

Madika AL et al.

Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of estrogen administration and progestogens in the E3N cohort.

Menopause 2021 Sep 27;28(11):1204-1208.

HINTERGRUND

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für Herz-Kreislauf-erkrankungen. Zu den Risikofaktoren einer arteriellen Hypertonie zählen Alter, erbliche Veranlagung, metabolisches Syndrom, Schlafapnoe-Syndrom und Lebensstilfaktoren (Übergewicht/Adipositas, salzreiche Ernährung, hoher Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, Rauchen, Stress). Daneben spielt das reproduktive Altern bei Frauen eine wichtige Rolle. So konnte erst kürzlich in einer prospektiven Kohortenstudie gezeigt werden, dass der Blutdruck v.a. beim Übergang von der Prä-/Peri- in die Postmenopause ansteigt [1]. Der Einfluss einer Hormonersatztherapie (HRT) auf den Blutdruck bzw. das Risiko einer arteriellen Hypertonie wird kontrovers diskutiert. Die aktuelle Auswertung der prospektiven Kohortenstudie E3N ging der Frage nach, inwiefern verschiedene HRT-Präparate das Risiko für die Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie bei Frauen in den Wechseljahren beeinflusst.

ZUSAMMENFASSUNG

Die prospektive E3N Kohortenstudie startete 1990 mit 98'995 40-65-jährigen Frauen, die alle 2-3 Jahre einen Fragebogen mit u.a. Fragen zur HRT-Anwendung und Komorbiditäten bzw. Medikamenteneinnahme zugeschiedt bekamen. Hierbei wurde auf die Anwendungsform von Östrogenen (oral, transdermal) und den Gestagentyp (mikronisiertes Progesteron (MP), Dydrogesteron (DYD), Pregnane (Medrogeston, MPA, CPA, CMA), Norpregnane (NOMAC, Promegeston), Testosteronderivate (z.B. NETA)) eingegangen, nicht aber auf die Dosierung und das Anwendungsregime (sequentiell- oder kontinuierlich-kombinierte HRT). In die vorliegende Auswertung wurden nur Frauen eingeschlossen, die bei Baseline bereits postmenopausal waren und keine arterielle Hypertonie hatten (n=49'905). Das Risiko für eine HRT-assoziierte inzidente arterielle Hypertonie wurde per Cox-Proportional-Hazard-Modell bestimmt. Wenn eine Frau verschiedene HRT-Präparate hintereinander anwandte, wurde sie jeweils den entsprechenden HRT-Kategorien zugeordnet.

Das mittlere Alter bei Studienbeginn betrug 54.2 ± 4.3 Jahre, das mittlere Follow-up 10.6 Jahre. 64.5% der Teilnehmerinnen hatten zu irgendeinem Zeitpunkt eine HRT verwendet. Bei diesen betrug die Latenz zwischen Menopause und HRT Start 1.9 ± 3.5 Jahre. Die mittlere HRT Anwendungsdauer war 7.5 ± 5.2 Jahre. Östrogene wurden vorwiegend transdermal (53%) eingesetzt, und 64% der HRT Anwenderinnen nutzen eine kombinierte HRT. Während des Follow-up wurden 10'173 Fälle von inzidentem Bluthochdruck dokumentiert.

Im Allgemeinen hatten im Vergleich zu Frauen, die nie eine HRT verwendet hatten, diejenigen, die jemals eine HRT verwendet hatten, ein leicht erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie (adjustierte HR 1.07, 95% KI 1.02-1.12). Die Subgruppenanalyse zeichnete ein für den klinischen Alltag nützlicheres Bild: eine Östrogenmonotherapie hatte keinen Einfluss auf das arterielle Hypertonie-Risiko (adjustierte HR 1.03, 95% KI 0.97-1.09), wohingegen eine kombinierte HRT es erhöhte (adjustierte HR 1.05, 95% KI 1.01-1.20). Beim Vergleich der Anwendungsformen zeigte sich nur für die orale, nicht aber für die transdermale Östrogengabe ein erhöhtes arterielles Hypertonie-Risiko (oral: adjustierte HR = 1.09; 95% KI 1.04-1.14 vs. transdermal: adjustierte HR = 1.03; 95% KI 0.99-1.07). Für die Beurteilung des Einflusses des Gestagentyps wurde die Anwendungsform der Östrogene nicht berücksichtigt, d.h. alle kombinierten HRT wurden miteinander verglichen. Hier zeigte sich, dass nur die kombinierten HRT-Präparate mit einem Pregnan- bzw. Norpregnan-Derivat signifikant mit einem Hypertonierisiko verbunden waren (HR = 1.12; 95% KI 1.06-1.19 bzw. HR = 1.06; 95% KI 1.01-1.13), nicht aber kombinierte HRT-Präparate mit MP oder DYD. Die HRT Anwendungsdauer spielte für das arterielle Hypertonie-Risiko keine Rolle. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine HRT mit einem kleinem, aber signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Bluthochdruck verbunden sei, insbesondere bei der Verwendung von oralem Östrogen in Kombination mit einem Gestagen aus der Gruppe der Pregnan- und Norpregnan-Derivate.

KOMMENTAR

Auf den ersten Blick mögen die Ergebnisse besorgniserregend erscheinen. Bei genauerer Betrachtung wird aber deutlich, dass v.a. Kombinationspräparate mit (Nor-)Pregnanen als risikobehaftet eingeschätzt werden. Diese sind auf dem Schweizer und Deutschen Markt entweder auf dem Rückzug bzw. bereits außer Handel. Transdermale Östrogene in Kombination mit einem stoffwechselneutralen Gestagen (MP, DYD) erhöhen das Risiko für eine inzidente arterielle Hypertonie jedoch nicht. Zudem hat die Studie einige relevante Schwächen: 1) es fehlen Angaben und Ergebnisse zu HRT-Präparate-Wechslerinnen, 2) HRT Dosis und Regime sind unbekannt, 3) viele der gewählten Adjustierungsfaktoren basieren auf Selbstangaben, 4) es wurde nicht für alle Risikofaktoren einer arteriellen Hypertonie adjustiert, 5) ein sog. Detection Bias kann nicht ausgeschlossen werden, d.h. Frauen mit HRT suchen evtl. häufiger Ärzte auf, so dass eine arterielle Hypertonie eher erkannt wird. Wie ist die aktuelle Studie im Kontext bisheriger wissenschaftlicher Literatur zu sehen? Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 zeigte für eine orale HRT einen neutralen Effekt auf den Blutdruck von hyper- und normotensiven postmenopausalen Frauen. Eine transdermale Östrogentherapie in Kombination mit MP zeigte sogar einen günstigen Einfluss auf den Blutdruck von normotensiven und einen neutralen Effekt auf den Blutdruck von hypertensiven postmenopausalen Frauen [2]. Jüngere Studien zeigen ebenfalls einen günstigen Einfluss einer HRT auf den Blutdruck [1, 3]. Somit bleibt als praktisches Fazit, analog zur S3-Leitlinie Peri/Postmenopause [4] Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie im Zweifelsfall transdermales Östrogen mit einem stoffwechselneutralen Gestagen zu verschreiben.

ABKÜRZUNGEN

E3N = Etude Epidémiologique de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education

MPA = Medroxyprogesteronacetat

CPA = Cyproteronacetat

CMA = Chlormadinonacetat

NOMAC = Nomegestrolacetat

NETA = Norethisteronacetat

REFERENZEN

- [1] Hyvärinen, M., et al.
Metabolic health, menopause, and physical activity-a 4-year follow-up study.
Int J Obes (Lond), 2021
- [2] Issa, Z., et al.
Effects of hormone therapy on blood pressure.
Menopause, 2015. 22(4): p. 456-68
- [3] Dogo, A., et al.
Menopausal hyperinsulinism and hypertension - new approach.
Gynecol Endocrinol, 2020. 36(8): p. 709-713
- [4] Inwald, E.C., et al.
Perimenopause and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020).
Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021. 81(6): p. 612-636

HERAUSGEBER

Deutsche Menopause
Gesellschaft e.V.
Präsidentin:
Dr. Katrin Schaudig

REDAKTION

Prof. Dr. Petra Stute
Leitende Ärztin Gyn. Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Inselspital, 3010 Bern

GESCHÄFTSSTELLEN

DMG e.V. und SGEM
Anne Becker, D-35041 Marburg
Email: Info-DMG@email.de
administration@meno-pause.ch