



Evidenz zur Bedeutung der Applikationsroute

Moderne menopausale Hormontherapien und kardiovaskuläres Risiko

Hintergrund: Die Frage nach dem kardiovaskulären Sicherheitsprofil der Hormonersatztherapie (HRT) ist seit der Publikation der Women's Health Initiative (WHI)-Studie im Jahr 2002 umstritten und hat zu jahrzehntelanger Verunsicherung in der Klinik und bei Patientinnen geführt. Während neue Daten den Nutzen moderner, niedrigdosierter HRT zunehmend belegen, bleibt eine zentrale Frage ungeklärt: Unterscheidet sich das kardiovaskuläre Risiko zwischen oraler und transdermaler HRT-Applikation in der heutigen Praxis? Die gross angelegte schwedische Registeranalyse von Johansson soll diese Lücke schliessen.



Dr. med. Janna Pape

Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik Bern

Besprochene Studie:

Johansson Th et al: Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial. *British Medical Journal* 2024 Nov;27:387:e078784. DOI: 10.1136/bmj-2023-078784

Methodik der Studie von Johansson und Kollegen

Studiendesign: Nationale registerbasierte Kohortenstudie mit Emulation von 138 Studien aus schwedischen Registerverbindungen (Verschreibungs-, Entlassungs-, Todesursachenregister).

Populationen: 919 614 Frauen im Alter von 50 bis 58 Jahren aus Schweden zwischen 2007 und 2020, ohne vorherige HRT-Nutzung in den vorangegangenen zwei Jahren. Frauen wurden monatlichen Verschreibungsdaten zugeordnet und 1 von 8 HRT-Gruppen zugeteilt: Orale kombinierte kontinuierliche Therapie, orale kombinierte sequenzielle Therapie, orale unopponierte Östrogene, orale Östrogene mit lokalem Gestagen, Tibolon, transdermale kombinierte Therapie, transdermale unopponierte Östrogene – oder

keine Hormontherapie. Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden kardiovaskuläre Ereignisse erfasst. Die Kohorte schloss Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Malignomen in der Vorgeschichte aus.

Outcome: Koronare Herzerkrankung, zerebrale Ischämie, Myokardinfarkt, VTE (separat und als zusammengesetzter kardiovaskulärer Endpunkt)

Analysen: Cox proportional hazard modelling mit inverse probability of treatment weighting (IPTW) zur Anpassung auf Confounding. Die Analyse umfasste Intention-to-treat- und Per-Protocol-Analysen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden bei den 919 614 Frauen 24 089 kardiovaskuläre Ereignisse registriert.

Ischämische kardiovaskuläre Ereignisse: Für ischämische Ereignisse zeigte sich ein erhöhtes Risiko nur bei oraler kombinierter kontinuierlicher Therapie (HR 1,21; 95%-KI: 1,00–1,46) und Tibolon (HR 1,46; 95%-KI: 1,00–2,14) im Vergleich zu Nichtanwenderinnen. Dies entspricht etwa 11 neuen Fällen ischämischer Herzerkrankung pro 1000 Frauen unter oraler kombinierter kontinuierlicher Therapie oder Tibolon über ein Jahr.

Venöse Thromboembolie: Ein erhöhtes VTE-Risiko wurde bei oraler kombinierter

kontinuierlicher (HR 2,4; 95%-KI: 2,1–2,8) und sequenzieller Therapie (HR 1,96; 95%-KI: 1,5–2,6), oralen unopponierten Östrogenen (HR 1,76; 95%-KI: 1,3–2,4) sowie transdermaler kombinierter Therapie (HR 1,58; 95%-KI: 1,2–2,1) gefunden. Über ein Jahr gerechnet würde man bei 1000 Frauen unter diesen Therapien insgesamt 7 neue VTE-Fälle erwarten. Bei transdermalen unopponierten Östrogenen zeigte sich kein signifikant erhöhtes VTE-Risiko. Tibolon war mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und Herzinfarkte assoziiert, nicht aber mit Blutgerinnseln.

Interpretation

Diese Studie bestätigt bekannte VTE-Risiken der oralen HRT und zeigt transdermale Anwendungen als sicherer – die Studie ist damit methodisch wertvoll, aber nicht überraschend. Die Ergebnisse zu ischämischen Ereignissen sind unklarer: Ein Hazard Ratio von 1,21 für die orale kontinuierlich kombinierte Therapie mit einem Konfidenzintervall, das 1,0 einschliesst, spricht nur für einen statistisch grenzwertigen Effekt. Zentrale Limitationen sind residuales Confounding (besonders BMI und der Grund der HRT-Einleitung wurden nicht vollständig erfasst), die kurze Beobachtungsdauer von rund 2 Jahren mit offenen Langzeiteffekten, die Effekte



FIRST-TO-DISCUSS-NEWSLETTER

der verschiedenen Gestagenen in den HRT-Anwendungen sowie die Übertragbarkeit auf nicht-schwedische Populationen (welche unklar bleiben).

Für die Schweizer Praxis bedeutet dies: Die HRT bleibt eine sichere Option bei symptomatischen Frauen mit individualisierter Risikostratifizierung: Transdermales Estra-

diol wird für Patientinnen mit erhöhtem Thromboembolie- oder kardiovaskulärem Risiko bevorzugt, die orale HRT kann bei fehlenden VTE-Risikofaktoren mit Aufklärung angeboten werden. Entscheidend bleibt eine informierte Patientinnenbeteiligung unter Berücksichtigung von Symptomatik, Alter, Komorbidität und individueller Risikoab-

wägung. Nicht sinnvoll ist eine pauschale Empfehlung oder Ablehnung von HRT. □

Dr. med. Janna Pape

E-Mail: janna.pape@insel.ch

Internet: www.meno-pause.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.