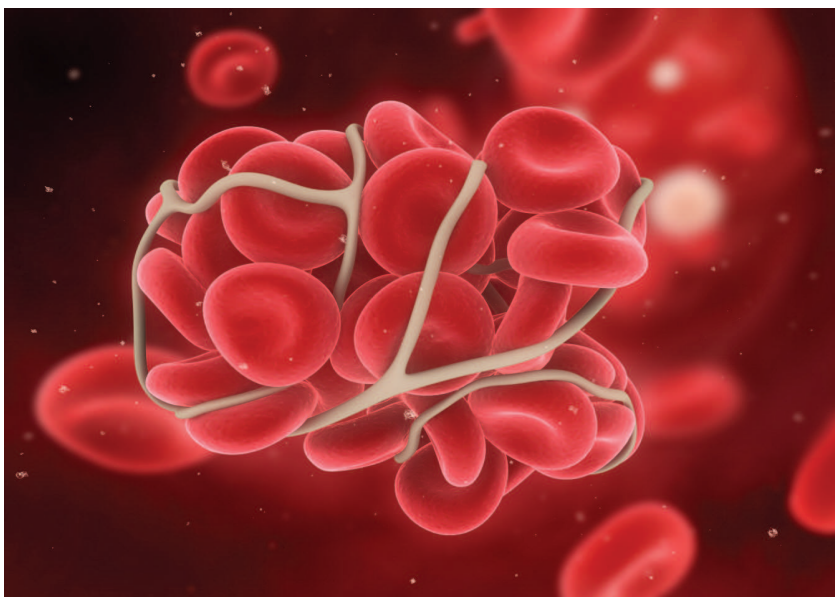


Postmenopausale Hormonsubstitution und Thrombo-Embolierisiko: Unterschied zwischen oraler und transdermaler Applikation?

Prof. Martin Birkhaeuser, Basel; Prof. Peymen Hadji, Marburg; Prof. Bruno Imthurn, Zürich; Prof. Alfred O. Mueck, Tübingen; Prof. Joseph Neulen, Aachen; Prof. Christian Thaler, München; Prof. Inka Wiegratz, Wiesbaden; Prof. Ludwif Wildt, Innsbruck



© Sebastian Kaulitzki - Fotolia

Venöse Thrombembolien manifestieren sich im Regelfall als tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder als potentiell lebensbedrohliche Lungenembolie (LE). Für perimenopausale Frauen im Alter von etwa 50 Jahren beträgt die Inzidenz einer TVT etwa 1–2 pro 1000 Frauen/Jahr. Seit Mitte der 70er Jahre ergab eine Serie von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, dass sich das Risiko für die Erstmanifestation einer TVT bei Frauen unter einer oralen (po) Estrogensubstitution (EST) mehr als verdoppelt. Diese Daten wurden im Rahmen mehrerer randomisierter kontrollierter Studien bestätigt: odds ratio (OR) 2,4; 95 % Confidence Interval (CI): 1,9–3,0 [1]. Lange Zeit war die Möglichkeit des TVT-Risikos unter transdermaler (td) EST nicht näher untersucht

worden. Erstmals in 2003 fand die französische Estrogen ThromboEmbolism Risk (ESTHER) Fall-Kontroll Studie deutliche Unterschiede zwischen oraler und transdermaler EST. Tatsächlich ergaben diese Daten für die td EST gegenüber nicht behandelten Frauen kein erhöhtes TVT-Risiko [2]. Diese ersten Hinweise wurden mittlerweile durch zwei große Kohortenstudien [3, 4] und eine Metaanalyse [5] bestätigt.

Das individuelle TVT-Risiko wird neben dem Lebensalter vor allem durch genetische Faktoren sowie durch Übergewicht und Lifestyle (Rauchen) beeinflusst. Ein besonders hohes Thrombembolie-Risiko ergibt sich zudem im Z.n. einer bereits eingetretenen TVT oder LE.

Beim Vorliegen derartiger TVT-Zusatzrisiken besteht eine relative oder sogar absolute Kontraindikation für eine orale EST. Beim Vorliegen ausgeprägter vasomotorischer Beschwerden und gleichzeitig deutlich erhöhtem TVT-Risiko kann sich ein erhebliches therapeutisches Dilemma ergeben. Mittlerweile verdichten sich die Hinweise, wonach die td EST auch bei Vorliegen definierter TVT-Risiken ein hohes Maß an Sicherheit bietet: eine aktuelle Kohortenstudie mit 1023 postmenopausalen Patientinnen ergab bei oraler EST ein sechsfach erhöhtes Risiko für ein TVT-Rezidiv (adjustiertes Hazard Ratio (HR): 6,4 (95 % CI 1,5–27,3)) verglichen mit unter einer td EST (adjustiertes HR von 1,0 (95 % CI: 0,4–2,4)) [6]. Ähnlich viel versprechend scheint die td EST auch beim Vorliegen der beiden häufigsten genetisch bedingten Thrombophilien zu sein: Während eine Metaanalyse für Patientinnen mit einer Prothrombin- oder einer Faktor V Leiden-Mutation unter einer oralen EST ein achtfach erhöhtes TVT-Risiko (OR: 8,0; 95 % CI: 5,4–11,9) ergab [7], zeigte eine erste Studie für Patientinnen mit pro-thrombotischen Mutationen unter einer td EST kein zusätzliches TVT-Risiko [8]. Auch für übergewichtige Patientinnen könnte die td EST hinsichtlich des erhöhten TVT-Risikos relativ sicher sein: die Metaanalyse von Canonico et al [7] zeigte für übergewichtige und adipöse Patientinnen gegenüber normalgewichtigen Kontrollen ein fast

dreifach erhöhtes VTE-Risiko (gepoolte OR: 2,6; 95 % CI 2,1–3,3), welches sich unter einer oralen EST auf das über fünffache erhöhte (gepoolte OR: 5,4; 95 % CI 2,9–10,0). Demgegenüber ergab eine Subgruppenanalyse der ESTHER-Studie für postmenopausale Patientinnen mit erhöhtem BMI unter einer td EST keine zusätzliche Erhöhung des TVT-Risikos [9].

Während das erhöhte TVT-Risiko unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva schon seit langem mit der Dosis der Ethinylestradiolkomponente korrelierte, war der Zusammenhang zwischen Estrogendosis und TVT-Risiko im Rahmen der po EST bis vor kurzem unklar. Erst Renoux et al. [3] konnten in 2010 ein deutlich höheres TVT-Risiko für Präparate mit hochdosiertes Estrogenkomponente nachweisen: Auf der Basis von sechs Beobachtungsstudien zeigte ihre Me-

taanalyse für Patientinnen unter einer niedrigdosierten po EST ein geringeres TVT-Risiko (gepoolte OR: 1,57; 95 % CI 1,48–1,68) als unter einer hochdosierten po EST (gepoolte OR: 1,91; 95 % CI 1,70–2,16) [3]. Vor diesem Hintergrund scheinen Hinweise von besonderem Interesse, wonach weder niedrig dosierte noch hochdosierte td EST Schemata das TVT-Risiko erhöhen [2, 3].

Die vielversprechenden Daten zur td EST gegenüber der oralen EST scheinen biologisch plausibel angesichts der unterschiedlichen Effekte auf hämostaseologische Parameter: Im Rahmen mehrerer randomisierter Studien fand sich nur bei Patientinnen unter po EST, aber nicht unter td EST eine Aktivierung der Gerinnungskaskade und eine erhöhte Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz). Diese Unterschiede lassen sich aus

dem fehlenden hepatischen first pass Effekt der td EST erklären [10, 11, 12, 13].

Literatur: www.gyne.de

Für die Autoren:

Prof. Dr. med. J. Neulen
Sekretär des Zürcher Gesprächskreises
Direktor der Klinik für
gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
der RWTH Aachen

Prof. Dr. med.
J. Neulen,
Sekretär des Zürcher
Gesprächskreises

