Pulmonary Embolism in Menopausal Hormone Therapy: a Population-based Register Study

Micaela SUNDELL, Anna-Clara SPETZ HOLM, Mats FREDRIKSON, Mats HAMMAR

Mikael HOFFMANN, Jan BRYNHILDSEN

Kontakt: micaela.sundell@liu.se

Jävsdeklaration

Inget att deklarera

Bakgrund

- MHT ökar risken för venös tromboembolism
- Gäller främst per oral behandling, ej transdermal
- Tidigare studier har studerat:
  - MHT som läkemedelsgrupp (oral och/eller transdermal)
  - Venös tromboembolism som grupp (DVT och lungembolisering) eller enbart DVT.
- Vi har endast hittat en tidigare studie som studerat relationen mellan MHT och lungembolisering separat för peroral och transdermal behandling.
  - Ingen skillnad, men låg kvalitet

Syfte

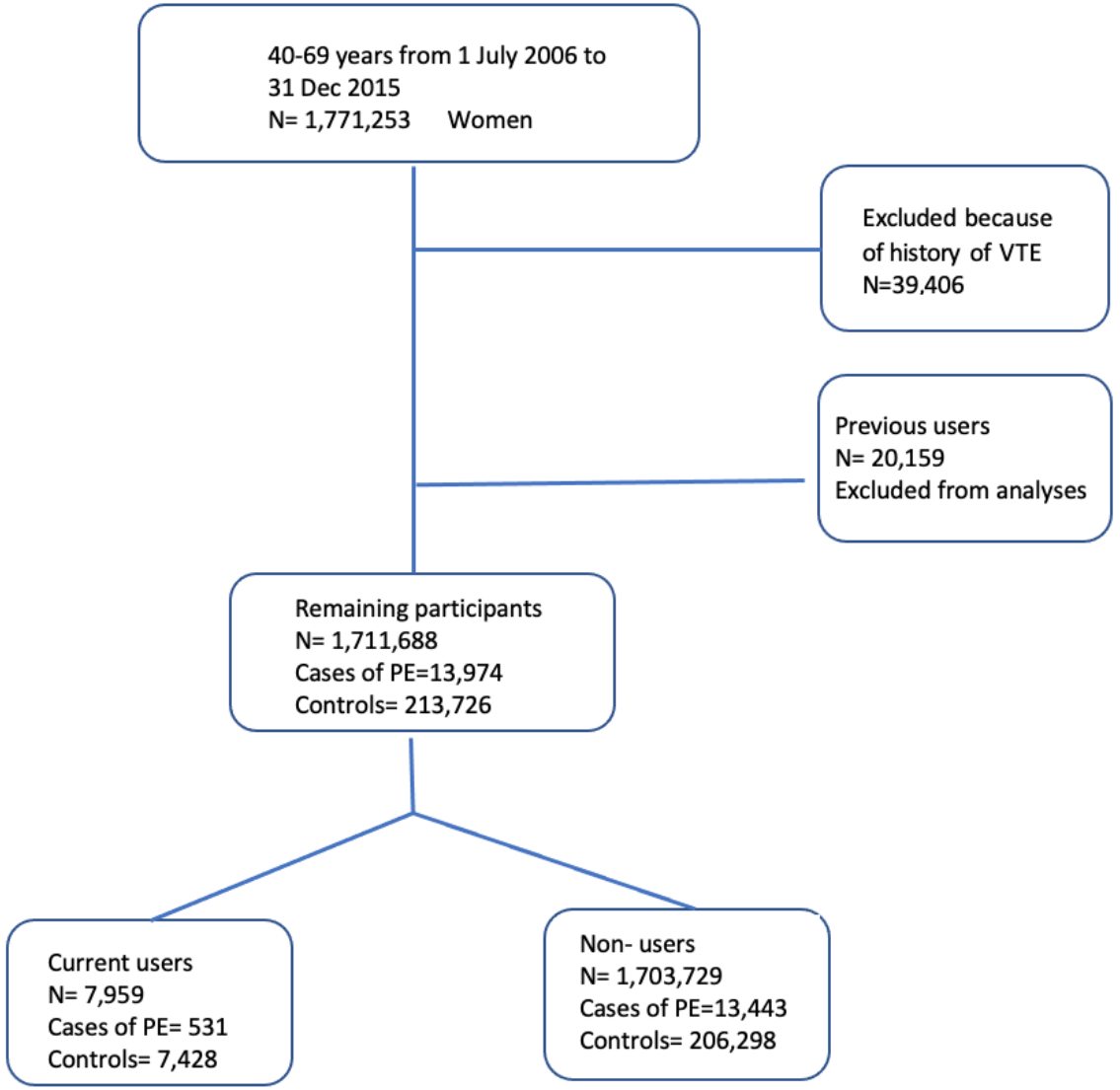
Övergripande syfte:

att undersöka risken för lungemboli hos kvinnor 40-69 år som använder MHT under perioden 2006–2015

- Primärt utfall: att undersöka risken för lungemboli vid MHT-användning beroende på administrationsväg (oral eller transdermal) och behandlingsduration
- Sekundära utfall: att undersöka associationen mellan MHT och lungemboli, beroende på typ av gestagen i kombination med östrogen

Metod

- Folkbokföringsregistret
- Patientregistret (öppenvårdsregistret+ slutenvårdsregistret)
- Dödsorsaksregistret
- Läkemedelsregistret


40-69 years from 1 July 2006 to 31 Dec 2015
N= 1,771,253 Women
Excluded because of history of VTE
N=39,406
Previous users
N= 20,159
Excluded from analyses
Remaining participants
N= 1,711,688
Cases of PE=13,974
Controls= 213,726
Current users
N= 7,959
Cases of PE= 531
Controls= 7,428
Non- users
N= 1,703,729
Cases of PE=13,443
Controls= 206,298

Definitioner

- Indexdatum= datum för lungemboli

- Current user= uttag 0-4 mån innan indexdatum
- New user= uttag 0-4 månader innan indexdatum. Inget uttag 5-12 månader innan indexdatum, men kan ha haft tidigare uttag
- First ever user= uttag 0-4 månader innan indexdatum. Inget tidigare uttag

	PE CASES (N)	CONTROLS (N)	ODDS RATIO	95 % CONFIDENCE INTERVAL	P-VALUE
MHT TOTAL					
CURRENT USERS	13974	213726	1.15	1.05-1.26	0.002
NEW USERS	13489	206911	1.21	0.89–1.64	0.217
FIRST EVER USERS	13459	206431	2.07	1.23-3.50	0.007
ORAL					
CURRENT USERS	13927	212562	1.24	1.13-1.37	< 0.001
NEW USERS	13487	206821	1.39	1.02-1.89	0.039
FIRST EVER USERS	13458	206410	2.32	1.34-4.00	0.002
TRANSDERMAL					
CURRENT USERS	13489	207450	0.64	0.48-0.87	0.004
NEW USERS	13454	206427	1.29	0.70-2.40	0.414
FIRST EVER USERS	13445	206319	1.42	0.33-6.08	0.639
NETA + ESTROGEN					
CURRENT USERS	13642	208604	1.39	1.20-1.61	< 0.001
NEW USERS	13460	206554	1.12	0.69–1.85	0.641
FIRST EVER USERS	13448	206339	2.33	0.91–5.97	0.077
MPA + ESTROGEN					
CURRENT USERS	13555	207444	1.60	1.31-1.95	< 0.001
NEW USERS	13458	206420	2.25	1.31-3.88	0.004
FIRST EVER USERS	13447	206326	2.52	0.87-7.30	0.090

Table 2. The risk of pulmonary embolism (PE) in current, new and first ever users of menopausal hormone therapy (MHT), subclassified by route of administration and type of progestin used in combination with estrogen. NETA= norethisterone acetate MPA= medroxyprogesterone acetate.

TREATMENT DURATION (YEARS)	PE CASES (N)	CONTROLS (N)	ODDS RATIO	95 % CONFIDENCE INTERVAL	P-VALUE
MHT TOTAL					
1	13,508	207,160	1.22	0.94–1.57	0.132
2	13,517	207,491	0.98	0.77–1.25	0.897
3	13,519	207,345	1.15	0.91–1.46	0.243
4	13,507	207,125	1.24	0.96–1.60	0.106
5	13,409	206,958	1.17	0.87–1.59	0.293
6	13,482	206,875	1.08	0.78–1.50	0.652
7	13,473	206,812	0.96	0.66–1.39	0.809
8	13,479	206,760	1.27	0.90–1.79	0.174
9	13,471	206,670	1.22	0.82–1.80	0.324
10	13,467	206,560	1.58	1.04-2.42	0.034
ORAL					
1	13,502	207,018	1.31	1.00-1.71	0.049
2	13,508	207,300	1.02	0.79–1.32	0.858
3	13,514	207,188	1.27	0.99–1.62	0.060
4	13,499	206,970	1.33	1.01–1.76	0.043
5	13,486	206,839	1.32	0.96–1.81	0.086
6	13,475	206,741	1.13	0.78–1.62	0.523
7	13,470	206,720	1.04	0.70–1.54	0.841
8	13,477	206,662	1.51	1.06–2.16	0.024
9	13,464	206,608	1.10	0.70–1.72	0.683
10	13,464	206,506	1.75	1.11–2.75	0.017
TRANSDERMAL					
1	13,447	206,436	0.50	0.18–1.34	0.168
2	13,448	206,460	0.51	0.21–1.24	0.139
3	13,447	206,419	0.51	0.19–1.37	0.180
4	13,448	206,411	0.71	0.29–1.74	0.450
5	13,443	206,384	0.00	n.a.	1
6	13,444	206,381	0.22	0.03–1.59	0.134
7	13,445	206,361	0.53	0.13–2.17	0.375
8	13,444	206,364	0.25	0.04–1.84	0.175
9	13,446	206,336	1.29	0.39–4.22	0.677
10	13,444	206,310	0.62	0.08–4.57	0.637

Table 3. The risk of pulmonary embolism (PE) depending on the duration of menopausal hormone therapy (MHT), subclassified by route of administration.

TREATMENT DURATION (YEARS)	PE CASES (N)	CONTROLS (N)	ODDS RATIO	95 % CONFIDENCE INTERVAL	P-VALUE
ORAL					
1	13,502	207,018	1.31	1.00-1.71	0.049
2	13,508	207,300	1.02	0.79–1.32	0.858
3	13,514	207,188	1.27	0.99–1.62	0.060
4	13,499	206,970	1.33	1.01–1.76	0.043
5	13,486	206,839	1.32	0.96–1.81	0.086
6	13,475	206,741	1.13	0.78–1.62	0.523
7	13,470	206,720	1.04	0.70–1.54	0.841
8	13,477	206,662	1.51	1.06–2.16	0.024
9	13,464	206,608	1.10	0.70–1.72	0.683
10	13,464	206,506	1.75	1.11–2.75	0.017

Styrkor och svagheter

- ❖Stor fullständig population
- ❖Validerade register
- ❖Träffsäker diagnos
- ❖Dispenserade recept

- Ovanligt utfall=otillräcklig power
- Begränsad information
- Varierande uppföljningstid

Slutsatser

- Användning av oral MHT ökar risken för lungemboli
- Transdermal MHT ökar ***inte*** risken för lungemboli
- Risken för lungemboli är störst i början, men betydligt lägre hos dem som tidigare haft behandling

  - Vikten av hur man definierar en nyanvändare
- Östrogen + MPA verkar innebära en något större risk än NETA.

TACK