

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Menopausale Hormontherapie (MHT) bei internistischen Erkrankungen

Birkhäuser M

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (1)

(Ausgabe für Österreich), 7-15

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 6-14

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Menopausale Hormontherapie (MHT) bei internistischen Erkrankungen*

M. Birkhäuser

Kurzfassung: Postmenopausale Frauen leiden zusätzlich zu klimakterischen Beschwerden oft an internistischen Grundkrankheiten. Daher ist es wichtig zu wissen, wann eine Hormonsubstitution (Menopausale Hormontherapie [MHT]) in welcher Form verordnet werden darf, wenn mit nichthormonalen Alternativen keine genügende Besserung erzielt werden kann, und wo eine MHT kontraindiziert ist.

Zur Verminderung des Risikos einer MHT bei internistischen Grundkrankheiten gelten folgende Grundregeln:

- Beginn der MHT innerhalb des „günstigen Fensters“ (< 60 Jahren resp. innert 10 Jahre ab Menopause), außer bei den Kontraindikationen Angiopathie, Koronaropathie und bei anderen vaskulären Pathologien.
 - Verwenden der niedrigsten wirksamen Dosis, wenn möglich $\leq 50 \mu\text{g}$ Östradiol/Tag transdermal resp. $\leq 2 \text{ mg}$ Östradiol/Tag peroral. Praktisch alle bekannten Nebenwirkungen der MHT sind dosisabhängig.
 - Bei alleinigen urogenitalen Symptomen nur vaginal-lokale Östrogengabe einsetzen.
 - Zahlreiche internistische Krankheiten werden durch Leberfaktoren beeinflusst oder induzieren selbst Veränderungen bestimmter Leberparameter (z. B. Gerinnungsfaktoren, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Deshalb ist zur Vermeidung eines unerwünschten First-Pass-Effektes eine transdermale Östradiolgabe (Pflaster oder Gel) vorzuziehen.
 - Bei kombinierter MHT soll außer bei speziellen Indikationen ein metabolisch neutrales Gestagen wie Progesteron, Dydrogesteron oder Dienogest gewählt oder Norethisteronacetat transdermal verabreicht werden. Gestagene mit glukokortikoider Partialwirkung wie Medroxyprogesteronacetat sind außer als Kurzzeitgabe zu vermeiden, v. a. bei erhöhtem Thromboserisiko.
 - Drospirenon besitzt eine antimineralkortikoid Wirkung, die bei erhöhtem Blutdruck gezielt eingesetzt werden kann,
 - Zyklische Schwankungen der Serumspiegel sind zu vermeiden und deshalb statt einer sequenziellen eine kontinuierlich-kombinierte MHT durchzuführen. Dabei kann das Gestagen auch intrauterin (hormonbeladenes IUD) verabreicht werden.
- Aus der klinischen Gesamtsituation und der Literatur ist nicht immer klar abzuleiten, ob im Einzelfall pro oder kontra MHT entschieden werden muss. Oft entscheidet das Vorhandensein oder das Fehlen von Angiopathien (z. B. bei sys-

temischem Lupus erythematoses oder bei Diabetes mellitus). Bei Vorliegen von Angiopathien besteht eine absolute Kontraindikation gegen MHT. Bestimmte Krankheiten sind erst in späteren Stadien von einer Angiopathie begleitet. Ohne Angiopathie ist beim Erfüllen zusätzlicher Kriterien eine MHT oft vertretbar. So ist bei einer stabilen, gut eingestellten arteriellen Hypertonie ohne Gefäßschäden eine transdermale MHT erlaubt.

Bleibt bei einer Patientin mit internistischer Grunderkrankung die Indikation für eine MHT aus gynäkologisch-endokrinologischer Sicht unklar, so muss auch aus rechtlichen Gründen das weitere Vorgehen hinsichtlich MHT (Verabreichungsform, Dosierung, zu verwendendes Gestagen, zusätzlich nötige Kontrollen) mit dem zuständigen Internisten abgesprochen und unter Einbezug der Patientin der Nutzen gegen die allfälligen Risiken sorgfältig abgewogen werden.

Schlüsselwörter: Menopausale Hormontherapie, internistische Erkrankung, Hypertonie, Lupus erythematoses, Diabetes mellitus, Gestagene, transdermal

Abstract: Menopausal Hormone Therapy in Patients Suffering from Chronic Diseases.

Frequently, postmenopausal women suffer from chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus, or lupus erythematoses in addition to their climacteric symptoms. It is therefore important to know if or how it is still allowed to prescribe a menopausal hormone therapy (MHT), particularly in women not responding to a non-hormonal alternative or presenting a contraindication.

To minimize the risk of a MHT in women suffering from a chronic disease, the following rules have to be respected:

- Initiation of MHT within the “window of opportunity” (50–60 years of age, less than 10 years since menopause), with the exception of contraindications against MHT such as angiopathy, coronaropathy, and other vascular pathologies.
- Use of the lowest effective dose, if possible $\leq 50 \mu\text{g}$ estradiol/day transdermally or $\leq 2 \text{ mg}$ estradiol/day perorally, respectively. Nearly all known side effects of MHT are dose-dependent.
- In women presenting exclusively urogenital and no systemic symptoms, only the vaginal administration of local estrogens should be used.
- Many chronic systemic diseases are influenced by hepatic factors or induce themself-

ves changes of certain hepatic factors, such as of coagulation factors or of the renin-angiotensin system. Therefore, to avoid unwanted side effects due to the hepatic first-pass effect, transdermal estradiol (patch, gels) should be used preferentially.

- In combined MHT, metabolically neutral progestins such as progesterone, dydrogesterone, or dienogest or transdermal norethisterone acetate should be used, except in special indications. Progestins with glucocorticoid partial activity such as medroxyprogesterone acetate should be avoided (except for short-term use), particularly in presence of an increased thromboembolic risk.
- Drospirenone possesses an antimineralkortikoid activity. It can be used specifically in women with controlled arterial hypertension.
- Cyclical fluctuations of hormonal serum levels should be avoided. Therefore, continuous-combined MHT has to be preferred to sequential administration. The progestin component can be administered by the intrauterine way (progestin-containing IUD).

From the given clinical context and from the literature, it cannot always be deduced clearly if we have to decide, in the individual case, in favour or against MHT. Quite often, the presence or absence of an angiopathy is decisive (systemic lupus erythematoses or diabetes mellitus): in presence of any angiopathy, there is an absolute contraindication. Some diseases are accompanied by angiopathies only in more advanced stages. Without angiopathy, MHT may be justified, depending of additional criteria. For instance, in a patient having a stable, correctly treated arterial hypertension without angiopathy, transdermal MHT is permitted.

If in a patient with an underlying chronic disease the indication for an MHT remains undetermined from the gynaecological-endocrinological point of view, the modus operandi has to be discussed together with the physician in presence of the patient, for medical as well as for legal reasons. Way of administration, dosage, progestin to be used, eventual additional specific controls, and last but not least the individual risks and benefits to be expected have to be discussed and evaluated together. **J Gynäkol Endokrinol 2014; 24 (1): 7–15.**

Key words: menopausal hormone therapy, chronic diseases, hypertension, lupus erythematoses, diabetes mellitus, gestagens, transdermal

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Thomas Rabe aus: Rabe T (Hrsg). Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie – Band 2. Heidelberg, 2013; 497–504. ISBN/Art.-Nr.: 978-3-00-042948-4, www.seminarbuch-gyn-endo.de

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bern, Schweiz, CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Es ist unbestritten, dass die Menopausale Hormontherapie (MHT, früher als Hormonersatztherapie [HRT] bezeichnet [1]) bis heute die wirksamste Behandlung für klimakterische Beschwerden bleibt. Dazu gehören insbesondere die oft sehr belastenden vasomotorischen Symptome und die urogenitale Atrophie, aber auch andere menopausale Beschwerden wie

Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie sexuelle Dysfunktion einschließlich Libidoabfall, die sich alle unter einer MHT bessern können [1, 2]. Zudem wird die MHT von den meisten Menopausengesellschaften innerhalb des günstigen Fensters seit Kurzem wieder als Methode der Wahl für die Primärprävention von Frakturen in der Peri- und frühen Postmenopause eingestuft [2].

Da postmenopausale Frauen nicht selten zusätzlich zu ihren klimakterischen Beschwerden an einer oder mehreren internistischen Grundkrankheiten leiden, ist es für den Praktiker wichtig zu wissen, bei welchen internistischen Leiden eine MHT – allenfalls mit Auflagen – noch vertretbar bleibt, wenn mit nichthormonalen Alternativen keine genügende Besserung des klimakterischen Syndroms und der Lebensqualität erzielt werden kann, und wo eine MHT in jedem Falle kontraindiziert ist. Dieser Beitrag versucht, eine Antwort für diejenigen internistischen Erkrankungen zu geben, bei denen eine entsprechende Evidenz vorliegt.

■ 1. Erkrankungen des kardiovaskulären Systems

Bereits die Framingham Study hatte bei gesunden unbehandelten Frauen gezeigt, dass in jeder Altersgruppe diejenigen Frauen das kleinere kardiovaskuläre Risiko besitzen, die noch nicht postmenopausal sind [3]. Später haben die Nurses' Health Study [4], der WHI-Trial [5–8] und der DOPS-Trial [9] übereinstimmend ergeben, dass das kardiovaskuläre Risiko unter Östrogensubstitution niedriger ist als bei nicht-substituierten Frauen, sofern die Hormongabe innerhalb des „günstigen Fensters“ begonnen wird. Das „günstige Fenster“ entspricht einem MHT-Beginn innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause bzw. unterhalb der Altersgrenze von 60 Jahren [1, 2]. Diese Regel des „günstigen Fensters“ gilt allerdings nur für gesunde Frauen ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen.

Wie ist bei Frauen mit vorbestehenden kardiovaskulären Problemen vorzugehen?

1.1. Arterielle Hypertonie

Dass bei normotonen Frauen unter transdermale Östradiol in der Regel eine Senkung des zirkadianen Blutdrucks und nicht, wie oft fälschlicherweise befürchtet, ein Anstieg eintritt, wurde erstmals 1998 nachgewiesen [10]. Mueck und Seeger zeigten in einer Studie mit transdermaler MHT bei 1397 Frauen, die alle vor Beginn der MHT einen diastolischen Druck von > 100 mmHg aufwiesen, dass auch bei hypertensiven Frauen der Blutdruck im Mittel um systolisch 7 und diastolisch 9 mmHg abfiel. Für 39 % der Studienteilnehmerinnen fand sich unter transdermale Östradiol ein diastolischer Abfall von > 10 mmHg, obwohl der Großteil dieser Patientinnen bereits unter antihypertensiver Behandlung stand [11]. Wie die Studie von Brownley et al. zeigt (Abb. 1) [12], wird innert der ersten 5 Jahre nach der Menopause bei normotensiven Frauen der arterielle Blutdruck durch eine orale Östrogengabe gesenkt. Danach verliert sich dieser günstige Effekt auf den Blutdruck. Somit darf damit gerechnet werden, dass eine in

den ersten 5 Jahren nach der Menopause begonnene transdermale Östrogengabe eine behandelte und gut eingestellte arterielle Hypertonie nicht verschlechtert.

Wegen der Möglichkeit einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als Folge des First-Pass-Effektes sollte bei Hypertonikerinnen eine perorale Östrogengabe vermieden werden. Dagegen wurde sogar unter einer transdermalen Östradiolgabe von 200 µg/Tag kein Anstieg von Angiotensinogen II und somit keine Stimulation des RAAS beobachtet [13].

Unter den verfügbaren Gestagenen eignet sich wegen seiner antimineralokortikoiden Wirkung vor allem Drospirenon, das aber leider nicht als Reinsubstanz erhältlich ist und somit nicht mit transdermale Östradiol kombiniert werden kann. Sofern bei einer stabil eingestellten hypertensiven Patientin nicht auf orales Östradiol verzichtet werden kann, ist als fixe Kombination ein Präparat mit Drospirenon empfehlenswert, das die Aldosteron-Rezeptoren spezifisch blockiert.

Zusammengefasst müssen bei Frauen mit arterieller Hypertonie, bei denen eine MHT in Erwägung gezogen wird, folgende 3 Grundregeln beachtet werden:

1. Eine MHT darf erst dann begonnen werden, wenn die Hypertonie optimal eingestellt und die Patientin unter antihypertensiver Behandlung normoton ist. Eine MHT bei Frauen mit nicht oder ungenügend kontrollierter Hypertonie führt zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen Risiken, insbesondere des zerebrovaskulären Risikos [14].
2. Bei Hypertonikerinnen darf eine MHT nur neu begonnen werden, wenn noch keine zur Hypertonie sekundären Gefäßschäden vorliegen.
3. Der transdermalen Östradiolgabe als Gel oder als Pflaster ist gegenüber der oralen Einnahme der Vorzug zu geben.

1.2. Koronare Herzkrankheit, Status nach Myokardinfarkt

Der Nutzen einer MHT zur kardiovaskulären Sekundärprävention wurde in der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS [15]) untersucht. Die Resultate zeigten insgesamt für das primäre Studienziel (nichtfataler Herzinfarkt oder koronarer Tod) und das sekundäre Studienziel (koronare Revaskularisierung, instabile Angina, Herzinsuffizienz, Herzstillstand mit erfolgreicher Kardioversion, Schlaganfall oder transiente zerebrovaskuläre Attacke, periphere arterielle Ver-

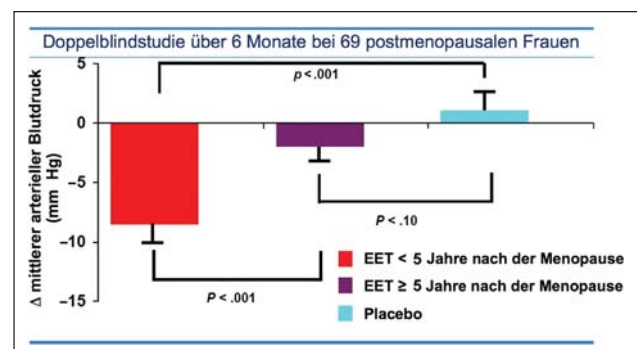


Abbildung 1: Wirkung einer transdermalen Östrogengabe < 5 und ≥ 5 Jahre nach der Menopause. Mod. nach [12]. © Thomas Rabe

schlusskrankheit) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: 172 Frauen in der MHT-Gruppe und 176 Frauen in der Placebogruppe erlitten einen Herzinfarkt oder starben an einer koronaren Herzkrankheit (Relative Hazard [RH], 0,99; 95%-Vertrauensintervall [CI]: 0,80–1,22).

Dieses Fehlen einer insgesamt günstigen Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko trotz einer Senkung des LDL-Cholesterins um 11 % und eines Anstiegs des HDL-Cholesterins um 10 % (beides signifikant, $p < 0,001$) in HERS unterstreicht die entscheidende Bedeutung der lokalen pathologischen Veränderungen an der Gefäßwand und somit der endothelialen Dysfunktion und beweist, dass eine MHT zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen nicht indiziert ist. Auch in der WHI zeigt der erstmalige Beginn einer MHT jenseits des „günstigen Fensters“ keinen Nutzen, sondern sogar einen Trend zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [6–8]. Somit ist der erstmalige Beginn einer MHT jenseits des „günstigen Fensters“ bei bekannter koronarer Herzkrankheit kontraindiziert.

Für eine zuverlässige Aussage dafür, wie beim Auftreten eines koronaren Ereignisses unter bereits länger dauernder MHT vorzugehen ist, fehlt eine solide Evidenz. Aus den verfügbaren Daten lässt sich vermuten, dass die direkte Weiterführung der MHT in Form einer transdermalen Low-dose-Substitution vertretbar ist, wenn sich dadurch schwere vasomotorische Symptome mit der Gefahr des Auftretens von Koronarspasmen und Reinfarkt vermeiden lassen.

Nach einem Herzinfarkt sollte keine HRT neu begonnen werden. Als Ausnahme kann bei Frauen unter 60 Jahren nach einem Jahr ab dem Myokardinfarkt eine niedrig dosierte transdermale MHT unter gleichzeitiger Gabe eines Statins diskutiert werden. Ein solcher Therapieentscheid muss immer zusammen mit dem Kardiologen gefällt werden.

1.3. Status nach venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE)

Das MHT-bezogene Risiko für schwere thromboembolische Ereignisse ist dosisabhängig und nimmt mit dem Alter zu [16–19]. Bei Frauen unter dem Alter von 60 Jahren ohne persönliche und familiäre Risikofaktoren ist das VTE-Risiko insgesamt gering und liegt in der WHI für die kombinierte Gabe von CEE (konjugierte equine Östrogene) und MPA (Medroxyprogesteronacetat) in der Gruppe der 50–59-Jährigen bei 11 zusätzlichen Fällen per 10.000 Frauenjahre. Das Risiko ist mit Adipositas und Thrombophilie positiv assoziiert und im ersten Behandlungsjahr am höchsten [16–19]. Klinisch relevant wird das Risiko bei einer Kumulation von Risikofaktoren, vor allem bei Frauen mit angeborenen Gerinnungsstörungen wie APC-Resistenz [20].

Bei transdermaler Östrogengabe ist das Risiko eines ersten VTE im Vergleich zu einer oralen HRT signifikant niedriger, da der hepatische First-Pass-Effekt vermieden wird. Eine niedrig dosierte transdermale Östrogengabe ($\leq 50 \mu\text{g}/\text{Tag}$) scheint das VTE-Risiko nicht ansteigen zu lassen [12–25].

Bei prothrombotischen Mutationen (wie Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-II-Mutation) wird das unter oraler HRT

Tabelle 1: Risiko venöser Thromboembolien unter oraler und unter transdermaler MHT (ESTHER-Studie [23]; Fallkontrollstudie mit 155 postmenopausalen Frauen mit idiopathischen Thromboembolien und 381 Kontrollen).

Risiko unter HRT	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Oral	3,5	1,8–6,8
Transdermal	0,9	0,5–1,6
Oral versus transdermal	4,0	1,9–8,3

bereits erhöhte basale Risiko weiter deutlich gesteigert (bis zum 25-Fachen), nicht jedoch unter transdermale Östradiol in Form von Pflastern oder Gelen [26]. Das VTE-Risiko wird unter transdermaler Östradiolgabe im Gegensatz zur oralen MHT auch nicht erhöht, wenn spezielle Risikogruppen wie Frauen mit starker Adipositas oder höherem Alter ausgewertet werden [27].

Das Risiko für thromboembolische Ereignisse kann unter kombinierter MHT nicht nur durch die Östrogenkomponente, sondern auch durch den Typ des Gestagens beeinflusst werden (Tab. 1) [23, 26–30]. Somit empfiehlt es sich, bei erhöhtem Risiko neutrale Gestagene wie Progesteron, Dydrogesteron oder Dienogest [21, 22] oder aber niedrig dosierte transdermale Gestagene (als Kombipflaster) zu verwenden.

Nach einem VTE ist jede perorale MHT kontraindiziert. Hingegen kann unter Antikoagulation nach Rücksprache mit dem Gerinnungsspezialisten eine MHT als niedrig dosierte transdermale Östrogengabe weitergeführt werden, wenn alle nichthormonalen Alternativen versagt haben.

■ 2. Zerebrovaskuläre Ereignisse

Im Gegensatz zum kardiovaskulären System besteht für zerebrovaskuläre Insulte (CVI) unter MHT kein „günstiges Fenster“ [1, 2, 30–32]. Das Risiko für ischämische CVI steigt mit zunehmendem Alter unter MHT an. Der Risikoanstieg wird nach 60 Jahren bei peroraler MHT in Standarddosierung (2 mg Östradiol oder 0,625 mg CEE pro Tag) signifikant [30–32]. Niedrig dosierte transdermale Präparate ($\leq 50 \mu\text{g}$) haben kein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle zur Folge [24]. In der Nurses' Health Study war das Risiko für ischämische CVI mit niedrig dosierter alleiniger Gabe von oralen CEE (0,3 mg/Tag) im Gesamtkollektiv nicht erhöht [32].

Bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie erhöht sich das zerebrovaskuläre Risiko auch bei jungen Frauen signifikant. So potenziert eine MHT bei vorbestehender unbehandelter Hypertonie das Risiko für CVI [14].

Das Risiko für einen ischämischen CVI lässt sich mithilfe des Framingham Stroke Risk Scores abschätzen, der die zusätzlichen internistischen Risikofaktoren erfasst. Bei Frauen mit erhöhtem Framingham Stroke Risk Score sollen deshalb unabhängig vom Alter weder SERMs noch Östrogene eingesetzt werden [33].

Der Beginn einer MHT bei Status nach CVI ist kontraindiziert.

■ 3. Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Metabolisches Syndrom

Mit dem menopausalen Östrogenabfall kommt es zu einer erhöhten Insulinresistenz und einer Abnahme der Insulinsensitivität. Die Insulinresistenz steigt bis zum Ende der menopausalen Übergangszeit progressiv an. Damit erhöht sich in der Postmenopause die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Diabetes mellitus Typ 2 (Nüchtern-Glukose im Plasma > 7,0 mmol/l [126 mg/dl], 2-Stunden-Wert nach Glukosebelastung > 11,1 mmol/l).

Umgekehrt senkt die Gabe von Östrogenen die Insulinresistenz und verbessert die Insulinsensitivität. Dadurch erklärt sich die Beobachtung, dass eine Östrogen-Monotherapie oder eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Behandlung sowohl bei peroraler [34, 35] als auch transdermaler [36] Gabe die Inzidenz von neu auftretendem Diabetes mellitus um bis zu 40 % vermindert (Abb. 2), sodass bei Diabetikerinnen ohne Angiopathien keine Kontraindikation gegen eine MHT besteht.

Peroral verabreichte Gestagene können bei bereits verminderter Glukosetoleranz dosisabhängig die günstigen Östrogeneffekte antagonisieren, am stärksten solche mit androgener Partialwirkung. Peroral scheinen Progesteron und Dydrogesteron günstiger zu sein. Bei transdermaler Verabreichung wurden auch bei Gestagenen mit androgener Partialwirkung bisher keine relevanten negativen Effekte beobachtet.

Bei Frauen mit bekanntem, länger dauerndem Diabetes mellitus steigt im Vergleich zu Nichtdiabetikerinnen unter MHT das Risiko von ischämischen Herzkrankheiten signifikant an [37, 38]. Deshalb besteht bei Frauen mit diabetischer Angiopathie eine Kontraindikation gegen eine MHT. Diese lässt sich in der Praxis anhand des Augenhintergrundes beurteilen.

Bei Hypertriglyzeridämie darf keine perorale MHT eingesetzt werden. Bei schweren Dyslipidämien ist das weitere Vorgehen mit dem Diabetologen abzustimmen.

Unter MHT steigt das Körpergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht an [39]. Eine schwedische Studie weist darauf hin [40], dass die MHT eine präventive Wirkung gegen das Auftreten des Metabolischen Syndroms besitzt, wie dies

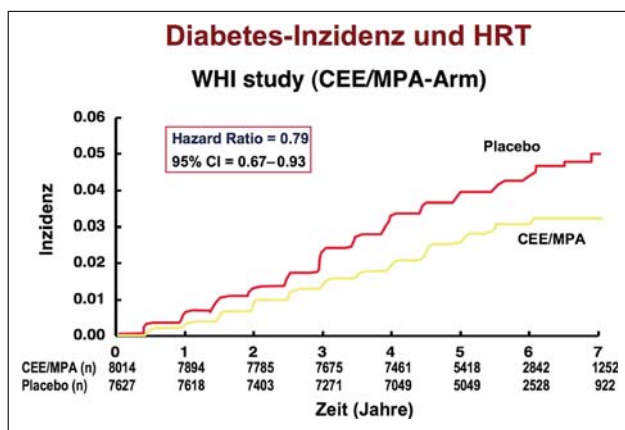


Abbildung 2: Diabetes-Inzidenz mit und ohne perorales CEE + MPA in der WHI-Studie. Im Vergleich zum Placebo-Arm hat der MHT-Arm (CEE + MPA) eine signifikant niedrigere Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2. Mod. nach [34]. © Thomas Rabe

auch die oben erwähnten günstigen Effekte auf den arteriellen Blutdruck, die Insulinresistenz, das Lipidprofil und das Körpergewicht vermuten lassen.

■ 4. Neurologische Affektionen

4.1. Demenz

Daten aus der WHI weisen darauf hin, dass eine HRT die Inzidenz von Demenz aller Ursachen erhöht, wenn sie in der späten Postmenopause begonnen wird [41, 42]. Für Frauen zwischen 65 und 79 Jahren beträgt das zusätzliche, einer MHT zuschreibbare Risiko für eine Demenz ca. 1,2 per 1000 Frauenjahre für die alleinige Östrogengabe und 2,3 per 1000 Frauenjahre für die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie. Umgekehrt steigt bei jungen Frauen mit Östrogenmangel nach bilateraler Oophorektomie das Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung und Demenz an [43]. Es scheint somit, dass sich eine MHT nur auf eine bereits beginnende vaskuläre Demenz ungünstig auswirkt.

Andererseits führen die Resultate von Beobachtungsstudien zum Schluss, dass eine HRT, wenn sie bei jungen und gesunden Frauen um die Zeit der Menopause begonnen und längere Zeit fortgeführt wird, mit einem geringeren Risiko für M. Alzheimer verbunden ist [44, 45] (Abb. 3).

Bei einer bereits an M. Alzheimer erkrankten Patientin scheint der Beginn einer Östrogengabe jedoch keine Besserung zu bringen.

4.2. Epilepsie

Die Menopause tritt bei Epileptikerinnen in Abhängigkeit von der Anfallshäufigkeit 3–5 Jahre früher ein (Evidenz schwach [34]). Die Anfallshäufigkeit kann nach einer Studie unter peroraler kombinierter MHT (CEE + MPA) in der Perimenopause zunehmen. Daten für andere Verabreichungsformen, für Kombinationen mit anderen Gestagen oder für eine Östrogenmonotherapie liegen bisher nicht vor [46].

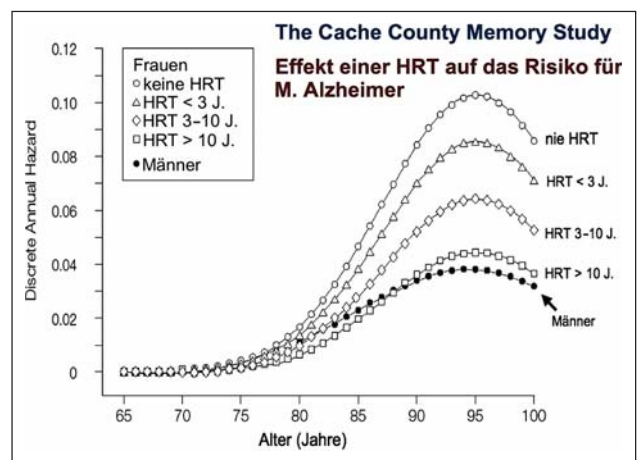


Abbildung 3: Effekt einer MHT auf das Risiko für M. Alzheimer in der Cache County Memory Study im Vergleich zum Risiko beim unbehandelten Mann. Je früher die MHT begonnen und je länger sie weitergeführt wird, desto geringer ist das Risiko, an M. Alzheimer zu erkranken. Mod. nach [44]. © Thomas Rabe

Epileptikerinnen sollten ab Beginn der menopausalen Übergangszeit genau überwacht werden, da sich ihr Bedarf an Antiepileptika ändern könnte [46].

Antiepileptika können den Vitamin-D- und Kalziumstoffwechsel beeinträchtigen, sodass Supplemente angezeigt sind.

Pflanzliche Präparate sollten zur Behandlung des klimakterischen Syndroms vermieden werden, da sie möglicherweise mit Antiepileptika interagieren [46].

4.3. Migräne

Es gibt keine Evidenz, dass eine MHT bei Frauen mit Migräne kontraindiziert ist [47, 48]. Im Gegenteil reagieren bestimmte Frauen auf einen Östrogenabfall mit Migräneattacken. Somit beeinflusst eine transdermale Östradiolgabe wegen ihrer stabileren Serumwerte die Migränehäufigkeit eher positiv, wogegen eine perorale MHT Anfälle auslösen kann, vor allem, wenn sie zyklisch verabreicht wird [47, 48]. Somit sollte zur Verhinderung von „Entzugsmigränen“ ein niedrig dosiertes, kontinuierlich-kombiniertes Schema (bevorzugt transdermal) oder Tibolon gewählt werden. Eine Migräne-Aura, mit oder ohne Kopfschmerzen, ist keine Kontraindikation für eine Östrogengabe, wenn niedrig dosiertes transdermales 17 β -Östradiol verwendet wird. Bei Migräne mit Aura ist die perorale MHT hingegen nicht indiziert.

In der Perimenopause scheint eine Gestagenabgabe via IUD weniger Migräneattacken auszulösen als ein intermittierend verabreichtes perorales Gestagen [47, 48].

Orale hormonale Kontrazeptiva sind in der Peri- und Postmenopause bei Migränapatientinnen kontraindiziert [47, 48].

■ 5. Rheumatologische Erkrankungen

5.1. Rheumatoide Arthritis

Zunächst muss betont werden, dass Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) ein erhöhtes Osteoporoserisiko besitzen. Dies kann die Folge der Aktivität der Erkrankung selbst, einer Einnahme von Glukokortikoiden oder einer allfälligen Immobilität sein.

Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine HRT das Risiko erhöht, an einer RA zu erkranken, oder dass sie deren Verlauf ungünstig beeinflusst. RCTs zeigen im Gegenteil, dass bei Frauen mit aktiver RA eine MHT die Entzündung, den DAS (Disease Activity Score) und die Knochendichte signifikant verbessert und dass eine MHT mit einer langsameren Progression der radiologischen Gelenkdestruktion verbunden ist [49, 50].

5.2. Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine Multi-systemerkrankung, die typischerweise in der Schwangerschaft aufflammt und eine hohe Morbidität und Mortalität besitzt. Da wegen der besseren Therapiemöglichkeiten die Überlebensdauer zunimmt, ist die Osteoporose heute eine häufige Komplikation [51], insbesondere als sich bei Frauen mit SLE

spontan und vor allem nach Cyclophosphamid-Behandlung vermehrt eine vorzeitige Menopause findet [51–54].

Unter einer MHT kann ein SLE exazerbieren. Zudem treten bei SLE kardiovaskuläre und thromboembolische venöse Ereignisse häufiger auf. Deshalb ist eine HRT in Absprache mit dem behandelnden Rheumatologen vorsichtig und präferenziell transdermal zu verabreichen [52–54].

Eine MHT ist – auch transdermal – kontraindiziert bei Frauen mit aktivem SLE, mit einer ischämischen Herzerkrankung oder mit der Anamnese eines thromboembolischen Ereignisses, ebenso bei Patientinnen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern oder Lupus anticoagulans [51–54].

■ 6. Störungen der Leber und der Gallenwege

6.1. Folgen des hepatischen First-Pass-Effektes bei peroraler MHT

Bei oraler Gabe induziert eine MHT wegen des First-Pass-Effektes zahlreiche Veränderungen von Leberproteinen. So werden Transportproteine wie Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Kortisol-bindendes Globulin (CBG) oder Coeruloplasmin, Angiotensinogen, verschiedene Gerinnungsfaktoren etc. [55] unter peroralen Östrogenen vermehrt gebildet. Diese Auswirkungen auf hepatische Parameter wirken sich in der Regel ungünstig aus, wie die Beispiele Angiotensinogen II (Blutdruckanstieg) und Gerinnungsfaktoren (erhöhtes VTE-Risiko) zeigen. Einzig der Anstieg des HDL- und der Abfall des LDL-Cholesterins gelten als günstig. Die bessere Abpufferung von Androgenen durch SHBG wird von Frauen mit Androgenisierung als positiv empfunden.

Bei bereits vorhandenen Störungen im Stoffwechsel der Gerinnungsparameter (siehe oben) oder von Tryptophan resp. Porphyrin kann der hepatische First-Pass-Effekt der Östrogene und der Gestagene klinisch relevant werden, ebenso bei schwerer Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Leberzirrhose.

6.2. Transdermale MHT: kein First-Pass-Effekt

Obwohl eine transdermale MHT zu keinem hepatischen First-Pass-Effekt führt, wurden verschiedene hepatische Leberstoffwechselstörungen wie Rotor-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom vom Typ II, Gilbert-Meulengracht-Syndrom oder ein vorausgegangener idiopathischer Schwangerschaftslebererkrankung aufgrund von Beobachtungen bei der oralen hormonalen Kontrazeption im Sinne eines falsch verstandenen „Klasseneffektes“ fälschlicherweise sogar als Kontraindikationen für eine transdermale MHT eingestuft.

Bei transdermaler Applikation einer kombinierten MHT, wobei hier auch die Gestagenkomponente transdermal zu verabreichen ist, sind die hier aufgelisteten Leberstoffwechselstörungen jedoch nicht kontraindiziert, sofern eine regelmäßige Kontrolle gewährleistet ist. Verschiedene, meist kleine Studien haben gezeigt, dass eine transdermale MHT auch bei schweren Lebererkrankungen und Leberfunktionsstörungen

zu keinen negativen Folgen oder zu Komplikationen bei chronisch aktiver Hepatitis [56], primärer biliärer Leberzirrhose [57] oder St. nach Lebertumoren [58] führt.

Auch nach Lebertransplantationen unter immunsuppressiver Therapie besteht keine Kontraindikation gegen eine MHT durch transdermale Gabe beider Komponenten, des Östradiols und des Gestagens [59].

6.3. Porphyrie

Bei der akuten intermittierenden Porphyrie ist wegen einer partiellen Insuffizienz der Umwandlung von Porphobilinogen in Porphobilinogen und der dadurch verminderten Feedback-Hemmung des Häms die Synthese der 5-Aminolävulinsäure erhöht. Östrogene und Gestagene werden wie die Porphyrinogene von Cytochrom-P450-Enzymsystemen abgebaut. Deshalb kann eine endogene (Progesteronanstieg in der Lutealphase) oder exogene („Pille“, orale MHT) Leberbelastung mit Sexualsteroiden zu einer überschießenden Zunahme von nicht mehr abgebauten Porphyrinogenen führen. Dadurch kommt es zur erhöhten urinären Ausscheidung von 5-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen (roter, nachdunkelnder Urin!) und zu intermittierenden neurologisch-psychiatrischen Symptomen wie kurz dauernden Lähmungen, Extremitätenschmerzen, Delirien, kolikartigen Leibscherzen und Erbrechen [60].

Klinisch ist für die intermittierende akute Porphyrie die Zyklusabhängigkeit der Symptomschübe, die klassisch vor oder beim Beginn der Regelblutungen auftreten, typisch [60]. Eine latente Porphyrie kann bei entsprechender genetischer Veranlagung unter einer Pille (seltener unter einer oralen MHT) manifest werden [61–64]. Dies gilt auch für die Porphyria cutanea tarda, wo es zu einer verstärkten Ablagerung von Uroporphyrin und Coproporphyrin in der Haut und in anderen Organen kommt [64, 65].

In zwei Fallkontrollstudien hat die Behandlung mit transdermale Östradiol für Frauen mit bekannter Porphyria cutanea tarda [66] oder Porphyria acuta intermittens [61] kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Symptomatik und pathologischer Laborwerte ergeben. Da aber außer diesen beiden Beobachtungsstudien praktisch keine Daten zur Wirkung einer MHT bei Porphyrie vorliegen, sollte bei bekannter oder vermuteter Porphyrie eine MHT in jedem Fall niedrig dosiert und zur Vermeidung eines First-Pass-Effektes nur transdermal (gilt für Östrogen- und Gestagenkomponente) in enger Zusammenarbeit mit dem Internisten und unter konstanter Überwachung der Ausscheidung der Porphyrinogene und Porphyrine durchgeführt werden.

6.4. Lebertumoren

Die Inzidenz von benignen und malignen Lebertumoren, Leberzelladenomen, fokalen nodulären Hyperplasien, Hamartomen oder Leberzellkarzinomen wird durch eine MHT nicht verändert [67].

6.5. Vermehrte Bildung von Gallensteinen, Erkrankungen der Gallenwege

Die Zusammensetzung der Galle kann durch Östrogene und Gestagene in dem Sinne verändert werden, dass der Choles-

terinanteil und die Konzentration an Cholsäure bei relativer Abnahme des Gehaltes an Chenodeoxycholsäure ansteigen, sodass sich das Risiko zur Bildung von Gallensteinen erhöht. In allen großen Beobachtungsstudien (Nurses' Health Study) und RCTs (PEPI-Trial, HERS und WHI) fand sich wie unter der hormonalen oralen Kontrazeption auch unter einer oralen HRT eine 2–3-fache Risikoerhöhung für Gallenwegserkrankungen wie Cholelithiasis und Cholezystitis [15, 39, 68, 69]. Unter transdermaler MHT scheint das Risiko für Gallensteine geringer zu sein [70].

■ 7. Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion

Wie in 6.1. dargelegt, erhöht die perorale Gabe von Östrogenen die Synthese von Trägereiweißen, wozu auch TBG gehört [55]. Da das erhöhte TBG vermehrt Thyroxin bindet, kommt es durch eine Verschiebung des Gleichgewichtes zu einem Anstieg des totalen Thyroxins (T_4) und einem Abfall des freien Thyroxins (fT_4). Klinisch aktiv ist allein die Fraktion des freien Thyroxins. Beim Schilddrüsengesunden hat diese Verschiebung keine klinischen Konsequenzen, da der fT_4 -Abfall über die zentrale Rückkoppelung über eine vermehrte TSH-Ausschüttung kompensiert wird. Diese Kompensation fehlt bei manifester substituierter Hypothyreose und kann auch bei einer Grenzhypothyreose sowie bei schwer kranken Menschen unterbleiben. Da eine Hypothyreose bei älteren Frauen häufig und zudem die periphere Konversion von T_4 in das viermal so wirksame Trijodthyronin verringert ist (was durch bestimmte Medikamente wie Betablocker noch verstärkt werden kann), muss an die Möglichkeit der Induktion einer Hypothyreose durch eine orale MHT gedacht werden.

Somit sollen Frauen mit Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion präferenziell transdermal substituiert werden.

■ 8. Asthma und HRT

Die Berichte über einen Zusammenhang zwischen Asthma und Sexualsteroiden bei der Frau sind widersprüchlich. Während einer Schwangerschaft verbesserten sich nach einer großen prospektiven Studie 23 % der Asthma-Fälle, während sich 30 verschlechterten [71]. Bei asthmatischen Athletinnen ist die Verschlechterung der Lungenfunktion zyklusabhängig [72], wie dies auch beim sog. katamenialen prämenstruellen Asthma beschrieben ist [73, 74]. Auch der kombinierten hormonalen Kontrazeption wird eine Asthma-fördernde Rolle zugeschrieben [75].

In einer großen prospektiven Studie, der Nurses' Health Study, mit einem Follow-up von 546.259 Frauenjahren, wurde unter MHT ein signifikant erhöhtes Risiko für Asthma festgestellt. Im Vergleich zu Frauen ohne MHT-Einnahme betrug die Multivariate Rate Ratio für Asthma unter Östrogenen allein 2,29 (95-% Confidence Interval [CI]: 1,59–3,29), doch besteht kein erhöhtes Risiko für eine chronische obstruktive Lungenerkrankung [76]. Im Gegensatz dazu beobachtete eine andere Gruppe bei bekannten Asthmatikerinnen eher einen günstigen Einfluss auf den Verlauf des Asthmas [77]. Als Mechanismus

des Östrogen-induzierten Asthmas wird die Induktion einer Mastzell-Degranulierung und die Stimulierung der IgE-vermittelten Freisetzung von allergischen Mediatoren vermutet [78].

Ob eine MHT den Verlauf von Asthma günstig oder ungünstig beeinflusst, wird in der Literatur immer noch kontrovers be-

handelt. Bei Frauen mit Asthma-Anamnese besteht somit keine Kontraindikation gegen den Einsatz einer MHT, doch muss entsprechend der Klinik allenfalls die Dosis reduziert oder die MHT abgesetzt werden, wenn Östrogen und/oder Progesteron die Asthma-Anfälle verstärken sollten.

■ 9. Zusammenfassung

Tabelle 2 fasst die wichtigsten Krankheiten zusammen, bei denen eine MHT kontraindiziert ist oder bei denen präferenziell entweder eine transdermale oder eine perorale Hormonsubstitution eingesetzt werden sollte.

Die 6 Grundregeln einer differenzierten HRT zur Reduktion internistischer Risiken sind folgende:

1. Beginn der MHT innerhalb des „günstigen Fensters“ (Frauen unter 60 Jahren resp. innert der ersten 10 Jahre nach der Menopause).
2. Niedrigste wirksame Dosierung verwenden. Mit Ausnahme bestimmter immunologisch-allergischer Prozesse sind praktisch alle bekannten Hormonwirkungen und -nebenwirkungen dosisabhängig. Wenn immer möglich, die Dosis von 50 µg Östradiol/Tag transdermal resp. 2 mg Östradiol/Tag peroral nicht überschreiten. Wo bei urogenitalen Symptomen keine systemische MHT nötig ist, Beschränkung auf die vaginal-lokale Östrogen-gabe [2].
3. Im Zweifelsfalle transdermale Östradiolgabe zur Vermeidung eines First-Pass-Effektes mit Beeinflussung der meisten hepatischen Parameter (z. B. Gerinnungsfaktoren, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) wählen.
4. *Per os* außer bei spezieller Indikation metabolisch neutrales Gestagen wählen oder Gestagen transdermal verabreichen. Progesteron, Dydrogesteron und Dienogest gelten als weitgehend stoffwechsellneutral. Drospirenon besitzt eine unter Umständen antimineralokortikoide Wirkung. Gestagene mit glukokortikoider Partialwirkung wie das MPA sind insbesondere bei Patientinnen mit erhöhtem venösem oder arteriellem Thromboembolierisiko zu vermeiden, da sie den Thrombinrezeptor verstärkt exprimieren können.
5. Schwankungen der Serumspiegel vermeiden! Statt sequenziell besser kontinuierlich-kombiniert substituieren. Die Sequenztherapie in längeren als monatlichen Intervallen (z. B. mit 3-monatlichen Gestagenzugaben) ist nicht zugelassen und besitzt ein signifikant erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome [80].
6. Leider ist aus der Literatur nicht immer klar abzuleiten, ob aus der Gesamtsituation heraus im Einzelfall pro oder kontra MHT entschieden werden muss. Wenn bei einer Patientin mit internistischer Erkrankung die Indikationsstellung unklar ist, muss daher das weitere Vorgehen hinsichtlich Hormonkomponenten (Gestagen!), Dosis und Verabreichungsform zuerst mit dem zuständigen Internisten abgeprochen werden.

■ Interessenkonflikt

In den vergangenen 3 Jahren war M. Birkhäuser Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an unterstützenden

Tabelle 2: Liste der wichtigsten internistischen Erkrankungen mit einer Kontraindikation gegen eine MHT resp. mit einer differenzierten Empfehlung für eine transdermale oder eine perorale Verabreichung der MHT. Mod. und erweitert nach [79].

Keine Hormonsubstitution

- Mammakarzinom
- Endometriumkarzinom
- Andere Östrogen-abhängige Tumoren
- Unabgeklärte vaginale Blutung
- Akute tiefe Venenthrombose
- Status nach Myokardinfarkt (Ausnahmen siehe Text)
- Status nach CVI
- Instabile Angina pectoris
- Instabile Hypertonie
- Angeborene Gerinnungsstörungen
- Diabetes mellitus Typ 2 mit diabetischer Angiopathie
- Lupus erythematosus (mit Phospholipid-Antikörpern, siehe auch Text).

Hormonsubstitution möglich mit transdermalen Hormonsubstitution

- Schwere Lebererkrankungen: Hepatitis, Leberzirrhose, Alkohol-leber, benigne und maligne Lebertumoren
- Gallenblasen- und Pankreaserkrankungen: Cholezystitis, Cholelithiasis, Pankreatitis
- Magenkrankungen: Magengeschwüre, Zustand nach Magenoperation
- Darmkrankungen: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue
- Unspezifische gastrointestinale Resorptionsstörungen: Diarrhö, Obstipation, Malabsorption, Maldigestion, Achalasie, Dumping-Syndrom
- Erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, Thrombophlebitis, Varikose
- Arterielle (gut eingestellte) Hypertonie, speziell Hypertonie unter oraler HRT
- Koronare Herzerkrankungen; Zustand nach Myokardinfarkt vor > 12 Monaten
- Schilddrüsendysfunktionen, v. a. Hypothyreose
- Hypertriglyceridämien (> 250 mg/dl), Hyperlipoproteinämie vom Typ IV, Typ V (Triglyzeride erhöht)
- Diabetes mellitus Typ 2 (ohne Angiopathie)
- Metabolisches Syndrom; starke Adipositas
- Lupus erythematosus (ohne Phospholipid-Antikörper und ohne zusätzliche vaskuläre Ereignisse)
- Chronische Polyarthritis
- Porphyrien
- Nierenfunktionsstörungen (Hämodialyse)
- Migräne bzw. migräneartige Beschwerden/Kopfschmerzen, speziell menstruelle Migräne
- Maligne Östrogen-unabhängige Erkrankungen, paraneoplastisches Syndrom
- Raucherinnen; Rauchen verstärkt die Metabolisierung von Östrogenen (zum Teil genotoxisch) mit Verminderung der Östrogenwirkung (lässt sich transdermal vermeiden)
- Kombination mit Arzneimitteln mit häufigen Medikamenteninteraktionen
- Feucht-warmes Klima mit Pflaster-Klebe problemen → Gel

Hormonsubstitution möglich mit oraler Hormonsubstitution

- Generalisierte Fettstoffwechselstörungen (außer Hypertriglyceridämie)
- Dyslipoproteinämie mit niedrigem HDL-Cholesterin
- Isolierte Hypercholesterinämien
- Ausgeprägte Hypercholesterinämien
- Hyperlipoproteinämie Typ IV (LDL-Cholesterin erhöht)
- Hyperlipoproteinämie Typ III (Reststoffe erhöht)
- Hyperandrogenämie, niedriges Sexualhormon-bindendes Globulin
- Hauterkrankungen, Disposition für allergische Hautreaktionen (allenfalls Gel)

Symposien von Abbott, AMGEN, Bayer Schering, Bionorica, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Solvay, TEVA, Vifor-Galenica.

Literatur:

1. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.

2. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.

3. Framingham Study, DHEW No 74, 1974.

4. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 35–44.

5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002; 349: 523–34.

6. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.

7. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.

8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.

9. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.

10. Mercuro G, Zoncu S, Piano D, et al. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 909–13.

11. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189–203.

12. Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1052–8.

13. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615–20.

14. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1379–84.

15. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.

16. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.

17. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 3): S26–S29.

18. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979–86.

19. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488–93.

20. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1012–7.

21. Mueck AO, Seeger H, Lüttke R, et al. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal hormone replacement therapy: estradiol versus estradiol/dienogest. *Maturitas* 2001; 38: 305–13.

22. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.

23. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.

24. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.

25. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 457–63.

26. Straczek C, Oger E, Von de Jonage-Canonico MB, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–500.

27. Canonico M, Oger E, Conard J, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. *The ESTHER Study. J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259–65.

28. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840–5.

29. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas* 2011; 70: 354–60.

30. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al.; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673–84.

31. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al.; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the

Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.

32. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.

33. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. Raloxifene and risk for stroke based on the Framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009; 122: 754–61.

34. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175–87.

35. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459–68.

36. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009; 52: 2092–100.

37. Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 426.

38. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, et al.; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995–1998. *Circulation* 2003; 107: 43–8.

39. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.

40. Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, et al.; Women's Health in the Lund Area study. Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study. *Menopause* 2004; 11: 549–55.

41. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–62.

42. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–58.

43. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074–83.

44. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al.; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.

45. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al.; Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79: 1846–52.

46. Erel CT, Brincat M, Gambacciani M, et al. EMAS position statement: managing the meno-

pause in women with epilepsy. *Maturitas* 2010; 66: 327–8.

47. MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas* 2012; 71: 79–82.

48. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause* 2006; 13: 818–25.

49. D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1456–63.

50. Forsblad-d'Elia H, Carlsten H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis stabilises bone mineral density by digital x-ray radiogrammetry in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1167–8.

51. Chugh PK. Lupus: novel therapies in clinical development. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 212–8.

52. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 953–62.

53. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2012; 38: J170–J176.

54. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3070–9.

55. Kuhl H. Adverse effects of estrogen treatment: natural versus synthetic estrogens. In: Lippert TH, Mueck AO, Ginsburg J (eds). *Sex Steroids and the Cardiovascular System*. Parthenon Publishing, New York, 1998; 201–10.

56. Clements D, Rhodes J. Hormone replacement therapy in chronic active hepatitis; a case report. *Gut* 1993; 34: 1639–40.

57. Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, et al. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999; 19: 188–92.

58. Gdanský E, Beller U, Neuman M, et al. Regression of hepatic tumors during transdermal estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 75–8.

59. Appelberg J, Isoniemi H, Nilsson CG, et al. Safety and efficacy of transdermal estradiol replacement therapy in postmenopausal liver transplanted women. A preliminary report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 660–4.

60. McColl KE, Wallace AM, Moore MR, et al. Alterations in haem biosynthesis during the human menstrual cycle: studies in normal subjects and patients with latent and active acute intermittent porphyria. *Clin Sci (Lond)* 1982; 62: 183–91.

61. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J Intern Med* 2003; 254: 176–83.

62. Sassa S, Bradlow HL, Kappas A. Steroid induction of delta-aminolevulinic acid synthase and porphyrins in liver. Structure-activity studies and the permissive effects of hormones on the induction process. *J Biol Chem* 1979; 254: 10011–20.

63. Nonaka S, Takamiyagi A. [Porphyria cutanea tarda and hepatocarcinoma (porphyria)]. *Nihon Rinsho* 1995; 53: 1427–32.

64. Ayala F, Santoianni P. Drug-induced cutaneous porphyria. *Clin Dermatol* 1993; 11: 535–9.

65. Siersema PD, De Man RA, Wilson JHP, et al. Porphyria cutanea tarda and focal nodular hyperplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 371–4.
66. Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD, et al. Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med* 2000; 136: 482–8.
67. Tavani A, Negri E, Parazzini F, et al. Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1993; 67: 635–7.
68. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 5–11.
69. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–9.
70. Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, et al. Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 410–4.
71. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 283–8.
72. Stanfild KI, Mickleborough TD, Ray S, et al. Influence of menstrual cycle phase on pulmonary function in asthmatic athletes. *Eur J Appl Physiol* 2006; 96: 703–10.
73. Redmond AM, James AW, Nolan SH, et al. Premenstrual asthma: emphasis on drug therapy options. *J Asthma* 2004; 41: 687–93.
74. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, et al. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 284–91.
75. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1001–7.
76. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 379–86.
77. Kos-Kudła B, Ostrowska Z, Marek B, et al. Effects of hormone replacement therapy on endocrine and spirometric parameters in asthmatic postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 304–11.
78. Narita S, Goldblum RM, Watson CS, et al. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 48–52.
79. Mueck AO. Hormonersatztherapie bei internistischen Risikopatientinnen. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2006; 46: 174–90.
80. Mueck AO (federführend). Konsensusempfehlungen zur Hormonersatztherapie im Klimakterium und in der Postmenopause. *Geburtsh Frauenheilkd* 2006; 66: 604–5.

Prof. Dr. med. Martin H. Birkhäuser

Martin H. Birkhäuser wurde 1943 in Basel (Schweiz) geboren. Er promovierte 1969 an der Universität Basel zum Dr. med. und spezialisierte sich zunächst in Genf (Schweiz) in allgemeiner Endokrinologie, danach in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und habilitierte sich 1987 für dieses Fach an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel. 1987 erhielt er von der SGGG den Scheringpreis für seine Arbeiten auf dem Gebiet der chronischen hyperandrogenämischen Anovulation. Ab 1993 bis zu seiner Emeritierung im Dezember 2008 war er Professor und Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Bern (Schweiz). Seine speziellen Interessensgebiete umfassen das Gebiet der Menopause (insbesondere die metabolischen Veränderungen und der Einfluss der Hormonsubstitution auf Stoffwechsel und Lebensqualität), das polyzystische Ovarsyndrom und die hormonale Kontrazeption.



Martin H. Birkhäuser präsierte mehrere Schweizerische wiss. Gesellschaften und ist Honorary Founding President der European Menopause and Andropause Society sowie Ehrenmitglied der Menopausengesellschaften von Portugal, Rumänien, Ungarn, Türkei (Ehrenpräsident) und Chile. Er war 1998–2002 Generalsekretär der CAMS der International Menopause Society (IMS), ab 2002 Mitglied des Executive Committee der IMS und amtierte 2005–2008 als deren Treasurer. Martin H. Birkhäuser gehört seit dem Jahre 1998 dem Zürcher Gesprächskreis an.

Martin H. Birkhäuser wurde 2012 zum Mitglied des Vorstandes der International Academy of Human Reproduction gewählt.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)