιστρογόνων με συνεχή ή κυκλική χρήση προγεστίνης.⁵¹ Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά υπερπλασίας του ενδομητρίου και ενδομητρικού καρκίνου και για το λόγο αυτό η HRT με μόνο οιστρογόνα είναι καλύτερο να περιορίζεται σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή. Η HRT με συνδυασμό οιστρογόνου με προγεστίνη είναι η θεραπευτική επιλογή εκλογής για τις γυναίκες με μήτρα.⁵¹ Οι τύποι οιστρογόνων που χρησιμοποιούνται στην HRT είναι σε δόσεις με δραστηριότητα περίπου 6 φορές μικρότερη από την ισχύ της αιθινυλοιστραδιόλης που περιέχεται στα διαθέσιμα από του στόματος αντισυλληπτικά.⁵²

Από του στόματος HRT και ΦΘΕ

Οι μελέτες εκτίμησης του κίνδυνου ΦΘΕ σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης HRT σε σύγκριση με αυτές που δεν λαμβάνουν HRT,⁵²⁻⁶⁴ παρά την μεθοδολογική τους ετερογένεια, έδειξαν 2 - 4 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν από του στόματος HRT σε σχέση με αυτές που δεν λαμβάνουν. Ανάμεσα σε αυτές τις μελέτες είναι 2 μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, με συμμετοχή 2.500 ασθενών και 16.000 ασθενών αντίστοιχα (the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study⁵⁴ και the Women's Health Initiative⁶⁴). Τα στοιχεία των 2 αυτών μελετών επιβεβαιώνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ΦΘΕ που συνδέεται με την HRT, αλλά και ότι η HRT συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (αρτηριακής θρόμβωσης). Τα τελευταία αυτά δεδομένα ανέτρεψαν την προηγούμενη καθιερωμένη άποψη, που βασιζόταν σε στοιχεία από μελέτες παρατήρησης, ότι η HRT σχετιζόταν με πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Με βάση τη μελέτη Heart and Estrogen/progestin Replacement Study,⁵⁴ ο αυξημέ-

νος σχετικός κίνδυνος μεταφράζεται σε απόλυτο κίνδυνο 2,3 περιπτώσεις ανά 1.000 γυναίκες-έτη. Αυτή η τιμή του απόλυτου κινδύνου θα μπορούσε ακόμη να θεωρηθεί αποδεκτή, εφ' όσον η HRT συνδέθηκε με μια συνολική ευνοϊκή σχέση οφέλους-κινδύνου. Ωστόσο, τα σημερινά στοιχεία δείχνουν ότι οι κίνδυνοι εμφάνισης ΦΘΕ, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος του μαστού που σχετίζονται με την από του στόματος συνδυασμένη HRT αντισταθμίζουν τα οφέλη από την μείωση της οστεοπόρωσης και την πρόληψη των περιπτώσεων καρκίνου⁶⁴ του παχέως εντέρου. Επιπρόσθετα, επειδή η HRT δεν φαίνεται να βελτιώνει την ποιότητα της ζωής στις γυναίκες χωρίς συμπτώματα μετά την εμμηνόπαυση, έχει προταθεί ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης φαίνεται να έχει θέση μόνο για τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση που έχουν ανάγκη ελέγχου των συμπτωμάτων.⁶⁵ Εάν ο τύπος του από του στόματος σκευάσματος ορμονικής HRT (συνδυασμός ή μόνο οιστρογόνα) ή εάν η δόση οιστρογόνων σε κάθε σκεύασμα έχει κάποια επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ παραμένει άγνωστο, επειδή τα δεδομένα είναι αντιφατικά.

Ο κίνδυνος της ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος κατά τους πρώτους 6 μήνες έως 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και βαίνει μειούμενος ή ακόμη και εξαφανίζεται με την πάροδο του χρόνου.^{53,55-57,59,63,64} Σε γυναίκες με συμπτώματα μετά την εμμηνόπαυση, ο κίνδυνος ΦΘΕ που συνδέεται με βραχυπρόθεσμη (διάρκειας λίγων μηνών) από του στόματος HRT για τον έλεγχο των συμπτωμάτων είναι ασαφής. Όμως επειδή ο κίνδυνος της ΦΘΕ φαίνεται να είναι μεγαλύτερος μέσα στους πρώτους μήνες έως 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, ακόμη και η βραχυπρόθεσμη θεραπεία HRT μπορεί να εξακολουθεί να συνδέεται με μια δυσμενή σχέση οφέλους-κινδύνου από την άποψη της εμφάνισης ΦΘΕ.

Διάφορες μελέτες,^{54,56,58,59,64} που ανέλυσαν ξεχωριστά τον κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε σχέση με τη λήψη HRT βρήκαν ότι τα σκευάσματα HRT σταθερά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ενώ τα αποτελέσματα που αφορούν την πνευμονική εμβολή ήταν αντικρουόμενα. Μια σχετική μετανάλυση⁵⁰ έδειξε αυξημένο κίνδυνο κατά 2,16 (95% CI, 1.47-3.18) σχετικά με την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής σε χρήστες HRT. Οι Hoibraaten και συν⁶⁶ δημοσίευσαν τη μόνη τυχαίοποιημένη μελέτη σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 140 γυναίκες που λάμβαναν από του στόματος συνδυασμό HRT (οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη) η οποία ωστόσο τερματίστηκε πρόωρα λόγω των πολλών περιπτώσεων ΦΘΕ στο σκέλος της HRT (10,7% και 2,3% στο σκέλος HRT και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Το γεγονός ότι η από του στόματος HRT αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΦΘΕ σε γυναίκες με προηγού-

μενο ιστορικό ΦΘΕ παρέχει αποδείξεις κατά της χρήσης της HRT σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ.⁶⁶

Διαδερμικά σκευάσματα HRT και ΦΘΕ

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τα διαδερμικά σκευάσματα HRT προέρχονται από 4 μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Στις μελέτες των Daly και συν⁵³ και Perez-Gutthann και συν⁵⁶ η χρήση διαδερμικής HRT συσχετίστηκε με μη στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ. Πρόσφατα, οι Scarabin και συν⁶³ έδειξαν ότι ο εκτιμώμενος κίνδυνος ΦΘΕ σε χρήστες των αμιγώς οιστρογονικών HRT από του στόματος σε σύγκριση με τα διαδερμικά σκευάσματα HRT ήταν 4,0 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 1,9 έως 8,3). Έτσι αν και τα διαδερμικά HRT φαίνεται να είναι μια ασφαλέστερη επιλογή (σε σχέση με την εμφάνιση ΦΘΕ) για το βραχυπρόθεσμο έλεγχο των συμπτωμάτων μετά την εμμηνόπαυση συγκριτικά με τα από του στόματος, οι επιπλοκές τους από το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ακόμη άγνωστες. Επιπλέον, η ασφάλεια της διαδερμικής HRT σε γυναίκες που έχουν κάποια μορφή κληρονομικής θρομβοφιλίας ή είχαν ήδη ένα επεισόδιο ΦΘΕ παραμένει υπό εκτίμηση.

Τέλος παρά το γεγονός ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να έχουν ευεργετική δράση στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης,⁶⁷ δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση αυτών των προϊόντων. Επιπρόσθετα ορισμένα φυτοοιστρογόνα, όπως η γενιστεΐνη ισοφλαβονοειδούς, έχουν “selective estrogen-receptor modulator-like” δραστηριότητα. Επειδή κάποιοι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ, τα φυτοοιστρογόνα δεν πρέπει να θεωρούνται ασφαλέστερα.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) και κληρονομική θρομβοφιλία

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μια σειρά από μελέτες ασθενών-μαρτύρων που έχουν εξετάσει την αλληλεπίδραση μεταξύ κληρονομικής θρομβοφιλίας και του κινδύνου ΦΘΕ με τη χρήση HRT. Η μελέτη ESTHER εξέτασε την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου ΦΘΕ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με μάρτυρες νοσοκομειακούς ασθενείς (με μέση ηλικία τα 61 έτη).⁶⁸ Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών τη στιγμή της εκδήλωσης της ΦΘΕ ελάμβαναν θεραπεία από του στόματος με οιστραδιόλη. Για τις γυναίκες που φέρουν είτε τη μετάλλαξη της προθρομβίνης FII G20210A ή τον FVLeiden, η χρήση από του στόματος οιστραδιόλης συνδέθηκε με 25,5-πλάσιο αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ (95% CI 6,9 έως 95) προσαρμοσμένο για την ηλικία και το βάρος του σώματος σε σύγκριση με τις ασθενείς που δεν ελάμβαναν

HRT. Όμως ο συνδυασμός οποιασδήποτε προθρομβωτικής μετάλλαξης και της χρήσης διαδερμικών οιστρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο μόνο κατά 4,4 (95% CI 2,0 - 9,9), αποτέλεσμα παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε για τις γυναίκες με μεταλλάξεις που δεν λαμβάνουν HRT.

Αντίστοιχα γυναίκες που φέρουν τη μετάλλαξη FVLeiden και λαμβάνουν από του στόματος οιστρογόνα, παρουσιάζουν κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ 16,4 (95% CI 4,3 έως 62,2), κίνδυνος ο οποίος μειώνεται στο 4,6 (95% CI 1,6 - 13,8) με τη διαδερμική χρήση οιστρογόνων.

Οι Smith και συν⁶⁹ μελέτησαν την επίδραση της χρήσης είτε συζευγμένων ή εστεροποιημένων οιστρογόνων από φορείς του FVLeiden ή της μετάλλαξης της προθρομβίνης FII G20210A στην εμφάνιση της πρώτης μετα/περιεμμηνοπαυσιακής ΦΘΕ.⁶⁹ Έκθεση σε συζευγμένα οιστρογόνα από φορείς μίας μετάλλαξης θρομβοφιλίας οδήγησε σε κίνδυνο για ΦΘΕ 9,1 (95% CI 4,5 - 18,2) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου χωρίς θρομβοφιλία που δεν χρησιμοποιούν HRT. Ενώ έκθεση σε εστεροποιημένα οιστρογόνα από φορείς μιας μετάλλαξης θρομβοφιλίας οδήγησε σε μη σημαντικά αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής με ποσοστό πιθανοτήτων 2,1 (95% CI 0,6 - 6,8).

Σε μία μελέτη από τους Lowe και συν⁷⁰ φάνηκε ότι γυναίκες μεταξύ 45 και 64 ετών, είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ με τη χρήση HRT που σχετιζόταν με αυξημένη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR), χαμηλή αντιθρομβίνη ή υψηλά επίπεδα παράγοντα IX. Η επέκταση αυτής της μελέτης από τους Rosendaal και συν⁷¹ ανέδειξε αύξηση του κινδύνου για ΦΘΕ 15,5 (95% CI 3,1 - 76,7) σε γυναίκες με τον FVLeiden που ελάμβαναν HRT (σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς θρομβοφιλία που δεν χρησιμοποιούν HRT). Μια συστηματική ανασκόπηση αυτών των μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός της HRT και μιας προθρομβωτικής μετάλλαξης δίνει ένα συνδυασμένο ποσοστό πιθανοτήτων για ΦΘΕ 8,0. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη των Herrington και συν⁷² που αναφέρθηκε ήδη φάνηκε ότι ο κίνδυνος για ΦΘΕ σε άτομα με FVLeiden και HRT ήταν 14,1 (95% CI 2,7 - 72,4) σε σύγκριση με εκείνους με ήταν αρνητικοί για FVLeiden, και δεν ελάμβαναν HRT. Η εκτιμώμενη απόλυτη συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ ήταν 15.4/1000 ετησίως σε γυναίκες με FVLeiden και HRT σε σύγκριση με τα 2/1000 ετησίως σε εκείνες χωρίς FVLeiden που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Σε μία άλλη προοπτική μελέτη μελετήθηκαν 236 γυναίκες ασυμπτωματικοί φορείς της μετάλλαξης στον FVLeiden (με μέσο όρο ηλικίας τα 43 έτη) που είχαν ταυτοποιηθεί ως πρώτου βαθμού συγγενείς συμπτωματικών φορέων. Η συχνότητα ΦΘΕ που σχετίζονται με την HRT βρέθηκε να είναι 2,9% (95%CI 0,8%-15,3%) ανά έτος χρήσης HRT. Στη μελέτη των Høibraaten και συν,⁶⁶ 71 ασθενείς με ιστορικό ΦΘΕ τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν συνδυασμό HRT με οιστραδιόλη. Από τα οκτώ άτομα που επανεμφάνισαν περαιτέρω ΦΘΕ, τρία έφεραν

τον FVLeiden και δύο είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης. Αυτό έδωσε ένα σημαντικό σχετικό κίνδυνο υποτροπής της τάξεως του 2.6 (95% CI 1.3 έως 5.4) σε γυναίκες με ιστορικό ΦΘΕ και θρομβοφιλίας.

Σε γυναίκες φορείς θρομβοφιλίας υψηλού κινδύνου (όπως ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C ή της πρωτεΐνης S) που έχει εντοπιστεί μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου, λόγω ενός συμπτωματικού μέλους της οικογένειας, χωρίς να έχουν ατομικό ιστορικό ΦΘΕ, η HRT από του στόματος θα πρέπει να αποφεύγεται.

Για τους φορείς ήπιας θρομβοφιλίας, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να επιβάλουν την πλήρη αποφυγή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αν και, όπως προαναφέρθηκε, η χρήση της οδηγεί σε μια συνολική αύξηση του κινδύνου για ΦΘΕ περίπου οκτώ φορές. Η παρουσία όμως και άλλων παραγόντων κινδύνου για ΦΘΕ όπως (κάπνισμα, παχυσαρκία) θα πρέπει να οδηγήσει στην αποφυγή της χρήσης HRT. Εάν τέλος πρόκειται να χρησιμοποιηθεί HRT, είναι απαραίτητη η ενημέρωση της γυναί-

κας για το δυνητικό κίνδυνο ΦΘΕ καθώς και η πρόταση χρήσης διαδερμικών σκευασμάτων HRT ή εναλλακτικών θεραπειών για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.⁷³

Συνιστάται εξέταση για θρομβοφιλία πριν από τη συνταγογράφηση HRT;

Στη βιβλιογραφία καμία επιστημονική εταιρεία δεν συστήνει την καθολική εξέταση των γυναικών για θρομβοφιλία πριν από τη συνταγογράφηση ή πριν από τη συνένχιση της θεραπείας με HRT, γιατί ο απόλυτος κίνδυνος ΦΘΕ με τη χρήση της είναι σχετικά χαμηλός. Επιπλέον έχει μελετηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του ελέγχου των γυναικών για θρομβοφιλία πριν την έναρξη της HRT και φαίνεται ότι η πιο οικονομικά αποδοτική μέθοδος είναι η επιλεκτική εξέταση γυναικών (θετικό οικογενειακό ιστορικό) πριν από τη συνταγογράφηση από του στόματος HRT.⁷³

Thrombophilia and hormonal therapy (oral contraceptives and hormonal replacement therapy)

by Marianna Politou, Serena Valssami

Transfusion Service and Laboratory Haematology, Areteio University Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: Venous thromboembolism (VTE) represents a serious complication associated with oral contraceptives (OCs) and hormone replacement therapy (HRT) use. The risk of VTE in OCs and HRT users is 2 to 6 fold higher leading to an absolute risk of 1-3 cases/10000women-years and 2,3/1000women-years for OCs and HRT users respectively. Resistance to activated protein C (APC) has been suggested as a plausible biological mechanism of increasing the risk of VTE in OCs users, mainly caused by protein S and TFPI reduction. The OCs containing third generation progestins (desogestrel or gestodene) appear to have a greater risk of VTE than those with levonorgestrel. Combination OCs containing 35 µg or less of ethinyl estradiol and a second generation progestin are associated with a lower risk of VTE and hence should be preferred especially in first time OCs users. The risk of VTEs is higher in the first 6 months to 1 year of OCs use, particularly among first-time users. The risk of VTE is exponentially higher (supradditive effect) in women with hereditary thrombophilia. According to the recommendations of the World Health Organization OCs are contraindicated a) in women with any kind of thrombophilia, b) in women with a previous history of VTE) and c) in those on chronic anticoagulants for VTE. However in women with mild thrombophilia (FVLeiden FIIG20210A carriers) the risk for VTE is higher during pregnancy and postpartum period than during OCs use. Therefore, for women with mild thrombophilia, an adequate contraceptive method is necessary, combining acceptable risk of VTE and effective birth control. Current, guidelines recommend progestin only contraceptives as a safe method of birth control in women with thrombophilia. Routine thrombophilia screening prior to OCs use is not recommended. However selective screening (based on the presence of personal or family history of VTE) and in asymptomatic relatives of carriers of severe thrombophilia (deficiencies of antithrombin, protein C and S or homozygosity for factor V Leiden or the prothrombin mutation G20210A) could be a more cost-effective approach. In terms of HRT use in women carriers of severe thrombophilia (deficiency of antithrombin protein C or protein S) oral HRT is not recommended. There is insufficient evidence to suggest that HRT should be completely avoided in women with other types of thrombophilia although the data show an overall increased risk of about eight times. The presence of other risk factors for VTE should be con-

sidered and the use of transdermal HRT should be an option. Universal screening for thrombophilia in women before administering HRT is not recommended.

Βιβλιογραφία

- Bergendal A, Odland V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88:261-266.
- van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood.* 2011; 118:2055-2061; quiz 2375.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:2297-2300.
- van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med.* 2007; 167:282-289.
- Stubblefield P. Family planning. In: JS B, ed. *Novak's Gynecology.* Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 231-293
- Edgren RA. Oral contraception: a review. *Int J Fertil.* 1991; 36:16-25.
- Brody SA, Turkes A, Goldzieher JW. Pharmacokinetics of three bioequivalent norethindrone/mestranol-50 micrograms and three norethindrone/ethinyl estradiol-35 micrograms OC formulations: are "low-dose" pills really lower? *Contraception.* 1989; 40:269-284.
- Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:201-210.
- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997; 78:1-6.
- Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1965-1976.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med.* 1999; 159:65-70.
- Gerstman BB, Piper JM, Freiman JP, et al. Oral contraceptive oestrogen and progestin potencies and the incidence of deep venous thromboembolism. *Int J Epidemiol.* 1990; 19:931-936.
- Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1991; 133:32-37.
- Stolley PD, Tonascia JA, Tockman MS, Sartwell PE, Rutledge AH, Jacobs MP. Thrombosis with low-estrogen oral contraceptives. *Am J Epidemiol.* 1975; 102:197-208.
- Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception.* 2002; 65:187-196.
- Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. *Lancet.* 1980; 1:1097-1101.
- Helmrich SP, Rosenberg L, Kaufman DW, Strom B, Shapiro S. Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol.* 1987; 69:91-95.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet.* 1995; 346:1593-1596.
- Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. *Br Med J.* 1980; 280:1157-1161.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med.* 2000; 16049-16052.
- Suissa S, Spitzer WO, Rainville B, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod.* 2000; 15:817-821.
- Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, Greene GR, Smith HE. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol.* 1969; 90:365-380.
- Lewis MA, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens: role of bias in observational research. The Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception.* 1996; 54:5-13.
- Heinemann LA, Lewis MA, Assmann A, Gravens L, Guggenmoos-Holzmann I. Could preferential prescribing and referral behaviour of physicians explain the elevated thrombosis risk found to be associated with third generation oral contraceptives? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1996; 5:285-294.
- Heinemann LA, Garbe E, Farmer R, Lewis MA. Venous thromboembolism and oral contraceptive use: a methodo-

- logical study of diagnostic suspicion and referral bias. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000; 5:183-191.
26. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case-control study. *Int J Epidemiol*. 1992; 21:48-52.
 27. Greene GR, Sartwell PE. Oral contraceptive use in patients with thromboembolism following surgery, trauma, or infection. *Am J Public Health*. 1972; 62:680-685.
 28. Maguire MG, Tonascia J, Sartwell PE, Stolley PD, Tockman MS. Increased risk of thrombosis due to oral contraceptives: a further report. *Am J Epidemiol*. 1979; 110:188-195.
 29. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Oral contraceptives, smoking, and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol*. 1978; 108:480-485.
 30. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives: Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception*. 1998; 57:315-324.
 31. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet*. 1999; 354:1610-1611.
 32. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet*. 1999; 354:1610.
 33. Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994; 344:1453-1457.
 34. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998; 338:1793-1797.
 35. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:700-703.
 36. Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, et al. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1998; 79:28-31.
 37. Bennet L, Odeberg H. Resistance to activated protein C, highly prevalent amongst users of oral contraceptives with venous thromboembolism. *J Intern Med*. 1998; 244:27-32.
 38. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on Natural Inhibitors. *Thromb Haemost*. 1994; 71:548-552.
 39. Santamaria A, Mateo J, Oliver A, et al. Risk of thrombosis associated with oral contraceptives of women from 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Haematologica*. 2001; 86:965-971.
 40. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use (ed 4^a ed). Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2009.
 41. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green top guideline n° 40. 2010.
 42. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012; 344:e2990.
 43. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010; 15:S19-31.
 44. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004; 70:437-441.
 45. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res*. 2010; 126:373-378.
 46. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 339:b2890.
 47. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011; 343:d6423.
 48. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *British Journal of Haematology*. 2005; 131:80-90.
 49. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:150-155.
 50. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *The Lancet*. 2002; 360:942-944.
 51. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone Therapy To Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 117:1016-1037.
 52. 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; 290:15-19.
 53. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *The Lancet*. 1996; 348:977-980.
 54. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000; 132:689-696.
 55. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *The Lancet*. 1996; 348:983-987.

56. Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ*. 1997; 314:796.
57. Høibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone Replacement Therapy with Estradiol and Risk of Venous Thromboembolism A Population-based Case-control Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999; 82:1218-1221.
58. 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; 288:58-64.
59. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *The Lancet*. 1996; 348:981-983.
60. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol*. 1979; 54:74-79.
61. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women: Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA*. 1979; 242:1150-1154.
62. Quinn DA, Thompson B, Terrin ML, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA*. 1992; 268:1689-1696.
63. Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *The Lancet*. 2003; 36:428-432.
64. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-333.
65. Grady D. Postmenopausal Hormones — Therapy for Symptoms Only. *N Engl J Med*. 2003; 348:1835-1837.
66. Høibraaten E, Qvigstad 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). *Thrombosis and Haemostasis*. 2000; 84:961-967.
67. Fitzpatrick LA. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: new therapies for the postmenopausal women. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74:601-607.
68. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic Mutations, Hormone Therapy, and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration. *Circulation*. 2005; 112:3495-3500.
69. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Conjugated Equine Estrogen, Esterified Estrogen, Prothrombotic Variants, and the Risk of Venous Thrombosis in Postmenopausal Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006; 26:2807-2812.
70. Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost*. 2000; 83:530-535.
71. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2002; 116:851-854.
72. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:1012-1017.
73. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous Thromboembolism and Hormone Replacement Therapy, Green-top Guideline No. 19. 2011.