

# Östrogene und kardiovaskuläres Risiko

## Wo stehen wir 10 Jahre nach der Women's Health Initiative?

Vor 10 Jahren wurde ein Studienarm der US-amerikanischen Women's Health Initiative (WHI) abgebrochen. Dies führte international zu einer 180-Grad-Drehung der Einstellung gegenüber der peri- und postmenopausalen Hormonersatztherapie (HRT) und einem massiven Einbruch der HRT-Verordnungen, auch in der Schweiz. Dieser Artikel informiert über den aktuellen wissenschaftlichen Stand, insbesondere zum Einfluss der HRT auf die koronare Herzerkrankung.

PETRA STUTE

Die neueste «Schweizerische Gesundheitsbefragung» des Bundesamtes für Statistik der Schweiz ergab, dass die Prävalenz der postmenopausalen Hormontherapie zwischen 2002 und 2007 in den Altersgruppen 45 bis 54 und

55 bis 64 Jahre um etwa 50 Prozent gesunken ist ([www.bfs.admin.ch](http://www.bfs.admin.ch)). Im Folgenden wird dargelegt, welche Effekte die HRT auf die Koronargefässe der Frau hat und welche allgemeinen Vor- und Nachteile mit einer postmenopausalen HRT verbunden sind.

### Menopause

Unter Menopause versteht man das permanente Ausbleiben der Ovulation und der Menstruation. Die Menopause ist eingetreten, wenn während eines Zeitraums von 12 Monaten keine Regelblutung mehr aufgetreten ist und es dafür keinen anderen offensichtlichen (pathologischen oder physiologischen) Grund gibt. Das durchschnittliche «normale» Menopausenalter beträgt 51 Jahre. Daneben werden die sogenannte späte, frühe und vorzeitige Menopause unterschieden. Unter späterer Menopause versteht man den Menopauseneintritt nach dem 55. Lebensjahr (Prävalenz 5%), unter früher Menopause einen Menopauseneintritt zwischen 40 und 45 Jahren (uneinheitliche Definition; Prävalenz 5%) und unter vorzeitiger Menopause (Syn. Climacterium praecox) den Menopauseneintritt vor dem 40. Lebensjahr (Prävalenz 1%) (1).

### Hormonersatztherapie

Die Indikation für eine HRT unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Menopausenalter. Bei der «normalen» und späten Menopause ist eine HRT bei akuten Wechseljahrbeschwerden (v.a. Hitzewallungen und Schweissausbrüche) indiziert, bei der frühen und vorzeitigen Menopause jedoch immer (!) bis zum Erreichen des «normalen» Menopausenalters, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (2–4). Dadurch sollen langfristige Östrogenmangelfolgen wie zum Beispiel Osteoporose vermieden werden.

Die konventionelle HRT umfasst den Einsatz von Östrogenen und Gestagenen. Eine HRT kann oral, transdermal (Pflaster, Gel), vaginal und intramuskulär appliziert werden. Die parenterale Therapie vermeidet die primäre Leberpassage mit dem First-Pass-Effekt und damit den Einfluss hoher Östrogenkonzentrationen auf die Leber. Eine systemische Östrogenmonotherapie (ET) ist nur bei hysterektomierten Frauen statthaft. Frauen mit intaktem Uterus sollten eine Kombination aus Östrogen und Gestagen (EPT) erhalten, da unter einer systemischen ET das Endometriumkarzinomrisiko erhöht ist. Die für die vaginale Applikation zugelassenen Präparate erzielen keine systemisch relevanten Wirkstoffspiegel, sodass ein Gestagen zur Endometriumprotektion in der Regel nicht erforderlich ist.

## Merksätze

- ❖ Bezüglich der kardiovaskulären Effekte spielt der Zeitpunkt der systemischen Hormonersatztherapie eine Rolle.
- ❖ Er ist positiv bei Frauen unter 60 Jahren oder wenn die Menopause weniger als 10 Jahre zurückliegt und negativ bei Frauen über 70 Jahre oder wenn seit der Menopause 20 Jahre oder mehr vergangen sind.
- ❖ Eine orale Hormonersatztherapie erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) und Apoplex, aber niedrig dosierte und transdermal applizierte Östrogene scheinen nicht mit einem signifikant erhöhtem VTE- und Apoplexrisiko verbunden zu sein.
- ❖ Vaginale Östrogene haben in der Regel keine systemische Wirkung und sind nur für die Therapie atrophischer Genitalveränderungen indiziert.
- ❖ Bei einer normalen oder späten Menopause ist eine Hormontherapie bei akuten Wechseljahrbeschwerden indiziert, bei der frühen und vorzeitigen Menopause jedoch immer bis zum Erreichen des normalen Menopausenalters, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Tabelle 1:

## Östrogendosierungen (5)

Östrogentyp	Dosierung hoch	Standard	niedrig	ultraniedrig
mikronisiertes Östradiol oral	4 mg	2 mg	1 mg	(0,25)–0,5 mg
E2-Valerat oral	4 mg	2 mg	1 mg	(0,25)–0,5 mg
konjugierte equine Östrogene (CEE) oral	1,25 mg	0,625 mg	0,3/ 0,45 mg	–
Östriol oral	4–8 mg	2–4 mg	1–2 mg	< 1 mg
Östradiol transdermal, Pflaster	100 µg	50 µg	25 µg	14 µg
Östradiol transdermal, Gel	2–3 mg	1–1,5 mg	0,5 mg	< 0,5 mg
Östradiol vaginal	–	–	25 µg	10 µg
Östriol vaginal	0,5 mg (täglich)	0,5 mg (2x/Woche)	30 µg	–

Im Rahmen einer HRT werden bevorzugt sogenannte «natürliche» Östrogene wie Östradiol (E2), Östron (E1) und Östriol (E3) eingesetzt. Die in den USA beliebten konjugierten equinen Östrogene (CEE) sind in der Schweiz nicht mehr im Handel. Nach dem Abbruch der WHI ist international ein Trend zu niedrigeren Östrogendosen zu verzeichnen. *Tabelle 1* gibt eine Übersicht, welche Östrogendosis je nach Applikationsart als hoch oder niedrig zu bezeichnen ist.

Es stehen zahlreiche Gestagene mit unterschiedlichen, therapeutisch nutzbaren Partialwirkungen zur Verfügung. Mit der Reduktion der Östrogendosis in vielen Präparaten ist auch eine entsprechende Reduktion der Gestagendosis möglich geworden.

#### Women's Health Initiative (WHI)

Die Ausgangslage beim Start der WHI war wie folgt: Etwa 40 Observationsstudien hatten eine 30- bis 50-prozentige Reduktion der Mortalität infolge einer koronaren Herzerkrankung (KHK) bei postmenopausalen HRT-Anwenderinnen gezeigt. Im Gegensatz dazu konnte in den randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) und ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) kein Einfluss auf die KHK-Inzidenz und Progression der Atherosklerose nachgewiesen werden (6, 7). Ziel der WHI war es, Risiko- und präventive Faktoren der häufigsten Todesursachen und der invalidisierenden Erkrankungen postmenopausaler Frauen zu erfassen, nämlich Herz-Gefäss-Erkrankungen, Malignome und Osteoporose.

Die WHI besteht aus drei RCT und einer Observationsstudie. Eine der drei RCT ist der «berühmt-berüchtigte» Hormone Therapy Trial ([www.nhlbi.nih.gov/whi/background.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/whi/background.htm)). Hier wurden postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus entweder mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination (EPT), bestehend aus standardmässig dosierten konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) (n = 8506) oder Plazebo (n = 8102) behandelt. Hysterektomierte postmenopausale Frauen erhielten entweder CEE (n = 5310) oder Plazebo (n = 5429) (8, 9). Bei Studienbeginn lag das Durchschnittsalter bei 63 Jahren, mehr als die Hälfte der Teilnehmerinnen war übergewichtig, und etwa 40 Prozent wurden antihypertensiv behandelt. Der mittlere

Interventionszeitraum betrug im EPT-/Plazebostudienarm 5,2 Jahre (Abbruch 2002) und im ET-/Plazebostudienarm 6,8 Jahre (Abbruch 2004). Nach Beendigung der Interventionsphase wurden die Teilnehmerinnen weiter beobachtet. Die Ergebnisse der Postinterventionsphase wurden bereits zum Teil publiziert (10).

#### Einfluss einer HRT auf Herz und Mortalität der Frau

Die wichtigste Erkenntnis aus der WHI ist die Abhängigkeit des Risikos für koronare Ereignisse vom Alter beziehungsweise Zeitraum seit der Menopause (YSM = years since menopause) bei HRT-Start (11). Frauen, deren Menopause weniger als 10 Jahre zurücklag, hatten unter einer HRT ein geringeres Risiko für koronare Ereignisse als Frauen, deren Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag (relatives Risiko für < 10 YSM: 0,76 [95%-KI: 0,50–1,16]; relatives Risiko für ≥ 20 YSM: 1,28 [95%-KI: 1,03–1,58]) (12).

Eine Metaanalyse aus 39 Studien mit über 39 000 Frauen kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier reduzierte ein HRT-Start vor dem 60. Lebensjahr signifikant das Risiko für koronare Ereignisse (relatives Risiko: 0,68 [95%-KI: 0,48–0,96]), bei einem HRT-Beginn nach dem 60. Lebensjahr war das jedoch nicht der Fall (relatives Risiko: 1,03 [95%-KI: 0,91–1,16]) (12, 13).

Die Auswertung der Interventions- plus Postinterventionsphase der WHI zeigte für Frauen, die bei ET-Start unter 60 Jahre alt waren, nicht nur ein reduziertes koronares Risiko während der Hormonbehandlung (10), sondern auch noch 5 Jahre später! Die entsprechenden Daten für den EPT-/Plazebostudienarm sind noch nicht publiziert worden. Betrachtet man die Gesamtmortalität, so ist diese bei einem HRT-Start vor dem 60. Lebensjahr signifikant reduziert, wohingegen ein HRT-Start nach dem 60. Lebensjahr keinen Einfluss hat (12).

#### Timing-Hypothese

Die Beobachtung, dass der Zeitpunkt der hormonellen Intervention eine Rolle für das weibliche Herz spielt, wird Timing-Hypothese genannt. Demnach haben Östrogene einen vorteilhaften, weil vasodilatativen, antiinflammatorischen und antiatherosklerotischen Einfluss, wenn sie auf gesunde oder gering atherosklerotisch veränderte Koronararterien treffen,

Tabelle 2:

**Vor- und Nachteile einer HRT bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren beziehungsweise bei Frauen, deren Menopause innerhalb der zurückliegenden 10 Jahre eintrat (< 10 YSM) (3)**

Vorteile Östrogenmonotherapie (ET)		Nachteile orale Östrogenmonotherapie (ET)	
Abnahme Fälle pro 1000 Frauen pro 5 Jahre		Zunahme Fälle pro 1000 Frauen pro 5 Jahre	
0 bis 1	keine	0 bis 1	Kolon-, Ovarialkarzinom
1,1 bis 5	KHK, Mammakarzinom	1,1 bis 5	VTE, Apoplex
5,1 bis 10	Frakturen, Gesamtmortalität	5,1 bis 10	keine
>10	Diabetes mellitus Typ 2	>10	Cholezystitis
Vorteile Östrogen-/Gestagenterapie (EPT)		Nachteile orale Östrogen-/Gestagenterapie (EPT)	
Abnahme Fälle pro 1000 Frauen pro 5 Jahre		Zunahme Fälle pro 1000 Frauen pro 5 Jahre	
0 bis 1	KHK (Subgruppe < 10 YSM), Endometriumkarzinom	0 bis 1	Apoplex
1,1 bis 5	Frakturen, Kolonkarzinom	1,1 bis 5	KHK (Subgruppe 50–59 Jahre)
5,1 bis 10	Gesamtmortalität	5,1 bis 10	Mammakarzinom, VTE, Cholezystitis
> 10	Diabetes mellitus Typ 2	>10	keine

wohingegen ihr Einfluss neutral oder nachteilig ist, nämlich proinflammatorisch und plaquedestabilisierend, wenn sie auf Koronararterien mit fortgeschrittener Atherosklerose treffen (14).

Die Timing-Hypothese wird durch Untersuchungen im Tiermodell gestützt. Hier konnte gezeigt werden, dass die Progression der koronaren Atherosklerose bei Affen, die unmittelbar nach einer bilateralen Ovariectomie Östrogene erhielten, um 70 Prozent geringer war als im hormonfreien Vergleichskollektiv. Eine 34-monatige Therapie beim Affen entspricht dabei 9 Jahren bei der Frau. Folgt jedoch einer bilateralen Ovariectomie keine unmittelbare HRT, sondern erst nach 2 Jahren des Östrogenmangels (entspricht 6 Jahren bei der Frau), dann ist die Progression der koronaren Atherosklerose nicht mehr umzukehren (15). Das günstige Zeitfenster für einen HRT-Start wird demnach innerhalb der ersten 6 bis 10 Jahre nach der Menopause vermutet. Wie lange eine HRT verabreicht werden müsste, um langfristig einen präventiven Effekt auf die Koronararterien zu erzielen, ist unklar, gemäss dem ET-/Plazeboarm der WHI jedoch etwa sieben Jahre, vielleicht weniger.

**Testen der Timing-Hypothese am Menschen**

Um die Timing-Hypothese bei Frauen zu untersuchen, wurden in den USA 2 Studien aufgelegt: KEEPS und ELITE. KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) ist eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit 720 gesunden Frauen im mittleren Alter von 52 Jahren bei Studienstart, deren Menopause bei Studienbeginn 6 bis 36 Monate zurücklag. Während einer 4-jährigen Interventionsphase wurden die Teilnehmerinnen entweder mit einem niedrig dosierten Östradiolpflaster oder oralen, niedrigdosierten, konjugierten, equinen Östrogenen oder Plazebo behandelt. Frauen, die mit Östrogenen behandelt wurden, erhielten zusätzlich sequenziell orales mikronisiertes Progesteron. Pri-

märer Endpunkt ist die Veränderungsrate der sonografisch gemessenen Karotis-Intima-Media-Dicke (CIMT). Sekundäre Endpunkte sind der nicht invasiv gemessene Kalziumgehalt der Koronararterien (CAC), Kognition, Hämostase, Lipide, Serumhormone und Entzündungsmarker. Die Ergebnisse wurden in diesem Herbst an der Jahrestagung der nordamerikanischen Menopausegesellschaft (NAMS) im Oktober 2012 in Orlando, USA, präsentiert. Eine Östrogentherapie war nicht mit einem Blutdruckanstieg verbunden. Transdermale Östrogene hatten einen positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel, jedoch keinen auf den Lipidstatus. Eine orale Östrogentherapie wirkte günstig auf das HDL- und LDL-Cholesterin im Serum, erhöhte jedoch Triglyzeride und CRP im Serum. Bei der CIMT-Progression zeigte sich kein Gruppenunterschied, wohl aber zeichnete sich ein Trend zur geringeren CAC-Progression bei den hormonbehandelten Frauen ab. Eine HRT war nicht mit einem erhöhtem Risiko für Mamma- und Endometriumkarzinom, arterielle oder venöse Thromboembolien oder kognitive Veränderungen verbunden. Der fehlende Nachweis einer Reduktion beziehungsweise langsameren Progression der CIMT unter einer HRT widerlegt die Timing-Hypothese nicht. Weitere Subanalysen sind zu erwarten, und möglicherweise gelingt hierdurch eine bessere Charakterisierung der peri- und frühen postmenopausalen Frau, die im Hinblick auf die Prävention der Arteriosklerose von einer HRT profitiert. Zusätzliche Erkenntnisse werden 2013 von der Studie ELITE erwartet. ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit 643 postmenopausalen Frauen ohne prävalente kardiovaskuläre Erkrankung. Die Teilnehmerinnen werden in 2 Subgruppen unterteilt: < 6 YSM und > 10 YSM. Während einer 5-jährigen Interventionsphase werden die hysterektomierten Teilnehmerinnen entweder mit oralem, niedrig dosiertem Östradiol oder Plazebo behandelt. Frauen mit intaktem

Uterus erhalten entweder orales, niedrig dosiertes Östradiol und sequenziell vaginales mikronisiertes Progesteron oder einen «Double Dummy». Primärer und sekundäre Endpunkte entsprechen wesentlich denjenigen von KEEPS. Die ersten Ergebnisse werden für 2013 erwartet.

**HRT-Risiken: venöse Thromboembolie und Apoplex**

Zu den kardiovaskulären Risiken zählen neben der koronaren Herzerkrankung auch venöse Thromboembolien (VTE) und der Apoplex. Die meisten (US-amerikanischen) prospektiven Studien wurden mit oralen Präparaten durchgeführt, sodass hierzu ein guter Evidenzgrad (LoE) vorliegt.

Demnach verdoppelt eine orale HRT das VTE-Risiko, und sie ist ein Multiplikationsfaktor für andere VTE-Risikofaktoren wie Alter, hoher BMI, Thrombophilie, Operation und Immobilisation (LoE-A). Transdermale Östrogene erhöhen dagegen das VTE-Risiko nicht (LoE-C) (3, 16).

Ähnliches gilt für das Apoplexrisiko unter einer HRT. Eine orale ET- beziehungsweise EPT-Standarddosierung erhöhen das Apoplexrisiko um etwa ein Drittel bei sonst gesunden postmenopausalen Frauen (LoE-B). Niedrig dosierte Östrogene erhöhen dagegen das Risiko nicht (LoE-C) (3).

Bisher konnte für die regelrecht dosierten, vaginalen Östrogenpräparate kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gezeigt werden.

**Kosten-Nutzen-Bilanz der HRT bei Frauen, deren Menopause weniger als 10 Jahre zurückliegt**

Selbstverständlich ist die Entscheidung für oder gegen eine HRT bei Frauen mit «normaler» und später Menopause nicht alleine vom Gedanken der KHK-Prävention geprägt, auch wenn der Aspekt der Timing-Hypothese im Kontext HRT und Herz (KHK) beziehungsweise Gehirn (Kognition) zurzeit der am stärksten diskutierte ist.

Beim Abwägen der Vor- und Nachteile einer HRT spielen neben ihrer Effektivität bezüglich Reduktion von Hitzewallungen und Schweissausbrüchen andere Organsysteme eine Rolle. Da Hitzewallungen als häufigstes Symptom der Wechseljahre nach durchschnittlich 5 Jahren regredient sind, zählen peri- und postmenopausale Frauen zwischen 50 und 59 Jahren beziehungsweise mit Menopauseneintritt innerhalb der zurückliegenden 10 Jahre (< 10 YSM) zur grössten potenziellen Zielgruppe einer HRT. In *Tabelle 2* sind die Vor- und Nachteile einer ET beziehungsweise EPT für dieses Frauenkollektiv in absoluten Zahlen dargestellt: Zum Beispiel findet man im Vergleich von Frauen mit einer 5-jährigen HRT mit Nichtanwenderinnen eine Reduktion um mehr als 10 Neudiagnosen eines Diabetes mellitus Typ 2 pro 1000 Frauen.

**Fazit für die Praxis**

Gemäss der Timing-Hypothese und bisherigen randomisierten kontrollierten Studien mit postmenopausalen Frauen ist der Einfluss einer systemisch wirksamen HRT auf weibliche Koronararterien:

- ❖ positiv, wenn die Menopause im Alter < 60 Jahre eintritt oder die Menopause < 10 Jahre zurückliegt
- ❖ neutral, wenn alle Frauen gesamthaft betrachtet werden
- ❖ negativ, wenn die Menopause im Alter > 70 Jahre eintritt oder ≥ 20 Jahre seit der Menopause vergangen sind.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine HRT sind jedoch auch andere Organsysteme neben dem Herzen zu berücksichtigen. Niedrig dosierte und transdermal applizierte Östrogene scheinen nicht mit einem signifikant erhöhtem VTE- und Apoplexrisiko verbunden zu sein. Vaginale Östrogene haben in der Regel keine systemische Wirkung und sind nur für die Therapie atrophischer Genitalveränderungen indiziert. ❖

**Korrespondenzadresse:**

**PD Dr. med. Petra Stute**  
**Abt. für Gynäkologische Endokrinologie**  
**und Reproduktionsmedizin**  
**Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern**  
**Effingerstrasse 102, 3010 Bern**  
**Tel. 031-632 13 10, Fax: 031-632 13 31**  
**E-Mail: petra.stute@insel.ch**

Interessenkonflikte: keine deklariert

**Referenzen:**

1. von Wolff M, Stute P: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin: Das Praxisbuch. Schattauer Verlag, in press.
2. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19: 257-271.
3. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al., Endocrine Society: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7 Suppl 1): s1-s66.
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinien Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause (2009): [www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/2-gynaekologische-endokrinologie-undfortpflanzungsmedizin/](http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/2-gynaekologische-endokrinologie-undfortpflanzungsmedizin/)
5. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF et al.: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108-123.
6. Hulley S, Grady D, Bush T et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
7. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al.: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 522-529.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al.: Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
10. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al.: Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-1314.
11. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
12. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL: The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 15: 217-228.
13. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE: Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366.
14. Mendelsohn ME, Karas RH: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308: 1583-1587.
15. Clarkson TB, Mehaffey MH: Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am J Primatol* 2009; 71: 785-793.
16. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT et al.: European Menopause and Andropause Society: EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69(2): 195-198.