

# Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis

Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe G and Scarabin PY.

BMJ May 2008;336:1227-1231

In dieser kürzlich publizierten Meta-Analyse wurde das Risiko für thromboembolische Ereignisse während der Behandlung mit verschiedenen Hormonersatzpräparaten untersucht. Nach einer großen Medline-Recherche wurden 1890 Publikationen gesichtet, die in den Jahren von 1970 bis 2007 zu den Themen Hormontherapie und Thromboembolie erschienen sind. Lediglich 17 Studien erfüllten die strengen Einschluss- und Qualitätskriterien und wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen. Hierunter waren 9 prospektive randomisierte Studien und 8 Beobachtungsstudien (7 Fall-Kontroll-Studien und 1 prospektive Kohorten-Studie) (Tab1).

## Ergebnisse

Unter der **oralen Östrogentherapie** stieg das relative Risiko für eine Thromboembolie signifikant auf 2,4 (1,9-3,0) an, während die transdermale Östrogentherapie das Risiko nicht erhöhte [RR:1,2; (0,9-1,7)] (Fig 1). In einer der Beobachtungsstudien zeigte sich ein höheres Risiko für die Einnahme von konjugierten equinen Östrogenen im Vergleich zur Therapie mit Östrogenestern.

Das Risiko für thromboembolische Erkrankungen war besonders **im ersten Jahr** der Hormonersatztherapie am höchsten [RR:4,0; (2,9-5,7)] und sank mit zunehmender Dauer der Anwendung [RR:2,1; (1,3-3,8)].

Der **Zusatz von Gestagenen** zur oralen Östrogenbehandlung hatte keinen Einfluss auf das Risiko, wobei das Therapieschema (zyklisch versus kombiniert-kontinuierlich) und die Art des Gestagens nicht berücksichtigt wurden (Fig 2).

Nach **Absetzen einer Hormontherapie** („past-use“) ging das erhöhte Risiko wieder zurück [RR:1,2; (0,9-1,7)] (Fig 2).

Bei **Frauen mit einem erhöhten Thromboserisiko** (Prothrombin G20210-Mutation, Faktor V-Leiden-Mutation) führte die orale Hormonersatztherapie zu einer weiteren Steigerung des

relativen Risikos auf 8 (5,5-11,9), während die transdermale Therapie auch bei Frauen mit erhöhtem Risiko keinen Einfluss hatte (Fig 3).

Es ist bekannt, dass **Übergewicht und Adipositas** ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) das Thromboserisiko steigern [RR2,6 (2,1-3,3)]. Durch eine zusätzliche orale Östrogentherapie wird das Thromboembolierisiko weiter erhöht und liegt bei 5,4 (2,9-10,0), während auch hier die transdermale Therapie keinen Einfluss hatte.

## Diskussion

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigen, dass die orale Östrogensatztherapie in der Postmenopause mit einem 2-3-fach erhöhten Thromboembolierisiko verbunden ist. In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies 1,5 zusätzliche Fälle/1000 Frauen jährlich, wobei das Basisrisiko in den vorliegenden Untersuchungen bei 1-2 Fällen/1000 Frauen/Jahr liegt. Die Risikoerhöhung, die besonders im ersten Jahr der Einnahme gesteigert ist, weist auf die Bedeutung einer gewissen Prädisposition bzw. von Risikofaktoren bei den betroffenen Patientinnen hin.

Im Gegensatz zur oralen Therapie wurde für die transdermale Applikation keine Risikoerhöhung gezeigt, selbst wenn Patientinnen, die bereits ein erhöhtes Risiko aufwiesen, behandelt wurden (Prothrombin-Mutation, Faktor V-Leiden Mutation, Übergewicht/Adipositas). Allerdings ist die Datenlage zur transdermalen Therapie noch nicht ausreichend für eine abschließende Beurteilung, sodass die Ergebnisse zunächst mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Dennoch gibt es eine biologische Erklärung für das geringere Thromboserisiko unter der transdermalen Hormontherapie. Die orale Applikation von Östrogenen führt durch den hepatischen First pass-Effekt und den damit verbundenen hohen lokalen Östrogenkonzentrationen in der Leber zu einer Veränderung von hepatischen Gerinnungsfaktoren, was zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen dem prokoagulatorischen, antikoagulatorischen und fibrinolytischen System führen kann. So führt die orale, jedoch nicht die transdermale Behandlung mit Östrogenen zum Anstieg von Prothrombin Fragment 1 und 2 und zur Reduktion von Antithrombin. Darüber hinaus entwickelte sich unter der oralen Therapie eine reversible APC-Resistenz, während die transdermale Behandlung keinen oder nur einen geringen Effekt auf die Hämostase hatte.

Die Frage nach der Risikoerhöhung durch den Zusatz von Gestagenen zur Östrogentherapie ist bis heute nicht abschließend geklärt, auch wenn es in einigen Studien Hinweise dafür gibt (Douketis 2005, WHI I 2002; WHI II 2004). Ferner wurde bislang nicht ausreichend untersucht, ob es hinsichtlich des Thromboserisikos Unterschiede zwischen den Gestagenen gibt.

### **Bedeutung für die Klinik**

Venöse Thromboembolien sind zwar selten, doch stellen Lungenembolien eine gefürchtete und potentiell tödlich verlaufende Komplikation bei der Hormonersatztherapie dar. Die vorliegenden Daten aus der Meta-Analyse deuten darauf hin, dass dieses Risiko durch eine transdermale Applikation vermieden oder zumindest minimiert werden kann. Daher sollte insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren (Thrombophilie, Adipositas) und einer Indikation für eine Hormonersatztherapie die transdermale Behandlung gewählt werden. Hierbei muss jedoch stets der individuelle Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden.

Da die Datenlage derzeit noch unzureichend ist, sind weitere randomisierte Studien notwendig, um das Risiko der transdermalen Östrogen- bzw. Östrogen/Gestagentherapie gegenüber einem Placebo zu untersuchen. Ein weiterer Schwerpunkt bei zukünftigen Studien wird sein, Unterschiede zwischen verschiedenen Östrogenen und Gestagenen bzw. der Dosierungen hinsichtlich ihres Risikopotentials bei der kombinierten Therapie zu evaluieren.

**Observational studies**

**Oral oestrogen**

Boston CDSP 1974<sup>w21</sup>  
 Daly 1996<sup>w1</sup>  
 Jick 1996<sup>w3</sup>  
 Nurses' health study 1996<sup>w4</sup>  
 Perez-Gutthann 1997<sup>w5</sup>  
 Smith 2004<sup>w9</sup>  
 Douketis 2005<sup>w10</sup>  
 ESTHER 2007<sup>w11</sup>  
 Pooled odds ratio  
 Test for homogeneity:  $\chi^2=14.99$ ,  $P=0.03$ ,  $I^2=53.3\%$

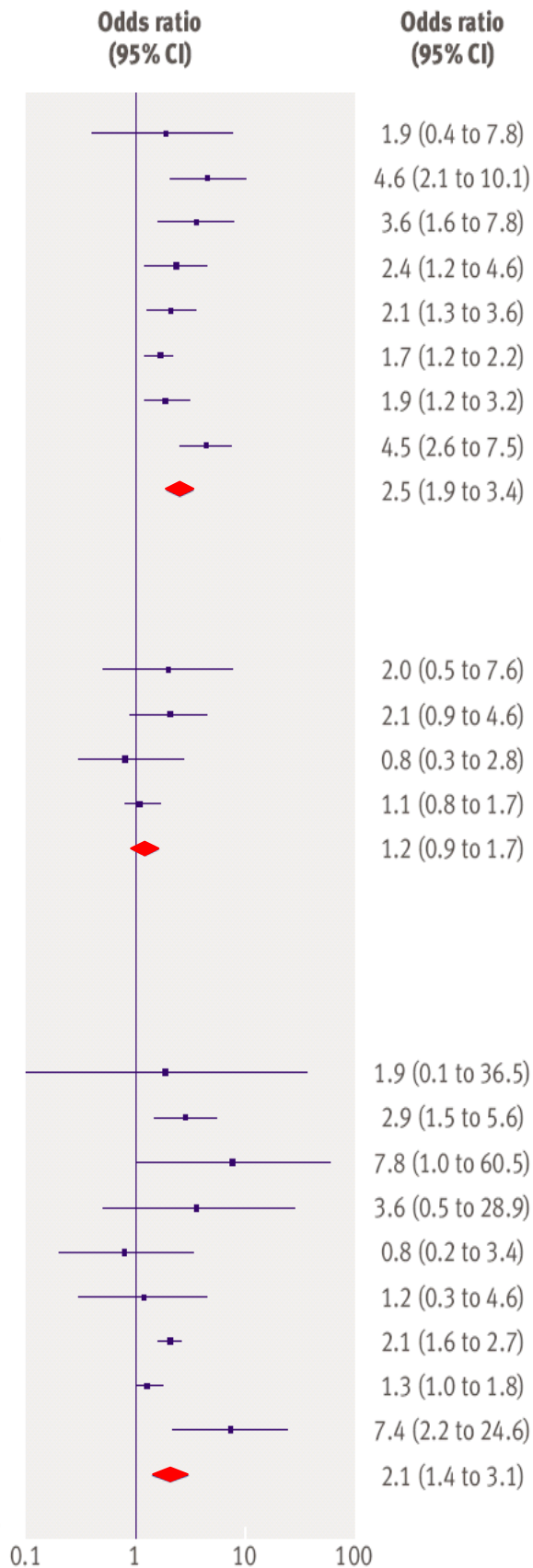
**Transdermal oestrogen**

Daly 1996<sup>w1</sup>  
 Perez-Gutthann 1997<sup>w5</sup>  
 Douketis 2005<sup>w10</sup>  
 ESTHER 2007<sup>w11</sup>  
 Pooled odds ratio  
 Test for homogeneity:  $\chi^2=2.92$ ,  $P=0.40$ ,  $I^2=0\%$

**Randomised controlled trials**

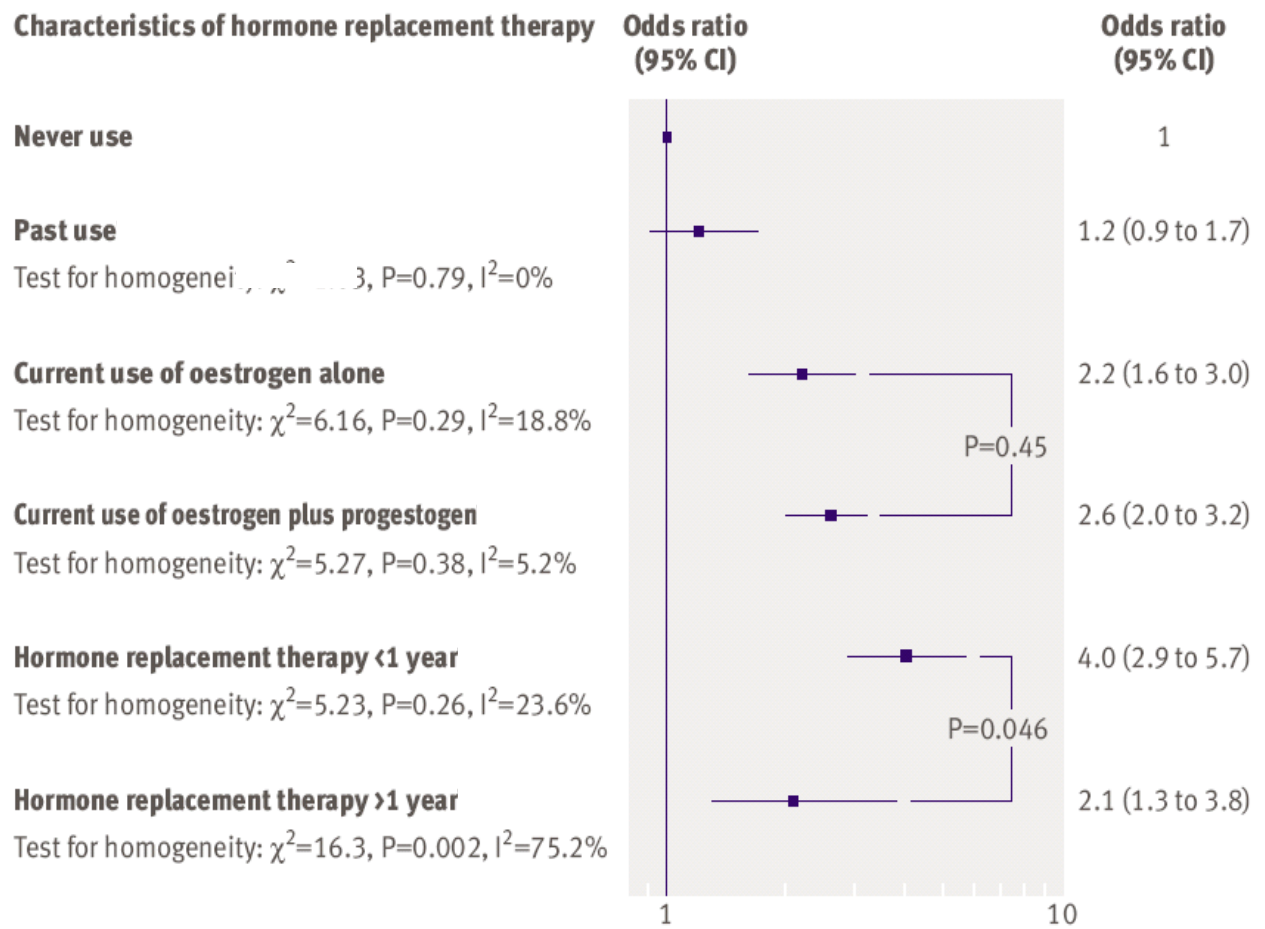
**Oral oestrogen**

PEPI 1995<sup>w12</sup>  
 HERS 1998<sup>w13</sup>  
 EVTET 2000<sup>w14</sup>  
 ERA 2000<sup>w15</sup>  
 WEST 2001<sup>w16</sup>  
 ESPRIT 2002<sup>w17</sup>  
 WHI I 2002<sup>w18</sup>  
 WHI II 2004<sup>w19</sup>  
 WISDOM 2007<sup>w20</sup>  
 Pooled odds ratio  
 Test for homogeneity:  $\chi^2=17.01$ ,  $P=0.03$ ,  $I^2=58.9\%$

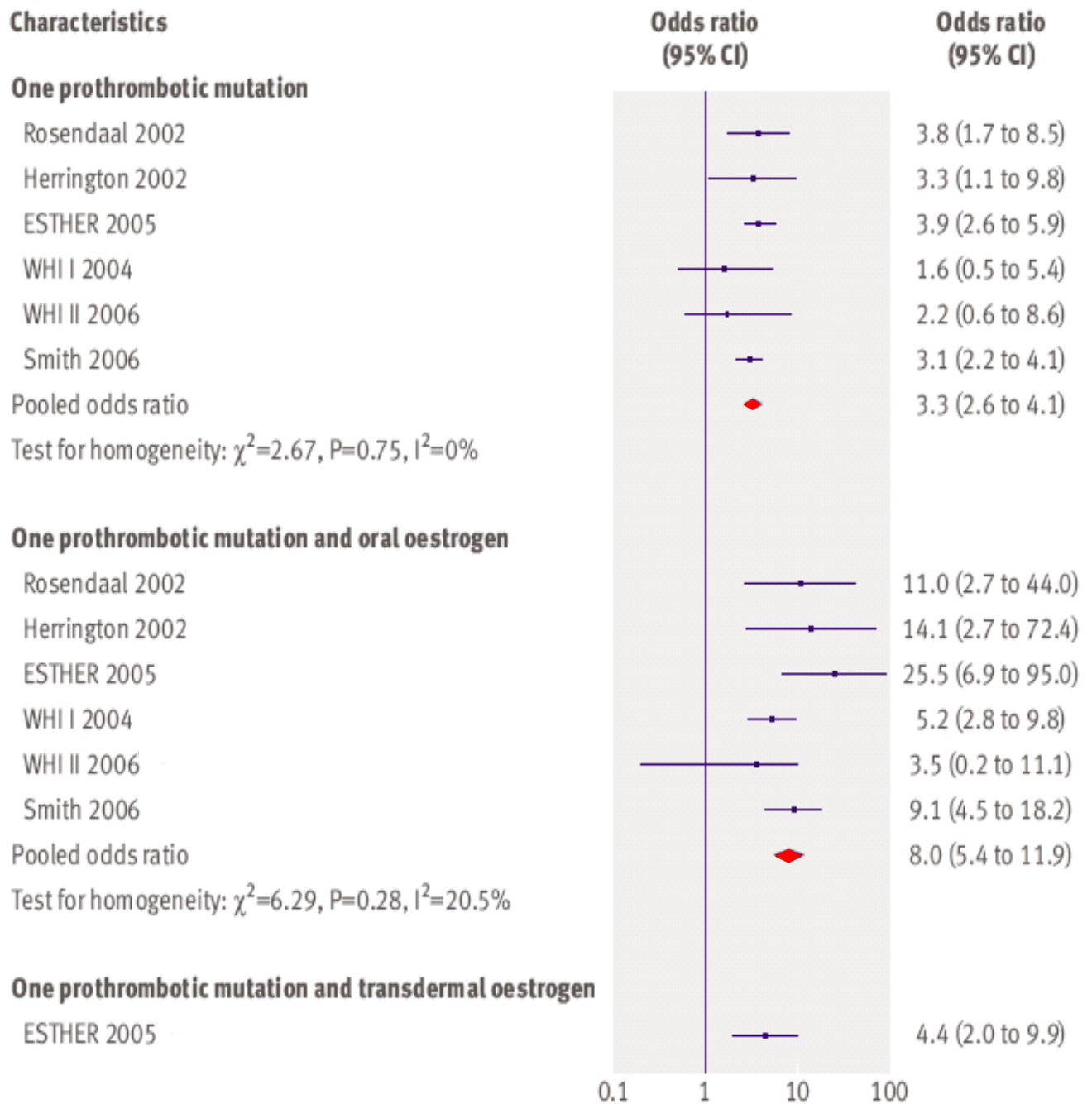


**Fig 2 | Risk of first episode of venous thromboembolism by study design and route of oestrogen administration**

**Fig 1**



**Fig 2** Risk of venous thromboembolism by characteristics of hormone replacement therapy among users of oral oestrogen



**Fig 3** Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Frauen unter einer Hormontherapie entsprechend der Applikationsweise und dem Vorliegen von prothrombotischen Mutationen. Man beachte die logarithmische Darstellung der relativen Risiken.

**Tab 1. Included randomised controlled trials (a; n=9), case-control studies (b; n= 7) and cohort study (c; n=1) on hormone replacement therapy that reported thromboembolism**

<b>a</b>	PEPI 1995	<b>b</b>	Boston CDSP 1974	<b>c</b>	Nurses' health study 1996
	HERS 1998		Daly 1996		
	EVTET 2000		Jick 1996		
	ERA 2000		Perez-Gutthann 1997		
	WEST 2001		Smith 2004		
	ESPRIT 2002		Douketis 2005		
	WHI I 2002		ESTHER 2007		
	WHI II 2004				
	WISDOM 2007				