

MENOPAUSA e HRT: il razionale di scegliere la via transdermica o quella orale

Cannoletta M, Ferrari S, Cazzato L, Palma F, Volpe A, Cagnacci A.

DIPARTIMENTO INTEGRATO MATERNO-INFANTILE, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI MODENA

INTRODUZIONE

Gli estrogeni, prodotti fisiologicamente nel corso della vita fertile, agendo a vari livelli, regolano una varietà di fattori sistemici e circolatori ed esercitano un'evidente attività di protezione nei confronti dell'apparato cardiovascolare e osseo [1].

L'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva (TOS) mira a reintegrare gli ormoni, eliminando gli eventuali disturbi soggettivi insorti e contrastando le conseguenze dell'ipoestrogenismo a livello dei vari tessuti, organi ed apparati. La TOS pertanto si basa essenzialmente sulla somministrazione di preparati estrogenici, associati a progestinici, quest'ultimi aggiunti quasi con il solo scopo di prevenire l'iperplasia ed il tumore endometriale. Negli anni '60, negli Stati Uniti, la TOS è stata effettuata principalmente con preparati orali, contenenti molecole estrogeniche quali gli estrogeni coniugati equini (CEE), mentre in Nord-Europa venivano utilizzate altre molecole estrogeniche quali l'estradiolo valerato o l'estradiolo micronizzato [2]. Successivamente, sono comparse vie di somministrazione non orale quali i cerotti cutanei, cui si sono aggiunti nella seconda metà degli anni '90 i gel cutanei [2].

Tra le molecole progestiniche, sono sempre state disponibili, oltre al medrossiprogesterone acetato (MAP), il prodotto di gran lunga più usato negli Stati Uniti, altri progestinici di derivazione da molecole androgeniche (norgestrel; noretisterone) impiegati ampiamente nel Nord-Europa, e anche preparati con struttura ed azione assai simile al progesterone naturale, come il didrogesterone impiegato soprattutto nell'Europa centrale e meridionale. A partire dalla seconda metà degli anni '90 si sono resi disponibili in Italia altri progestinici di sintesi quali il nomegestrolo acetato, il progesterone naturale micronizzato, il ciproterone acetato e il drospirenone. Solo alcuni progestinici quali il noretisterone acetato ed il levonorgestrel sono stati utilizzati nella somministrazione transdermica.

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

Via Orale

I CEE sono costituiti da una miscela di composti ad azione estrogenica ottenuti, mediante tecnica estrattiva, dall'urina della giumenta gravida. Sono composti da esteri solfati dell'estrone (50-60%), equilina (02-30%), 17 α -diidroequilina (0,5-4%), 17 α -estradiolo (2,5%), 17 β -estradiolo in dosi modeste. [3].

Dopo la somministrazione orale sono rapidamente assorbiti dalla mucosa intestinale, in parte come forma solfata ed in parte come forma idrolizzata, quest'ultima prontamente riconiugata dalla mucosa stessa o dall'intestino. In circolo si crea un equilibrio dinamico tra forme di estrone coniugate all'albumina e non, dove le prime svolgono un ruolo di riserva inerte [3] fino a che non vengono convertite in estradiolo. In questa maniera l'azione metabolica dell'ormone è più duratura anche dopo la sospensione della terapia.

L'Estradiolo Valerato è la forma esterificata del 17 β -estradiolo, che dopo la somministrazione orale viene rapidamente idrolizzata ad estradiolo a livello della mucosa intestinale. Quest'ultima viene metabolizzata a livello epatico in estrone ed estrone solfato [4]. Le massime concentrazioni di estradiolo vengono raggiunte dopo 30-60 minuti dall'assunzione, ma questo rappresenta solo il 3-5 % della dose somministrata. Vengono invece raggiunti alti livelli di estrone ed estrone solfato (10-50 volte superiori a quelli dell'estradiolo) che fungono da riserva e che vengono lentamente trasformati in forma attiva [3]. Con la somministrazione di 2mg si ottengono livelli circolanti variabili dai 24 ai 140 pg di estradiolo.

L'Estradiolo Micronizzato è una formulazione chimica nella quale le molecole sono ridotte in particelle microscopiche che vengono rapidamente assorbite. Anche in questo caso prevalgono i livelli circolanti di estrone ed estrone solfato (3-6 volte superiori all'estradiolo). Con la somministrazione di 2 mg/die si raggiungono 65-110 pg di estradiolo circolante.

L'Estradiolo è un metabolita dell'estradiolo con blanda attività biologica per la sua rapida metabolizzazione e per il suo legame labile con il recettore. Dopo somministrazione circola per lo più in forma coniugata. È utilizzato prevalentemente per via vaginale. Quando somministrato per via orale la dose standard è di 1-2 mg/die.

Via Transdermica:

Questa via sfrutta la capacità della cute, per lo più dello strato corneo, di assorbire l'estradiolo ed eventualmente il progestinico, e di fungere da serbatoio.

Attraverso questa via si evita l'effetto del primo passaggio epatico che evitando il massivo metabolismo dell'estradiolo durante la fase di assorbimento dal tubo gastroenterico ne aumenta la biodisponibilità favorendo la somministrazione di dosaggi

gi nettamente inferiori, e favorendo un rapporto estradiolo/estrono simile a quello presente nell'età fertile con prevalenza dell'ormone in forma attiva. I livelli circolanti ormonali sono inoltre più stabili e, nella fase di assorbimento, presentano una minore variabilità inter- ed intra-individuale.

La forma più comunemente usata è il cerotto che può esistere in due tipologie: a matrice o a serbatoio. Nella forma a serbatoio l'estradiolo ed eventualmente il progestinico è disciolto in una sostanza idroalcolica ed il suo rilascio avviene attraverso una membrana porosa che ne permette il passaggio nella cute. Il quantitativo di ormone rilasciato è proporzionale alla superficie di contatto del cerotto con la cute. Il cerotto a matrice rappresenta una evoluzione del primo. In questo caso l'ormone è disciolto nella matrice del cerotto e questo consente un cerotto più sottile e meno evidente.

L'estrogeno rilasciato dai cerotti è l'estradiolo. I dosaggi utilizzati sono normalmente nell'ordine dei micro- anziché dei milli-grammi. Esistono cerotti che rilasciano 14-25-50-75-100 mcg di 17β-estradiolo/die. La somministrazione può essere mono- o bi-settimanale [3].

Esistono anche i gel cutanei, dove l'estradiolo è in forma idroalcolica. Il principio dell'assorbimento è lo stesso, ed i dosaggi variano da 1 a 2.5 mg/die. Queste formulazioni hanno tuttavia trovato una scarsa accettazione e diffusione.

Anche vie di somministrazione parenterale, quali la via nasale, hanno trovato una scarsa diffusione e per la scarsità di dati clinici a loro carico, non saranno trattate nei successivi capitoli.

EFFETTI PREVENTIVI E TERAPEUTICI

Sintomi Climaterici

Risalgono a circa vent'anni fa i primi articoli che descrivono il buon controllo dei disturbi vasomotori ad opera della TOS transdermica, a basso dosaggio [5]. Per quello che riguarda Tutti gli studi osservazionali e trias clinici randomizzati hanno documentato un miglioramento dei sintomi climaterici (vampate di calore, sudorazioni notturne, disturbi dell'umore, disturbi urogenitali, calo della memoria) al ripristino di adeguati livelli circolanti di estradiolo. Inoltre non sono state descritte differenze significative nell'efficacia terapeutica tra TOS effettuata per via orale o transdermica [6, 7].

Anche per quello che riguarda la sfera dei disturbi sessuali sia TOS transdermica che orale sortiscono effetti positivi e sovrapponibili [8]. Stesso discorso si può fare per i disturbi dell'umore, in particolar modo per la depressione [9, 10], e per la qualità di vita in genere [11].

Osteoporosi

La menopausa si associa ad una diminuzione della mineralizzazione ossea che nel 25-30 % delle donne è causa di osteopenia od osteoporosi. Gli estrogeni intervengono sul rimodellamento del tessuto osseo attraverso l'attivazione degli osteoblasti e l'inibizione degli osteoclasti. Ristabilire livelli fisiologici circolanti di estradiolo (50-150 pg/ml) ha un effetto profilattico nei confronti dell'osteoporosi postmenopausale. Ed a questo proposito, già alla fine degli anni ottanta Adams et al. [12], e successivamente Cagnacci et al. [5], hanno descritto effetti positivi della TOS transdermica sulla protezione del tessuto osseo. L'effetto simile TOS transdermica a quella orale è dimo-

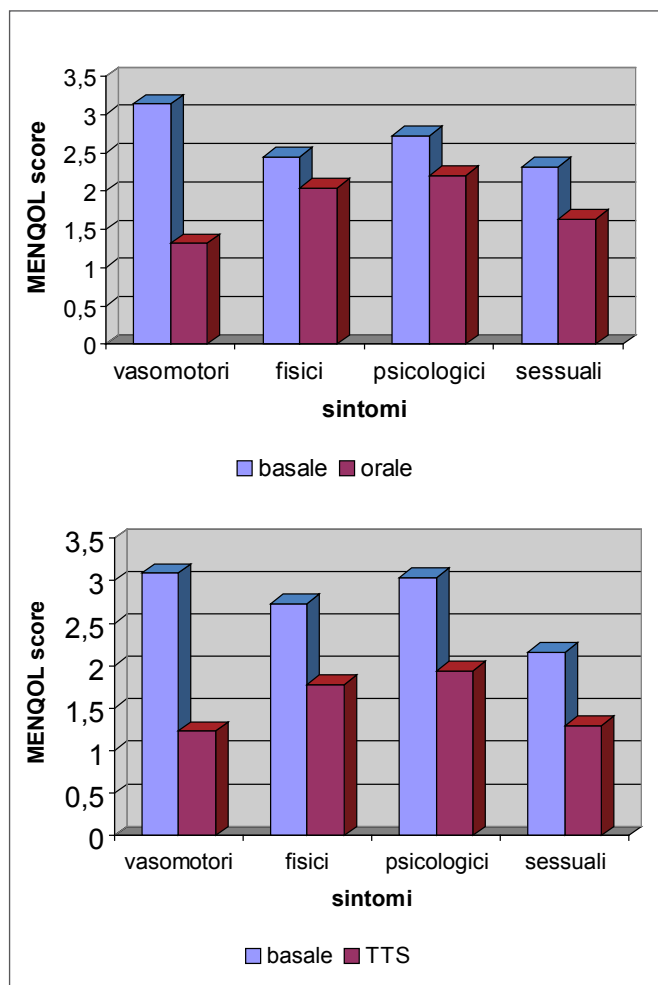


Figura 1. Effetto della TOS (in alto) e transdermica (in basso) sulla qualità della vita, misurata con Menopause Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) (modificata da ref.11).

strata da studi successivi [13].

In uno studio randomizzato sull'utilizzo per tre anni di TOS transdermica verso orale, si dimostra come i due tipi di terapia siano sovrapponibili per quello che riguarda l'efficacia sulla protezione dell'osso e miglioramento dell'indice di massa ossea [14]

Inoltre è stato dimostrato che l'effetto protettivo sull'osso, con aumento della densità minerale ossea, e decremento dei markers di turnover osseo, si ottiene anche con dosaggi estremamente bassi, 0,014 mg/die di estradiolo per la via transdermica [15] e 0,5 mg/die di 17 beta estradiolo per la via orale [16].

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE.

Lipidi

Durante la menopausa, sia chirurgica che fisiologica, si può assistere ad un peggioramento dell'assetto lipidico associato con una maggior incidenza di patologia cardiovascolare.

Gli estrogeni somministrati oralmente hanno un maggiore impatto sul metabolismo lipidico rispetto alla terapia transdermica a causa dell'effetto del primo passaggio epatico.

Già nel 1986 De Lignieres [7] descriveva un diverso effetto sul metabolismo lipidico degli estrogeni in base alla via di somministrazione, con effetto praticamente neutro della via transder-

mica rispetto a quello ottenuto per via orale, confermata anche da altri studi [5].

Gli estrogeni orali intervengono sul metabolismo delle particelle di colesterolo aumentando i livelli di lipoproteina lipasi che, a sua volta, incrementa il catabolismo dei trigliceridi a HDL 2 e diminuisce la lipasi epatica con accumulo di HDL2 [16, 17]. L'accumulo delle HDL2 sature con elevazione dei livelli di HDL non necessariamente si riflette in un effetto protettivo, non essendoci prova che questo innalzamento si associ ad un effettivo incremento del "reverse cholesterol transport" dai vasi al fegato. Inoltre durante TOS orale si assiste ad un incremento dei livelli circolanti di trigliceridi, conseguenza dell'aumento delle "small dense particles LDL", che per la sua attività pro-aterogena, potrebbe attenuare gli effetti protettivi della TOS. Zegura nel 2006, confrontando le due vie di somministrazione, descriveva un decremento dei livelli sierici di LDL, e aumento dei livelli di HDL dopo l'assunzione di estrogeno per via orale, mentre con il transdermico c'era un aumento di HDL e decremento di trigliceridi, in assenza di modificazioni dei livelli di LDL [17].

La lipoproteina(a) è un fattore di rischio indipendente per patologia cardiovascolare. La componente ApoB100 è responsabile dell'attività aterogena, mentre la componente Apo(a) ha proprietà trombotiche. I livelli sierici di questa proteina aumentano in menopausa. Emerge, da una grossa review pubblicata nel 2008, ma che raccoglie studi dal 1980 al 2006, come la via di somministrazione orale determini un decremento di queste proteine, mentre la via transdermica ha un ruolo prevalentemente neutro [18].

Glucidi

Nelle donne in postmenopausa si assiste a un progressivo aumento dell'insulino-resistenza dovuto a diversi fattori tra cui età, aumento del grasso corporeo con sua disposizione di tipo androide, diminuzione dell'attività fisica, decremento dei livelli circolanti di estrogeni [19, 20]. Gli studi sull'effetto degli estrogeni sul metabolismo glucidico sono concordi nel mostrare un effetto positivo, attraverso vari meccanismi. Si ipotizza che gli estrogeni agiscano aumentando direttamente i livelli circolan-

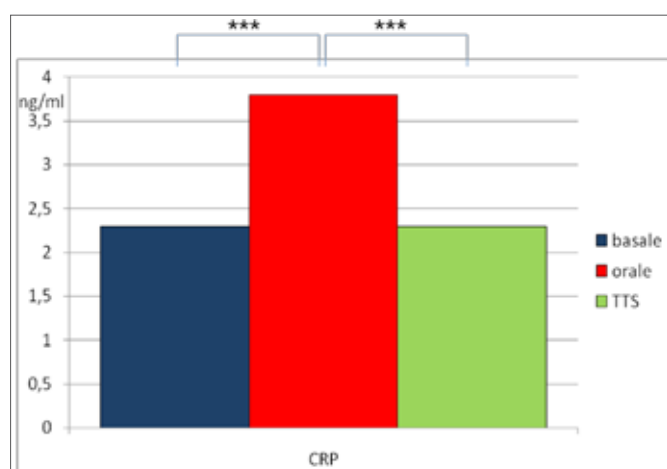


Figura 2 Modificazione della proteina C reattiva in rapporto alla via di somministrazione della TOS (modificata da ref.33).

ti di insulina agendo sui propri recettori a livello pancreatico [21], diminuiscano la produzione epatica di glucosio [22], e diminuiscano la resistenza periferica all'insulina [23].

Esistono studi che descrivono un significativo decremento del rischio di sviluppare diabete in donne che assumono terapia ormonale, sia transdermica [24] che orale [25].

Cagnacci et al., nel 1992, descrivevano un effetto positivo della terapia estrogenica sia orale che transdermica sul metabolismo dei carboidrati. Dallo studio emergeva un miglioramento dei livelli di glicemia a digiuno in donne che assumevano terapia, sia orale che transdermica, con un miglioramento della clearance epatica dell'insulina durante carico orale di glucosio, e di conseguenza del metabolismo dei carboidrati in donne sottoposte a terapia transdermica [26]. Il dato è stato confermato successivamente da altri studi [27,28]. Anche la sensibilità insulinica sembra essere migliorata dalla terapia estrogenica sia orale che transdermica [29].

Coagulazione

Le modificazioni dei fattori della coagulazione in seguito alla somministrazione di estrogeni per via orale, è il risultato del primo passaggio epatico. È descritto un leggero aumento dell'ipercoagulabilità nelle pazienti che assumono TOS per via orale [30], per un aumento dei livelli circolanti di fattori pro-trombotici, che non viene riscontrato con la somministrazione transdermica [31] (Figura 2).

Sia TOS orale che transdermica determinano un aumento della resistenza alla proteina C attivata, importante fattore prognostico negativo per TVP, ma per la prima l'effetto è in significativamente maggiore [18]. La mancanza di proteine antitrombotiche, come proteina C, proteina S, antitrombina possono determinare un maggior rischio di sviluppare TVP. La somministrazione di terapia transdermica non incide, o lo fa in maniera non significativa su tali proteine, mentre la terapia orale può determinare una diminuzione dei livelli circolanti [18].

Fattori Infiammatori

I fattori d'infiammazione intervengono in maniera determinante nell'instaurarsi e procedere dei vari stadi di formazione della placca aterosclerotica. Tra i markers d'infiammazione sistemica, la proteina C reattiva (PCR) è considerata il maggior predittore indipendente di infarto del miocardio e di mortalità cardiovascolare in donne apparentemente sane. È stato dimostrato come la TOS orale, aumenti in maniera significativa i livelli circolanti di PCR [17, 32].

La TOS transdermica determina invece un effetto neutro o di lieve decremento dei livelli di PCR di interleuchina 6, di molecole di adesione intracellulari (ICAM-1) e di molecole di adesione vascolare (VCAM-1), selectina P e selectina E [33]. Tra i vari fattori che contribuiscono alla destabilizzazione della placca aterosclerotica troviamo le collagenasi, come le metalloproteinasi. La metalloproteinasi 9 è una proteina che ha la capacità di degradare la matrice extracellulare delle arterie. Gli estrogeni aumentandone la produzione avrebbero un ruolo protettivo nelle fasi iniziali della progressione dell'arteriosclerosi, dove il suo incremento interviene nel rimodellamento delle arterie favorendo la conservazione del lume vascolare. L'aumento estrogeno-indotto della metalloproteinasi 9 ha invece

un effetto negativo nelle fasi finali della formazione della placca aterosclerotica, che viene destabilizzata dall'enzima. Una placca destabilizzata si rompe più facilmente e favorendo l'ostruzione vascolare può indurre con la comparsa di importanti eventi vascolari. I livelli delle metalloproteinasi sono aumentati dagli estrogeni orali, ma non da quelli somministrati per via transdermica [34].

Omocisteina

Livelli elevati di omocisteina sono considerati importanti fattori di rischio negativo per lo sviluppo di patologia cardiovascolare e tromboembolica. La TOS somministrata sia per via orale che per via transdermica interviene in maniera positiva sui livelli di omocisteina, provocandone la diminuzione dei livelli circolanti [35].

Funzione Endoteliale

L'endotelio è un vero e proprio apparato neuroendocrino, con un importante ruolo nella prevenzione della patologia cardiovascolare.

Tra i vari fattori di protezione cardiovascolare i livelli serici di ossido nitrico (NO) giocano un ruolo importante per il loro effetto sulla vasodilatazione, sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica, sulla crescita delle cellule muscolari lisce. Sono numerosi i lavori che descrivono un rapporto diretto tra i livelli di NOx e i livelli circolanti di 17 β -estradiolo.

Non tutti sono concordi nel descrivere l'effetto degli estrogeni sulla produzione di ossido nitrico. Cicinelli ed Ignarro descrivono come la TOS somministrata per via transdermica comporti un aumento rapido dei livelli circolanti di NOx, che si mantiene nel lungo termine (dato verificato con uno studio caso controllo in cross over)[36]. Altri autori, invece non riscontrano questo effetto positivo della TOS transdermica sulla produzione di ossido nitrico [37]; altri ancora descrivono un effetto positivo sia con la TOS transdermica che orale [38] (Fig. 3).

Maffei et al. in un lavoro condotto in cross over in donne non fumatrici, riporta un miglioramento della ratio tra fattori vasodilatatori (ossido nitrico e prostaciclina) e vasocostrittori (endotelina1) in seguito all'assunzione di TOS per via orale rispetto alla via transdermica [39].

È descritto un aumento dei livelli di endotelina nelle donne in postmenopausa rispetto alle donne in premenopausa. Nelle

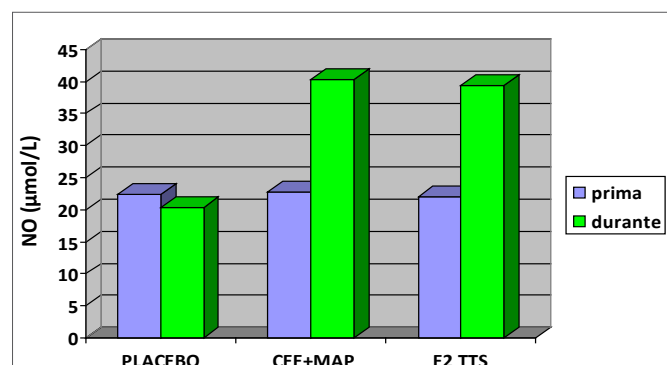


Figura 3 Effetto stimolatorio della TOS orale e transdermica sulla produzione di ossido nitrico (modificato da ref. 38).

donne ipertese questo incremento dei livelli circolanti di endotelina è ancora più marcato e dopo solo un mese di assunzione di TOS sia orale che transdermica, alcuni autori riportano un significativo decremento dei suoi livelli circolanti [40]. Anche in questo caso non tutti i dati sono concordi nel descrivere un'azione positiva della TOS transdermica sulla produzione di endotelina [37].

La somministrazione di estrogeni, sia per via orale che transdermica, sembra migliorare la vasodilatazione periferica correggendo situazioni di aumentato stress ossidativo [41, 42]. La TOS orale sembra aumentare la vasodilatazione endotelio dipendente [43]. Anche la TOS transdermica per alcuni autori esercita questo effetto [41,43,44], mentre altri autori sono stati incapaci di dimostrare il potenziamento della vasodilatazione endotelio-dipendente durante TOS transdermica [45,46].

Pressione Arteriosa

Dopo la menopausa si assiste ad un graduale incremento della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Alla fine degli anni novanta è stato descritto un importante effetto positivo degli estrogeni transdermici sulla pressione arteriosa di donne normotese in postmenopausa, non solo per quello che riguarda il decremento dei suoi valori, ma soprattutto perché l'effetto era maggiormente marcato la notte [47], con un ripristino di un corretto ritmo circadiano, un effetto sicuramente protettivo sul sistema cardiovascolare [48]. Dato simile era descritto da Mercurio et al. nel 1998 in donne ipertese [49].

I dati sulla TOS orale invece sono discordanti, perché da una parte esistono lavori che descrivono un miglioramento della pressione arteriosa sia con la somministrazione orale che transdermica dell'estrogeno [50], mentre altri autori non descrivono modificazioni in seguito alla terapia, incolpando la TOS orale di attivare il sistema renina angiotensina [47]. Gli estrogeni stimolando l'angiotensina I converting enzyme, favoriscono la formazione dell'angiotensina II con conseguente peggioramento del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare [51]. La somministrazione di TOS per via transdermica non determina tale effetto.

EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

Calcoli della Colecisti

Le patologie della colecisti sono molto comuni nelle donne in post-menopausa e l'uso della TOS sembra incrementarne il rischio. Le attuali evidenze, supportate dai risultati di alcuni trial clinici randomizzati e di studi osservazionali, dimostrano un aumento del rischio di malattie della colecisti (colelitiasi, colecistite, colecistectomia) nelle donne in età postmenopausale che fanno uso di TOS.

Il " Million Women Study" ha valutato la relazione tra la modalità di somministrazione, il tipo di TOS e l'incidenza di colecistopatie in un'ampia corte di donne in postmenopausa nel Regno Unito [52].

Il rischio di colecistopatie è risultato sostanzialmente inferiore nelle donne trattate con TOS transdermica, rispetto a quelle trattate con TOS orale. In questo secondo gruppo di donne, i CEE erano responsabili di un rischio lievemente aumentato rispetto all'estradiolo. Il rischio era inoltre maggiore in donne trattate con alte dosi di estrogeni.

Tumore Mammario

Gli studi, sia osservazionali che randomizzati, sono concordi nel sostenere che esista un rischio aumentato di sviluppare neoplasia mammaria dopo almeno tre anni di utilizzo di TOS, e che questo rischio sia maggiore per le donne che assumono TOS in formulazione estroprogestinica. Il rischio aumenta di pari passo con il tempo di assunzione, e diminuisce negli anni dopo la sospensione della TOS, fino a tornare uguale a quello delle donne che non trattate.

Ci si è chiesti se la diversa via di somministrazione possa influire sullo sviluppo e sulla evoluzione della malattia tumorale. Dagli studi osservazionali, quali è stato il Million Women study, non emergono differenze significative tra la via di somministrazione della TOS e l'incidenza del tumore mammario. In uno studio di coorte italiano tuttavia è stato trovato un rischio aumentato nelle donne che assumono TOS per via orale rispetto a quella che assumono TOS per via transdermica [53]. Infatti in paragone a donne che hanno assunto TOS per meno di 6 mesi quelle che hanno effettuato TOS per più di 2 anni, avevano un rischio relativo di sviluppare malattia di 2,14 (CI 1,34-3,21) se effettuavano TOS per via orale, e di 1,27 (CI 1,07-1,51) se effettuavano TOS per via transdermica [53]. Il salto del primo passaggio epatico e la conseguente mancata stimolazione di alcune proteine epatiche, quali i fattori di crescita, così come i bassi e costanti livelli di estradiolo in circolo, potevano essere i determinanti di questo effetto neutro sulla mammella [53]. Stesso dato è stato ottenuto nello studio dei medici generici inglesi in cui l'incremento di rischio relativo di tumore mammario associato all'uso di TOS orale non è presente con l'uso di TOS transdermica od orale non associata al progestinico [54]

Una grossa valutazione multicentrica che raccoglie dati da 10 nazioni, non conferma tuttavia effetti diversi sul rischio del tumore alla mammella tra TOS orale e TOS transdermica, tra tipo di estrogeno usato, tra tipo di progestinico utilizzato, mentre evidenzia un maggiore rischio per chi usi regimi combinati continui anziché regimi combinati sequenziali [55].

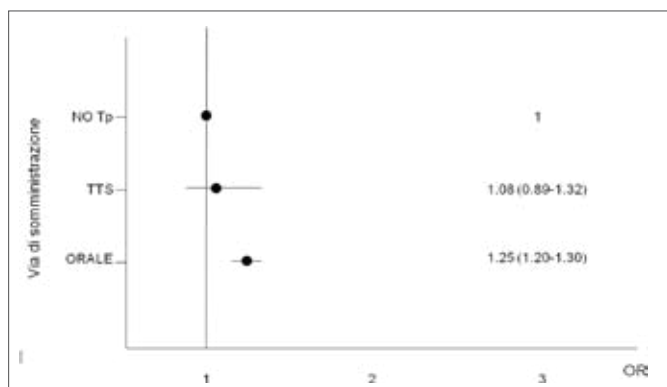


Figura 4 Rischio relativo di sviluppare tumore mammario in donne che utilizzano TOS transdermica, e TOS orale (modificata da ref. 54).

Tumore Endometriale e Ovarico

Da uno studio randomizzato condotto su oltre seicento donne per valutare l'incidenza di iperplasia o neoplasia endometriale in donne che assumano TOS orale o transdermica, emerge come la somministrazione di 25 µg di estradiolo associata a 125

µg di noretisterone acetato, così come 1 mg di estradiolo orale associato a 0,5 mg di noretisterone acetato, provveda ad un'adeguata protezione dell'endometrio da eventuali iperplasie [56].

L'uso di TOS sembra essere associato ad un incremento di circa il 30% del rischio di sviluppare carcinoma ovarico, e tale rischio sembra essere maggiore nelle donne che assumono solo estrogeni rispetto alle donne che assumono l'associazione estroprogestinica [57, 58], anche se il Million Women Study non è concorde su quest'ultimo dato [59]. Un recente studio Danese, che ha seguito pazienti in postmenopausa per circa 8 anni, ha confermato che donne che assumono TOS orale solo estrogenica, o estroprogestinica, hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasia epiteliale ovarica, che non sembra invece essere presente nelle donne che assumono solo estrogeni per via transdermica [60].

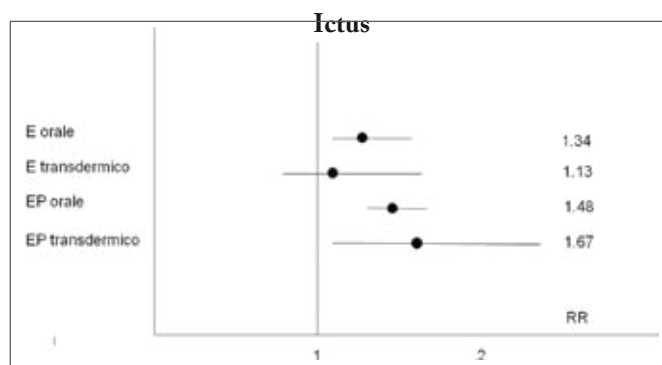


Figura 5 Effetto della terapia ormonale sul rischio di carcinoma ovarico (modificato da ref. 60).

Evidenze ottenute da studi randomizzati indicano come la TOS si associ ad un incremento del 30% del rischio di ictus, senza differenze tra terapia estrogenica ed estroprogestinica [61]. Una meta-analisi del 2002 conferma un significativo aumento del rischio di ictus ischemico e non emorragico in donne utilizzatrici di TOS [62], anche se non tutti gli studi osservazionali sono concordi. Esistono due grossi studi osservazionali che descrivono un aumentato rischio di ictus in donne che assumono TOS orale piuttosto che transdermica [63,64]. Esistono pochi studi caso-controllo che confrontano gli effetti della TOS transdermica ed orale, e tra questi Sare et al. [61] non descrive differenze tra i due gruppi. Recentemente è stato pubblicato uno studio caso controllo, su un ampio numero di pazienti che descrive, come bassi dosaggi di TOS transdermica, con o senza l'utilizzo di progesterone, non induca aumento del rischio di sviluppare ictus, mentre alte dosi di TOS transdermica o TOS orale possano aumentare il rischio del 25-88% [65].

Tromboembolismo

Il tromboembolismo venoso è un evento abbastanza raro prima della menopausa. L'incidenza aumenta in maniera lineare con l'età fino a raggiungere 1 evento per 1000 donne in postmenopausa.

Sono numerosi gli studi osservazionali e randomizzati che descrivono un aumentato di rischio tromboembolico legato all'assunzione di TOS in postmenopausa. Dagli anni novanta,

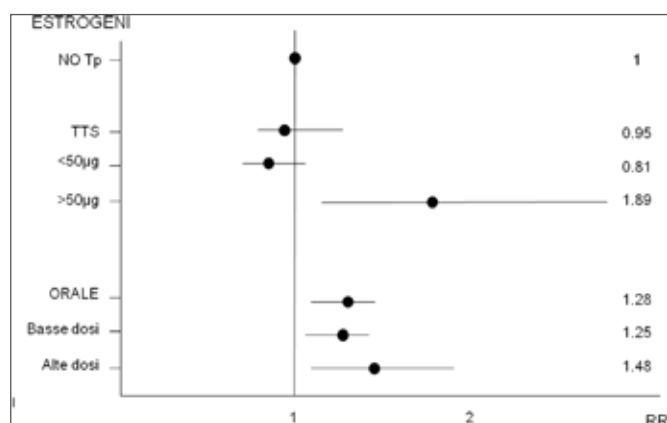


Figura 6. Rischio relativo di ictus con TOS per via transdermica od orale a baso ed alto dosaggio (modificata da ref. 65).

studi osservazionali e successivamente trias randomizzati sono abbastanza concordi nel sostenere che esista un rischio aumentato di 2-3 volte di sviluppare patologia tromboembolica in pazienti che assumono TOS. Il rischio risulta essere maggiore nel primo anno di terapia rispetto agli anni successivi [61, 62, 66]. Molti autori hanno pensato che la via transdermica fosse più sicura nei confronti del rischio di patologia tromboembolica, considerando l'effetto del primo passaggio epatico come fattore protrombotico molto importante [67].

Dalla Francia viene l'ampio studio multicentrico caso-controllo chiamato ESTHER (estrogen and thromboembolism risk study) condotto tra il 1999 ed il 2005. I primi risultati sono stati pubblicati nel 2003 [68] ed ampliati e approfonditi in pubblicazioni successive [68-71]. Da tale studio emerge come in seguito alla TOS orale si abbia un rischio di 4 volte maggiore di sviluppare tromboembolia rispetto alla via transdermica e che questo rischio risulti aumentato in associazione all'obesità [68]. Inoltre emerge anche che la TOS transdermica non risulta influenzata da eventuali fattori trombofilici come la mutazione del fattore V di Leiden o le mutazioni della protrombina. Recenti review enfatizzano la diversa azione delle due vie di somministrazione della TOS [72-74]. La differente azione è supportata da dati biochimici: la via orale incide sulle variabili emostatiche come la protrombina e la proteina C attivata, su cui la via transdermica sembra avere un effetto neutro [75].

In donne con un precedente tromboembolismo venoso, la TOS è considerata controindicata. Sempre dalla Francia giunge uno studio di coorte, denominato MEVE (Menopause, Estrogen and Venous Events) che valuta direttamente l'effetto della TOS e della sua via di somministrazione, su donne che abbiano già avuto un evento trombo embolico accertato [76]. Da tale analisi condotta su 1023 donne tra i 45 e 70 anni, emerge che la ricorrenza tromboembolica è fortemente indotta dalla TOS orale, (hazard ratio 6.4 (CI 1.5-27.3)), ma non da quella transdermica (hazard ratio 1.0 (CI 0.4-2.4)), con una significativa differenza tra le due vie di somministrazione.

Inoltre dallo studio ESTHER emergono anche dati riguardanti l'azione dei progestinici [77]. È stata evidenziata un'assenza di rischio con impiego del progesterone naturale o dei progestinici strutturalmente vicini al progesterone o derivati dal 19-nortestosterone [68]. Invece, l'impiego di progestinici derivati dal 19-norprogesterone aumenta di quattro volte il

rischio, probabilmente per la troppo potente azione biologica che potrebbe favorire una stasi venosa [68] o determinare altre azioni dirette a livello della parete venosa [75]; è anche da considerare che alcuni di questi progestinici hanno, similmente al MAP, azioni di tipo glucocorticoidi, e potenzialmente aumentano la sensibilità alla trombina [75].

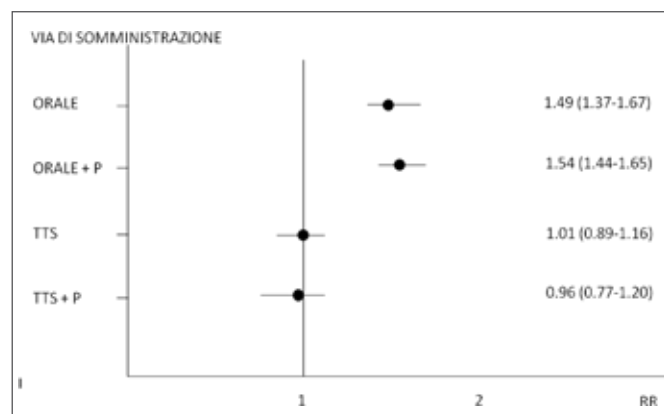


Figura 7. Rischio relativo di sviluppare tromboembolia durante utilizzazione di TOS estrogenica o estrogenoprogestinica somministrata per via orale o transdermica (modificata da ref. 77).

Eventi coronarici

Come ricordato, numerosi studi osservazionali pubblicati negli anni '80 e '90 hanno evidenziato un aumento del rischio di sviluppare patologia coronarica legato all'insorgenza della menopausa e una riduzione di tale rischio nelle donne trattate con TOS. Ciò aveva portato alla raccomandazione, emessa da varie istituzioni scientifiche intorno alla metà degli anni '90, per l'impiego della TOS come prevenzione primaria del rischio cardiovascolare.

La maggior parte dei trials randomizzati controllati, volti a definire la capacità di prevenzione della TOS, sono stati condotti utilizzando CEE e CEE + MAP, e hanno, nell'insieme, fornito risultati insoddisfacenti. Sia l'incidenza sia la mortalità da infarto non sono risultate sostanzialmente modificate, anche se una tendenza alla diminuzione è evidenziabile nelle donne trattate precocemente con i soli estrogeni orali [61]. Ugualmente importante potrebbe essere la scelta del progestinico, visto che il tipo e il dosaggio del progestinico impiegato nei trials randomizzati incrementa evidentemente il rischio coagulativo, contrariamente ad altri progestinici di sintesi e al progesterone. Tuttavia dati clinici o epidemiologici a conferma della loro sicurezza riguardo gli eventi coronarici sono attualmente mancanti.

In generale, l'effetto TOS sul rischio di sviluppare patologia cardiovascolare, è ambiguo, e non esistono evidenze di un effetto diverso dipendente dalla via di somministrazione [52].

CONCLUSIONI

La diversa via di somministrazione degli estrogeni nella TOS induce una diversa farmacocinetica ormonale, ed un diverso effetto endocrino-metabolico. La via transdermica si associa a livelli di estradiolo più bassi, più costanti ed in rapporto più favorevole con i metaboliti meno attivi, qua-

li l'estrone. Il salto del primo filtro epatico permette di ridurre le dosi degli estrogeni, quindi di ridurre l'induzione enzimatica a livello del fegato. Questo si associa ad una serie di vantaggi metabolici, quali una riduzione della sintesi dei fattori di crescita epatici, dell'attivazione dei fattori di coagulazione, degli indici di infiammazione, e del sistema renina-angiotensina che sembrano trasformarsi in una serie di vantaggi clinici. Studi clinici indicano infatti che la TOS per via transdermica, men-

tre risulta ugualmente efficace dal punto di vista clinico rispetto a quella orale, non si associa ad un aumento della patologia tromboembolica e di ictus, ed ha probabilmente un minore impatto nell'indurre un incremento di rischio neoplastico a carico dell'ovaio e forse anche della mammella. Similmente, un effetto più gentile a livello arterioso, può rappresentare un vantaggio anche sulla patologia coronarica, benché per questo dato non esistano al momento dati in grado di confermarlo.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Modena MG. Il cuore delle donne. Documento a cura del Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2007;8:3-27
2. Campagnoli C, Lesca L, Cantamessa C, Peris C. Long-term hormone replacement treatment in menopause: new choices, old apprehensions, recent findings. *Maturitas* 1993;18:21-46
3. Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:255-63.
4. Wellington K, Perry CM. Estradiol valerate/dienogest. *Drugs*. 2002;62:491-504
5. Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Paoletti AM, Gambacciani M, Spinetti A, Fioretti P. Neuroendocrine and clinical effects of transdermal 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Maturitas*. 1991;13:283-96.
6. Jewelewicz R. New developments in topical estrogen therapy. *Fertil Steril*. 1997;67:1-12.
7. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J, Guyene TT, Mairon N, Corvol P, Guy-Grand B. Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:536-41.
8. Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. Alora Study Group. *Climacteric*. 1999;2:29-36.
9. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:529-34.
10. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom*. 1998;67:259-65.
11. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, Peter A, van Maris B, Franssen E, Charles J, Norton P, Dunn EV. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 beta combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;24:177-84.
12. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, Lo Cascio V. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*. 1989;7:79-86.
13. Birkhäuser MH, Haenggi W. Benefits of different routes of administration. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994;39:11-9.
14. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, Ellerington MC, Lees B, Whitehead MI, Stevenson JC. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int*. 1994;4:341-8.
15. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104:443-51.
16. Gambacciani M, Cappagli B, Ciapponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59:2-6.
17. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13:643-50.
18. Hemelaar M, Kenemans P, Hack CE, Klipping C, van der Mooren MJ. Hemostatic markers in healthy postmenopausal women during intranasal and oral hormone therapy: a randomized trial. *Menopause*. 2008;15:248-55.
19. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:466-73.
20. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:683-8.
21. Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol*. 2003;92:10J-17J.
22. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, Paolisso G, Giugliano D. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101:2247-51.
23. Seljeflot I, Arnesen H, Hofstad AE, Os I. Reduced expression of endothelial cell markers after long-term transdermal hormone replacement therapy in women with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2000;83:944-8.
24. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004;27:645-9.

25. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006;49:459-68.
26. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB. Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1396-400.
27. O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1783-8.
28. Cagnacci A, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB, Volpe A. The effect of transdermal 17-beta-estradiol on glucose metabolism of postmenopausal women is evident during the oral but not the intravenous glucose administration. *Maturitas*. 1997;28:163-7.
29. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism*. 2000;49:742-7.
30. Karas R, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med*. 2003;10:8-12.
31. Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Blankenstein MA, Merkus HM, Kroeks MV, Franke HR, P, Stehouwer CD. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1221-7.
32. Modena MG, Bursi F, Fantini G, Cagnacci A, Carbonieri A, Fortuna A, Rossi R. Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women: comparison between oral and transdermal administration of estrogen. *Am J Med*. 2002;113:331-4.
33. Shifren JL, Rifai N, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A comparison of the short-term effects of oral conjugated equine estrogens versus transdermal estradiol on C-reactive protein, other serum markers of inflammation, and other hepatic proteins in naturally menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1702-10.
34. Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, Vukovic-Wysocki I, Seeger H. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause*. 2007;14:978-84.
35. Cagnacci A, Malmusi S, Zanni AL, Alessandrini C, Caretto S, Volpe A. Comparison of the effect of oral and transdermal hormone therapy on fasting and post-methionine homocysteine levels. *Fertil Steril*. 2004;81:99-103.
36. Cicinelli E, Ignarro LJ, Schönauer LM, Matteo MG, Galantino P, Balzano G. Effects of short-term transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1998;69:58-61.
37. Cagnacci A, Tarquini R, Perfetto F, Arangino S, Zanni AL, Cagnacci P, Facchinetti F, Volpe A. Endothelin-1 and nitric oxide levels are related to cardiovascular risk factors but are not modified by estradiol replacement in healthy postmenopausal women. A cross-sectional and a randomized cross-over study. *Maturitas*. 2003;44:117-24.
38. Kesim MD, Aydin Y, Erdemir M, Atis A. Nitric oxide in postmenopausal women taking three different HRT regimens. *Maturitas*. 2005;50:52-7.
39. Maffei S, Mercuri A, Zucchelli GC, Vassalle C. Estrogen therapy effects on different vasoactive factors in recent postmenopausal healthy women. *Int J Cardiol*. 2006;107:194-9.
40. Wilcox JG, Hatch IE, Gentzsch E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Endothelin levels decrease after oral and non-oral estrogen in postmenopausal women with increased cardiovascular risk factors. *Fertil Steril*. 1997;67:273-7.
41. Kawano H, Yasue H, Hirai N, Yoshida T, Fukushima H, Miyamoto S, Kojima S, Hokamaki J, Nakamura H, Yodoi J, gawa H. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41:346-53.
42. Maffei S, Mercuri A, Prontera C, Zucchelli GC, Vassalle C. Vasoactive biomarkers and oxidative stress in healthy recently postmenopausal women treated with hormone replacement therapy. *Climacteric*. 2006;9:452-8.
43. Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial-dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy. *Am J Cardiol*. 1994;73:951-2.
44. Ho JY, Chen MJ, Sheu WH, Yi YC, Tsai AC, Guu HF, Ho ES. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hum Reprod*. 2006;21:2715-20.
45. Cagnacci A, Modena MG, Malmusi S, Muia N, Volpe A. Effect of prolonged administration of transdermal estradiol on flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1999;84:367-70.
46. Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, Taskinen MR, Yki-Järvinen H. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation*. 2000;102:2687-93.
47. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:97-103.

48. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, Malmusi S, Facchinetti F, Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol.* 1999;276:H1355-60.
49. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:909-13.
50. Cacciatore B, Paakkari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Toivonen J, Tikkanen MI, Ylikorkala O. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:904-9.
51. Proudler AJ, Cooper A, Whitehead M, Stevenson JC. Effects of oestrogen-only and oestrogen-progestogen replacement therapy upon circulating angiotensin I-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:30-5.
52. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 337-a386.
53. Corrao G, Zambon A, Conti V, Nicotra F, La Vecchia C, Fornari C, Cesana G, Contiero P, Tagliabue G, Nappi RE, Merlino L. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol.* 2008;19:150-5.
54. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG.* 2008;115:169-75.
55. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V, Slimani N, Allen NE, Reeves GK, Bingham S, Khaw KT, Olsen A, Tjønneland A, Rodriguez L, Sánchez MJ, Etzezarreta PA, Ardanaz E, Tormo MJ, Peeters PH, van Gils CH, Steffen A, Schulz M, Chang-Claude J, Kaaks R, Tumino R, Gallo V, Norat T, Riboli E, Panico S, Masala G, González CA, Berrino F. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2011;128:144-56.
56. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, Hamann B, Heikkinen J, Mueck AO, Suzin J, Kawakami FT, Ferreira A, Sun D, Arguinzoniz M. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas.* 2007;57:171-81.
57. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007;13:453-63.
58. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer.* 2007;96:151-6.
59. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007;369:1703-10.
60. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298-305.
61. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2008;29:2031-41.
62. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002;288:872-81.
63. Arana A, Varas C, González-Pérez A, Gutiérrez L, Bjerrum L, García Rodríguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause.* 2006;13:730-6.
64. Corrao G, Zambon A, Nicotra F, Fornari C, La Vecchia C, Mezzanzanica M, Nappi RE, Merlino L, Cesana G. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas* 2007; 57: 315-24.
65. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:c2519.
66. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:1227-31.
67. Straczek C, Oger E, Beau Yon de Jonage M, et al, Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
68. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; ESTrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003;362:428-32.
69. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259-65.
70. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007;115:840-5.

71. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:340-5.
72. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric.* 2010;13:429-32.
73. Cushman M. Patch instead of pill: a safer menopausal estrogen? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:136-7.
74. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol.* 2010;17:457-63.
75. Kluff C. Effects of hormone treatment on hemostasis variables. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 32-7.
76. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause.* 2010 Dec 21.
77. 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.