

Venöse Thromboembolien bei Hormonersatztherapie

Kein erhöhtes Risiko bei transdermaler Östrogenapplikation?

Im Rahmen einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen wirkt sich der Pfad der Östrogenapplikation möglicherweise auf das Risiko für venöse Thromboembolien aus. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien und randomisierten Untersuchungen ergab, dass orale Östrogene das thromboembolische Risiko erhöhen, transdermal verabreichte dagegen nicht.

BMJ

Eine Hormonersatztherapie kann die Lebensqualität von Frauen mit Östrogenmangelsymptomen verbessern und wirkt während der Einnahmedauer präventiv gegen Osteoporose. Neue Daten belegen jedoch, dass die Gesundheitsrisiken einer Hormonersatztherapie den Nutzen überwiegen. Zu den möglichen negativen Folgewirkungen gehören Brustkrebskrankungen und venöse Thromboembolien. Kontrollierte randomisierte Studien weisen zudem darauf hin, dass eine Hormonersatztherapie auch das Risiko für koronare Herzerkrankungen und Schlaganfälle erhöht.

Trotz gesicherter Erkenntnisse, dass orales Östrogen die Blutkoagulation postmenopausaler Frauen aktiviert, glaubte man etwa bis 1996, dass eine Hormonersatztherapie das Thromboserisiko nur geringfügig beeinflusst. Neuere Beobachtungsstudien zeigen jedoch konsistente Zusammenhänge zwischen der derzeit üblichen Hormonersatztherapie und einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien. Randomisierte kontrollierte Studien bestätigen diese Ergebnisse. Aktuelle Studienergebnisse legen ausserdem nahe, dass der Pfad der Östrogenapplikation, oral oder transdermal, für das thromboembolische Risiko von Bedeutung sein könnte.

Marianne Canonico und ihr Team gingen dieser Fragestellung nach, indem sie das Risiko für venöse Thromboembolien bei Frauen während einer Hormonersatztherapie anhand einer Metaanalyse untersuchten. Auf der Basis einer Medline-

Recherche in englischsprachigen Quellen werteten sie nach Prüfung der methodischen Qualität acht Beobachtungsstudien (sieben Fallkontrollstudien, eine Kohortenstudie) und 9 randomisierte kontrollierte Studien des Zeitraums von 1974 bis 2007 (Tabelle) aus, in denen Art und Häufigkeit venöser Thromboembolien im Zusammenhang mit Hormonersatztherapien bei postmenopausalen Frauen dokumentiert worden waren.

In allen Beobachtungsstudien wurde das Risiko für venöse Thromboembolien in Verbindung mit oralen Östrogenen untersucht. In 4 dieser Studien wurde dieses Risiko auch im Zusammenhang mit einer transdermalen Östrogenapplikation evaluiert. In den Beobachtungsstudien wurden die Frauen mit 17-beta-Östradiol, konjugierten equinen Östrogenen oder veresterten Östrogenen behandelt. Klinische Endpunkte waren meist erstmalig auftretende idiopathische tiefe Venenthrombosen oder pulmonale Embolien.

Höheres Thromboserisiko bei oralen Östrogenen

Die Metaanalyse der Beobachtungsstudien ergab, dass eine orale Östrogengabe das Risiko für venöse Thromboembolien erhöhte, die transdermale Applikation dagegen nicht. Im Vergleich zu Frauen ohne Hormonersatztherapie betrug die Odds Ratio bei oraler Gabe 2,5 (95%-KI), bei transdermaler Applikation dagegen lediglich 1,2. Bei Frauen, die in der Vergangenheit orale Östrogene eingenommen hatten, lag das Risiko

Merksätze

- Orale Östrogene erhöhen bei postmenopausalen Frauen das Risiko für venöse Thromboembolien.
- Im ersten Behandlungsjahr mit oralen Östrogenen ist das Risiko höher als in den folgenden.
- Bei transdermaler Östrogenapplikation besteht kein erhöhtes thromboembolisches Risiko.
- Bei Frauen mit bereits erhöhtem Risiko (prothrombotische Mutationen, hoher Body-Mass-Index) sollte die Gabe oraler Östrogene vermieden werden.

Tabelle: Ausgewertete randomisierte Studien

- Postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI, 1995)
- Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS, 1998)
- Estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET, 2000)
- Estrogen replacement and atherosclerosis (ERA, 2000)
- Women's oestrogen for stroke trial (WEST, 2001)
- Oestrogen in the prevention of reinfarction trial (ESPRIT, 2002)
- Women's health initiative I (WHI I, 2002)
- Women's health initiative II (WHI II, 2004)
- Women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM, 2007)

wieder im Bereich unbehandelter Frauen. Während des ersten Jahres der oralen Einnahme war das Risiko für venöse Thromboembolien höher (Odds Ratio 4,0) als in den Folgejahren (Odds Ratio 2,1).

Zwischen der oralen Östrogen-Monotherapie und einer Östrogen-Progesteron-Kombinationstherapie zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Thromboserisikos (Odds Ratio 2,2 vs 2,6). Tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien traten bei Einnahme oraler Östrogene in vergleichbarer Häufigkeit auf.

Die Auswertungsergebnisse der 9 randomisierten Studien bestätigten das höhere Risiko für venöse Thromboembolien bei oraler Östrogenapplikation (2,1).

In 4 Fallkontrollstudien und 2 randomisierten Studien erhöhten prothrombotische Mutationen (Faktor V Leiden und Prothrombin G20210A) das Risiko für venöse Thromboembolien um mehr als das Dreifache (Odds Ratio 3,3). Die Einnahme oraler Östrogene, vor allem equiner konjugierter Östrogene, steigerte das Risiko weiterhin (kombinierte Odds Ratio 8,0) im Vergleich zu Frauen, die keinen Hormonersatz erhielten. Bei transdermaler Östrogenapplikation erhöhte sich das Thromboserisiko dagegen nicht zusätzlich.

Ähnliche Zusammenhänge wurden bei übergewichtigen und adipösen Frauen beobachtet. Ein hoher Body-Mass-Index (> 25) war ebenfalls bereits vor Therapiebeginn mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien verbunden (Odds Ratio 2,6), das durch die Gabe oraler Östrogene zusätzlich anstieg (kombinierte Odds Ratio 5,4) im Vergleich zu unbehandelten Frauen mit einem Body-Mass-Index unter 25. Bei der Anwendung transdermaler Östrogene wurde auch bei übergewichtigen Frauen keine zusätzliche Steigerung des Thromboserisikos beobachtet.

Keine Resistenz bei transdermaler Applikation?

Die unterschiedlichen Auswirkungen der Applikationswege auf das Thromboserisiko lassen sich durch biologische Erkenntnisse erklären. Die orale Östrogenzufuhr resultiert in einem hepatischen First-Pass-Effekt und kann die Balance

zwischen prokoagulantem Faktoren und antithrombotischen Mechanismen beeinträchtigen. Zudem erhöht orales Östrogen im Gegensatz zu transdermalem die Plasmakonzentration des Prothrombinfragments 1 + 2, eines Markers der Thrombinbildung in vivo, der das fibrinolytische Potenzial postmenopausaler Frauen erhöht. Unter oralen Östrogenen wurde außerdem eine niedrigere Antithrombinkonzentration beobachtet, die bei transdermalen Östrogenen nicht auftrat. Zudem wurde bei Anwenderinnen oraler Östrogene eine erworbene Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C festgestellt. 2 randomisierte Studien weisen darauf hin, dass diese Resistenz bei transdermaler Anwendung nicht auftritt. Transdermales Östrogen scheint somit die Hämostase nicht oder nur wenig zu beeinträchtigen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse könnten wichtige klinische Implikationen umfassen. Pulmonale Embolien sind für etwa ein Drittel der zusätzlichen Inzidenz potenziell fataler Ereignisse im Zusammenhang mit der Hormonersatztherapie verantwortlich. Das Risiko für venöse Thromboembolien ist daher eine wichtige Determinante für das Nutzen-Risiko-Profil. Die transdermale Östrogenapplikation könnte dieses Profil verbessern, vor allem bei Frauen mit bereits erhöhtem Thromboserisiko beispielsweise aufgrund von prothrombotischen Mutationen, Übergewicht oder Fettleibigkeit.

Als eine Schwäche ihrer Untersuchung werten die Autoren, dass die Ergebnisse zu den Auswirkungen transdermaler Östrogene auf das thromboembolische Risiko auf relativ wenigen Daten aus Beobachtungsstudien basieren, und empfehlen daher eine vorsichtige Interpretation. Datenlücken zu den Auswirkungen verschiedener Progesterone auf das Risiko für venöse Thromboembolien betrachten die Autoren als weiteren Mangel ihrer Untersuchung.

Ihr Fazit jedoch lautet: Die derzeit übliche orale Östrogen-therapie erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien, vor allem im ersten Behandlungsjahr. Im Hinblick auf dieses Risiko erscheint transdermales Östrogen als die sicherere Alternative. Um die Einflüsse anderer Hormonregime, verschiedener Applikationspfade und unterschiedlicher Dosierungen auf das Thromboserisiko abzuschätzen, sind weitere Untersuchungen notwendig. ■

Canonica Marianne, Plu-Bureau Geneviève et al.: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2008, 336, 1227-1231.

Interessenkonflikte: keine deklariert

Petra Stöltzing