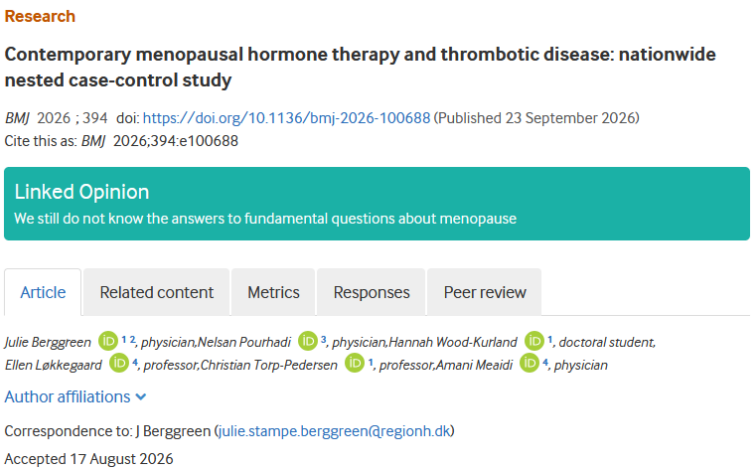
Ryzyko prozakrzepowe MHT: droga podania, dawka i czas mają znaczenie



Research

Contemporary menopausal hormone therapy and thrombotic disease: nationwide nested case-control study

BMJ 2026 ; 394 doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2026-100688 (Published 23 September 2026)
Cite this as: *BMJ* 2026;394:e100688

Linked Opinion
We still do not know the answers to fundamental questions about menopause

Article | Related content | Metrics | Responses | Peer review

Julie Berggreen [1,2], physician, Nelsan Pourhadi [3], physician, Hannah Wood-Kurland [1], doctoral student, Ellen Løkkegaard [4], professor, Christian Torp-Pedersen [1], professor, Amani Meaidi [4], physician

Author affiliations

Correspondence to: J Berggreen (julie.stampe.berggreen@regionh.dk)

Accepted 17 August 2026

Co zbadano i jak

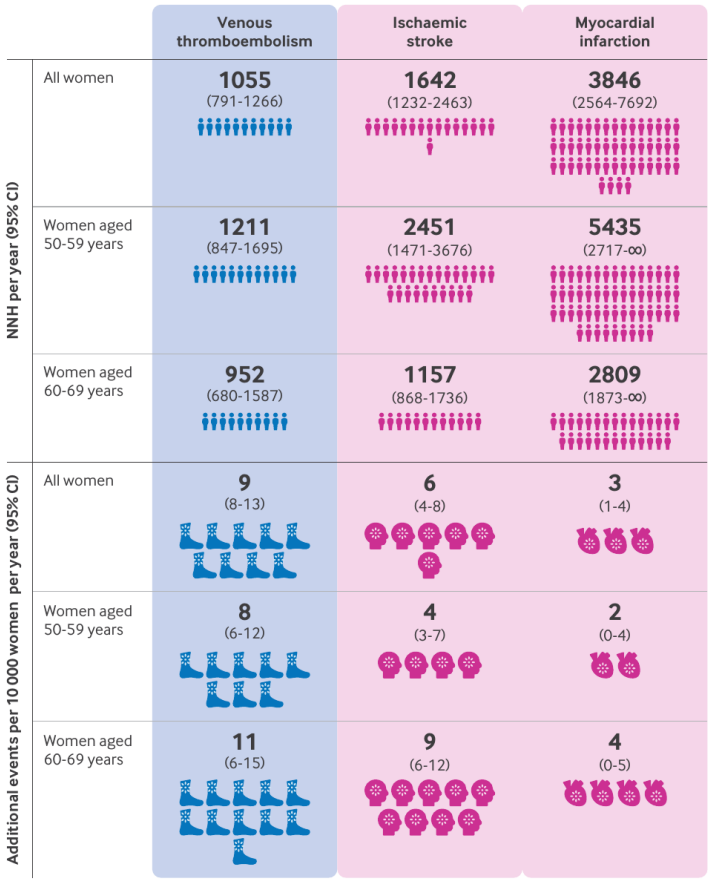
Badanie kliniczno-kontrolne zagnieżdżone w kohorcie (**nested case-control**), oparte na duńskich rejestrach krajowych. Kohorta objęła **1 060 082 kobiety w wieku 50–69 lat** (2003–2021, mediana obserwacji 9 lat). Zidentyfikowano 9807 przypadków VTE (zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna), 18 460 udarów niedokrwiennych i 11 974 zawałów serca; każdy przypadek dopasowano rocznikiem do 5 kontroli. Bieżące stosowanie MHT zdefiniowano jako wykupienie recepty w ciągu 90 dni przed zdarzeniem; dawkę i czas terapii wyliczono z rejestru recept.

Wykluczono kobiety z zakrzepicą w wywiadzie, nowotworem, chorobą wątroby, trombofilią, po owariektomii, leczeniu niepłodności, z endometriozą i PCOS (w publikacji pod nową nazwą PMOS). Modele skorygowano m.in. o dochód, wykształcenie, nadciśnienie, cukrzycę, migotanie przedsionków, migrenę, histerektomię, statyny, ASA i leki przeciwdepresyjne. **Brak danych o BMI i paleniu.** Poziom EBM: badanie obserwacyjne — pokazuje asocjację, nie przyczynowość.

Kontekst stosowania jest ważny dla interpretacji: 88% użytkowniczek przyjmowało MHT doustnie, a 60% z nich dawkę > 1 mg estradiolu na dobę. Estradiol stanowił > 96% terapii, skoniugowane estrogeny końskie praktycznie nie występowały — **wyniki dotyczą estradiolu**. W terapii złożonej dominował noretysteron (80%).

Ryzyko bazowe i nadmiar bezwzględny

U kobiet niestosujących MHT częstość wynosiła 15,8 VTE, 20,3 udaru i 13,0 zawału na 10 000 osobolat. Doustna MHT zwiększała roczne ryzyko bezwzględne o **0,09% dla VTE, 0,06% dla udaru i 0,03% dla zawału**. Odpowiada to NNH (liczbie kobiet, które muszą stosować doustną MHT przez rok, by wystąpiło jedno dodatkowe zdarzenie) **1055 dla VTE, 1642 dla udaru i 3846 dla zawału**. Nadmiar bezwzględny rośnie z wiekiem: u kobiet 60–69 lat to 11 dodatkowych VTE i 9 udarów na 10 000 rocznie, wobec 8 i 4 w grupie 50–59 lat.

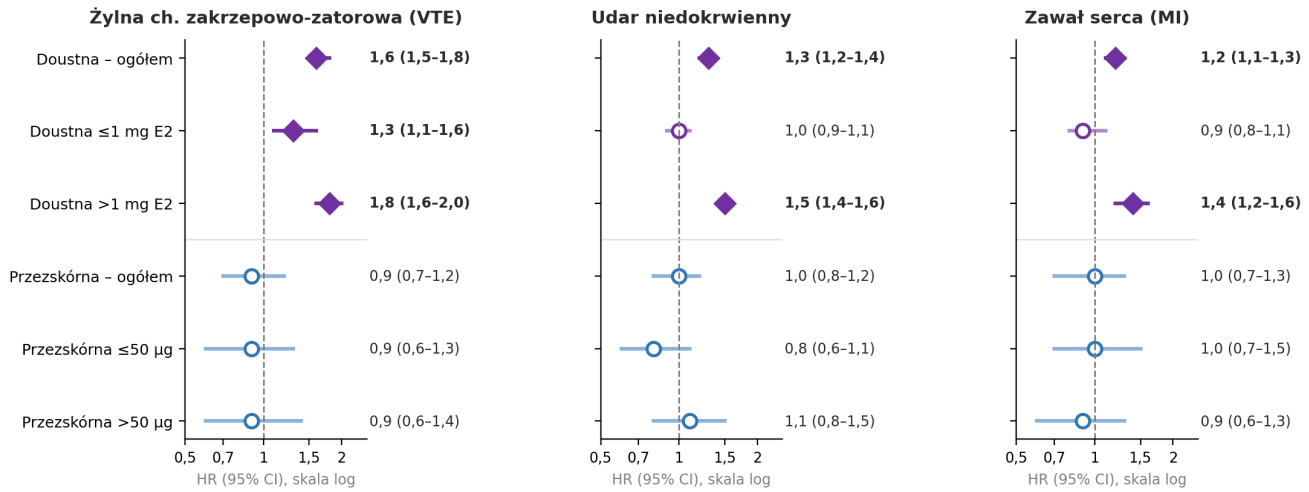


Rycina 1. Liczba potrzebna do wywołania szkody (NNH) w ciągu roku oraz liczba dodatkowych zdarzeń na 10 000 kobiet rocznie przy doustnej MHT, w podziale na wiek (kolumny: VTE, udar niedokrwienny, zawał serca). Źródło: Berggreen J i wsp., BMJ 2026;394:e100688, ryc. 5 (licencja CC BY-NC 4.0).

Droga podania i dawka

Doustna MHT wiązała się ze wzrostem względnego ryzyka wszystkich trzech zdarzeń: **VTE HR 1,6 (1,5–1,8), udar HR 1,3 (1,2–1,4), zawał HR 1,2 (1,1–1,3)**. Kluczowa jest dawka. Estradiol doustny ≤ 1 mg/d zwiększał tylko ryzyko VTE (HR 1,3), natomiast nie zwiększał ryzyka udaru ani zawału. Dawka > 1 mg/d dawała wyższe ryzyko we wszystkich trzech punktach; w bezpośrednim porównaniu wysokiej i niskiej dawki doustnej HR wyniósł 1,3 dla VTE oraz 1,5 dla udaru i zawału.

Estradiol przezskórny nie wiązał się ze wzrostem ryzyka VTE (HR 0,9; 0,7–1,2), udaru (HR 1,0) ani zawału (HR 1,0) — niezależnie od dawki (≤ 50 µg i > 50 µg).



Rycina 2. Skorygowane HR (95% CI) dla VTE, udaru niedokrwiennego i zawału serca wg drogi podania i dawki estradiolu, w porównaniu z brakiem bieżącej terapii hormonalnej. Romby pełne — wynik istotny statystycznie (dolna granica CI > 1). Opracowanie własne na podstawie Berggreen i wsp., BMJ 2026 (ryc. 1–3).

Czas trwania terapii

Analiza nowych użytkowniczek pokazuje dwa odrębne wzorce. **Ryzyko żylne jest najwyższe na początku**: w pierwszym roku doustnej dawki > 1 mg/d HR dla VTE wyniósł 3,2 (2,3–4,3). **Ryzyko tętnicze narasta z czasem**: udar był istotnie częstszy przy dawce > 1 mg/d stosowanej dłużej niż rok, zawał — dłużej niż 5 lat (HR 1,8 dla obu po > 5 latach). U kobiet na wysokiej dawce porównanie > 5 lat z < 1 rokiem dało HR 1,9 dla zawału, 1,4 dla udaru i 0,6 dla VTE.

Dwie obserwacje uspokajające: niska dawka doustna i każda terapia przezskórna nie zwiększały ryzyka udaru ani zawału niezależnie od czasu stosowania, a **przeszłe stosowanie MHT** (od 5 lat do 90 dni przed zdarzeniem) nie wiązało się z żadnym podwyższonym ryzykiem.

Czas trwania terapii (nowe użytkowniczki)

	< 1 rok	1–5 lat	> 5 lat
VTE – E2 doustny ≤1 mg/d	1,4 (1,0–2,0)	**1,5** (1,1–2,0)	1,2 (0,8–1,8)
VTE – E2 doustny >1 mg/d	**3,2** (2,3–4,3)	**1,4** (1,1–1,9)	**1,9** (1,4–2,5)
Udar – E2 doustny ≤1 mg/d	0,8 (0,6–1,1)	0,9 (0,7–1,2)	1,0 (0,7–1,3)
Udar – E2 doustny >1 mg/d	1,2 (0,9–1,7)	**1,4** (1,1–1,7)	**1,8** (1,4–2,2)
Zawał – E2 doustny ≤1 mg/d	0,7 (0,5–1,1)	1,0 (0,7–1,3)	1,0 (0,7–1,5)
Zawał – E2 doustny >1 mg/d	1,0 (0,6–1,4)	1,2 (0,9–1,6)	**1,8** (1,4–2,4)

Rycina 3. HR (95% CI) dla doustnego estradiolu wg dawki dobowej i czasu trwania terapii u nowych użytkowniczek. Pola kolorowe — wynik istotny statystycznie; intensywność koloru odpowiada wielkości HR. Opracowanie własne na podstawie Berggreen i wsp., BMJ 2026 (ryc. 4).

Schemat i progestagen

Wśród schematów doustnych najwyższe HR dla VTE dotyczyło terapii **cyklicznej (1,9)** oraz połączenia **estradiolu z MPA (1,9)**. Połączenie estradiolu z lewonorgestrelem nie zwiększało ryzyka VTE ani udaru, ale wiązało się z HR 1,9 dla zawału — przy zaledwie 18 przypadkach. W terapii przezskórnej jedynym sygnałem był zawał przy schemacie złożonym cyklicznym (HR 2,1; 1,1–4,1), opisany przez autorów jako wynik oparty na nielicznych danych (12 przypadków).

Schemat / substancja	VTE	Udar niedokrwienny	Zawał serca
Droga doustna			
Estrogen sam (E2)	**1,4 (1,2–1,7)**	**1,5 (1,3–1,7)**	1,2 (1,0–1,4)
E2 + noretysteron (NETA)	**1,6 (1,4–1,8)**	**1,3 (1,2–1,4)**	1,2 (1,0–1,3)
E2 + medroksyprogesteron (MPA)	**1,9 (1,4–2,6)**	1,3 (1,0–1,7)	1,4 (1,0–1,9)
E2 + lewonorgestrel (LNG)*	1,0 (0,5–1,9)	0,8 (0,5–1,4)	**1,9 (1,1–3,4)**
Złożona ciągła	**1,5 (1,3–1,7)**	**1,2 (1,1–1,4)**	1,2 (1,0–1,3)
Złożona cykliczna	**1,9 (1,6–2,4)**	**1,3 (1,1–1,6)**	1,2 (1,0–1,5)
Droga przezskórna			
Estrogen sam (E2)	1,0 (0,7–1,5)	1,0 (0,8–1,4)	0,9 (0,6–1,3)
E2 + noretysteron (NETA)	0,8 (0,4–1,4)	0,9 (0,6–1,4)	1,2 (0,7–1,9)
E2 + lewonorgestrel (LNG)*	1,1 (0,5–2,6)	0,6 (0,3–1,3)	0,6 (0,2–1,8)
Złożona ciągła	0,9 (0,5–1,6)	0,7 (0,4–1,1)	0,7 (0,4–1,2)
Złożona cykliczna	0,7 (0,2–1,9)	1,3 (0,7–2,4)	**2,1 (1,1–4,1)**

*Tabela 1. Skorygowane HR (95% CI) wg schematu i progestagenu; wyróżnione wyniki istotne statystycznie. *W grupie E2 + LNG lewonorgestrel podawano głównie jako wkładkę wewnątrzmaciczną (62% wszystkich użytkowniczek tego połączenia). Dane: Berggreen i wsp., BMJ 2026 (ryc. 1–3).*

Badanie **nie obejmowało dydrogesteronu ani progesteronu mikronizowanego**, które w Polsce są często stosowane w terapii złożonej. Wniosków dotyczących progestagenów nie można więc na nie przenosić automatycznie.

Co z tego wynika dla praktyki?

- Przed włączeniem MHT zbierz wywiad zakrzepowy osobniczy i rodzinny, oceń ryzyko sercowo-naczyniowe w SCORE2/SCORE2-OP i odnotuj BMI oraz palenie — czynniki, których to badanie nie uwzględniło.
- U kobiet z czynnikami ryzyka VTE lub sercowo-naczyniowymi (otyłość, palenie, migrena, wiek 60+) wybieraj **estradiol przezskórny** (plaster lub żel).
- Jeśli wybierasz drogę doustną, utrzymuj **≤ 1 mg estradiolu na dobę**. Gdy 1 mg nie kontroluje objawów, rozważ zmianę drogi podania na przezskórną zamiast zwiększania dawki doustnej.
- Pierwszy rok doustnej dawki > 1 mg/d to okres największego ryzyka VTE — omów z pacjentką objawy alarmowe zakrzepicy i zatorowości oraz postępowanie przy unieruchomieniu i zabiegach.
- Przy wieloletniej terapii doustnej dawką > 1 mg/d (szczególnie > 5 lat) regularnie oceniaj wskazania: zmniejszenie dawki lub zmiana drogi podania.
- Ochrona endometrium przy estradiolu przezskórnym: w Polsce np. Mirena. W badaniu połączenie przezskórnego estradiolu z LNG nie wiązało się ze wzrostem ryzyka (wszystkie HR nieistotne), ale liczby były małe.
- Schemat cykliczny doustny miał najwyższe HR dla VTE spośród schematów — to argument za schematem ciągłym lub drogą przezskórną u kobiet z czynnikami ryzyka.
- Rozmawiaj z pacjentką w liczbach bezwzględnych: ok. 9 dodatkowych zakrzepów na 10 000 kobiet rocznie przy terapii doustnej. Ryzyko nie utrzymuje się po zakończeniu terapii.

Podsumowanie

Duńskie badanie w oparciu o krajowe rejestry (BMJ, 23.09.2026; ponad milion kobiet w wieku 50–69 lat) pokazuje, że **doustna MHT z estradiolem,** wiąże się z wyższym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (HR 1,6) niezależnie od dawki, schematu i czasu stosowania, najwyższym w pierwszym roku terapii dawką > 1 mg/d (HR 3,2). Udar niedokrwienny i zawał serca pojawiają się wyłącznie przy doustnym estradiolu > 1 mg/d stosowanym dłużej niż rok (HR 1,8 po > 5 latach), szczególnie przy stosowaniu terapii sekwencyjnej. Dawka ≤ 1 mg/d nie zwiększała ryzyka związanego z miażdżycą tętnic. **Droga przezskórna nie wiązała się ze wzrostem ryzyka zakrzepowego niezależnie od dawki i czasu**; w liczbach bezwzględnych doustna MHT to ok. 9 dodatkowych epizodów VTE, 6 udarów i 3 zawały na 10 000 kobiet rocznie. To dane obserwacyjne, bez informacji o BMI i paleniu papierosów.

Praktyka wskazuje zaczynanie terapii od najniższej dawki (25 µg/d) przezskórnej, utrzymujemy dawkę do 3-4 tyg do stabilizacji objawów, ewentualnie wzrost dawki. Droga doustna dla pacjentek bez zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zaskakujące ryzyko zawału serca w przypadku **doustnego estradiolu** z LNG-IUS (HR 1,9) ale nie terapii przezskórnej.

Ograniczenia

- Badanie obserwacyjne: brak BMI i palenia, możliwe resztkowe zakłócenia. Autorzy wskazują jednak, że brak ryzyka u byłych użytkowniczek i zgodność z RCT (synteza NICE: RR 1,8 dla doustnej MHT vs placebo) przemawiają za mechanizmem farmakologicznym.
- Brak danych o wieku menopauzy. Wyższe ryzyko udaru i zawału przy rozpoczęciu terapii przed 50 r.ż. (HR 1,5) może częściowo odzwierciedlać przedwczesną menopauzę, a nie samą MHT.
- Terapię przezskórną częściej przepisuje się kobietom obciążonym ryzykiem — to raczej osłabiałoby jej korzystny wynik niż go zawyżało. Użytkowniczek przezskórnych było jednak niewiele (np. 53 przypadki VTE), stąd szerokie przedziały ufności w podgrupach.
- Populacja duńska, jednorodna etnicznie; wykluczenie kobiet z endometriozą, PCOS i trombofilią ogranicza uogólnienie wyników.
- Nie analizowano dydrogesteronu ani progesteronu mikronizowanego.
- Badanie bez finansowania zewnętrznego. Konflikty interesów: A. Meaidi — honoraria Astellas; E. Løkkegaard — honoraria Gedeon Richter i Pfizer, wsparcie wyjazdów Merck, Astellas i Gedeon Richter.

Źródła

Berggreen J, Pourhadi N, Wood-Kurland H, Løkkegaard E, Torp-Pedersen C, Meaidi A. Contemporary menopausal hormone therapy and thrombotic disease: nationwide nested case-control study. BMJ 2026;394:e100688. https://doi.org/10.1136/bmj-2026-100688

Vargas B. Thrombotic Risks Vary Across Menopausal Hormone Therapy Regimens. Medscape Medical News, 28.09.2026.

Komentarz powiązany: „We still do not know the answers to fundamental questions about menopause". BMJ 2026 (wg Medscape autorką jest A. Meaidi; pełny tekst nieanalizowany).

Liczba przeanalizowanych źródeł: 2 (pełny tekst publikacji BMJ + doniesienie Medscape).