

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Menopausale Hormontherapie (MHT) bei vorbestehenden internistischen Krankheiten // Hormone replacement therapy in patients with internistic diseases

Batz F, Rogenhofer N, Parhofer KG, Thaler CJ

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2022; 19 (1), 33-45

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

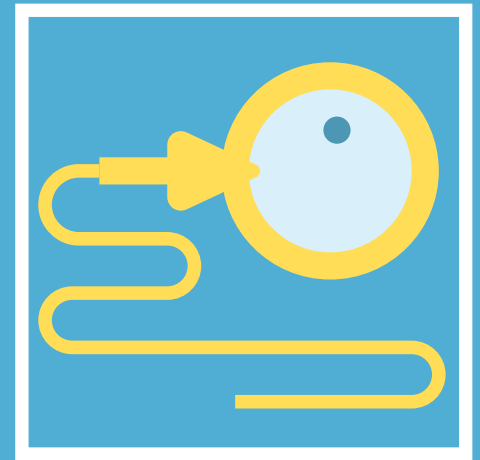
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

SAVE THE DATE

10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



World Conference Center **BONN**

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam

PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff

Prof. Dr. med. Nicole Sanger

BACK TO THE FUTURE

Menopausale Hormontherapie (MHT) bei vorbestehenden internistischen Krankheiten

F. Batz¹, N. Rogenhofer¹, K. G. Parhofer², C. J. Thaler¹

Die effektivste Therapie schwerwiegender klimakterischer Beschwerden ist die Menopausale Hormontherapie (MHT). Mit der steigenden Lebenserwartung nimmt auch der Anteil an Frauen mit internistischen Erkrankungen zu. Prävalente Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämien, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Schilddrüsen-, Leber-, Gallengangs- und Nierenerkrankungen, Asthma bronchiale, der Systemische Lupus erythematodes und chronisch entzündliche Darmerkrankungen können im Einzelfall durch eine MHT günstig oder auch ungünstig beeinflusst werden. Jede dieser Vorerkrankungen sollte stets in die individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Indikationsstellung einer MHT einbezogen werden.

Erscheint eine MHT bei starkem Leidensdruck trotz relativer Kontraindikationen gerechtfertigt, so können Dosisreduktion, die differenzierte Wahl der Gestagenkomponente und der Applikationsart das Risikoverhältnis im Einzelfall optimieren. In dieser Übersichtsarbeit wird der Einfluss von 12 internistisch relevanten Erkrankungen auf die Indikationsstellung einer MHT näher beleuchtet.

Schlüsselwörter: Menopause, Menopausale Hormontherapie, internistische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Autoimmunerkrankungen

Hormone replacement therapy in patients with internistic diseases. Hormone replacement therapy (HRT) is the most effective treatment modality for menopausal symptoms. With rising life expectancy, the proportion of women with internal diseases and contraindications for HRT is increasing. The individual risk-benefit ratio for or against HRT in patients with pre-existing chronic internal diseases or potential risk factors should be taken into account. If, despite relative contraindications, MHT is indicated, a dose reduction, a differentiated choice of the progestogen component and the correct mode of application can contribute to risk minimisation. Due to the potentially thrombogenic effect of HRT, patients with underlying cardio- or cerebrovascular diseases represent a risk group. A previous ischaemic cardiac or cerebrovascular event is a contraindication for HRT. Diseases with a thrombogenic potential, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipoproteinaemia, thyroid disease, liver disease, chronic kidney disease, systemic lupus erythematodes, asthma bronchiale and inflammatory bowel disease, do not preclude the use of HRT. However, they should be treated adequately and interdisciplinary care should be ensured even after the start of HRT. In case of internal risks, estrogens in combination with neutral progestogens and transdermal form of application as in patches or gels are recommended. In this review we discuss the influence of 12 internal diseases on the indication of HRT. We provide an overview of the current data as well as practical recommendations for everyday clinical practice. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2022; 19 (1): 33–45.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy, internal disease, cardiovascular disease, diabetes, autoimmune disease

■ Einleitung

Frauen verbringen etwa ein Drittel ihrer Lebenszeit nach der letzten ovariell gesteuerten Menstruationsblutung, der Menopause. Ein Großteil peri- und postmenopausaler Frauen erlebt dabei mehr oder weniger ausgeprägte klimakterische Beschwerden. Diese beeinträchtigen die Lebensqualität bei einem Drittel merklich und bei einem weiteren Drittel erheblich [1]. Die effektivste Therapiemodalität klimakterischer Beschwerden besteht in der Menopausalen Hormontherapie (MHT), also der Gabe von Estrogenen, ggf. in Kombination mit Gestagenen. In Deutschland nutzen etwa 6,5 % der postmenopausalen Frauen eine MHT [2].

Nach aktuellen Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lag die Lebenserwartung einer 2019 60-jährigen Frau weltweit bei 72,7 Lebensjahren. In Deutschland liegt die Lebenserwartung

eines im Jahre 2020 geborenen Mädchens bei 83,6 Jahren [3]. Mit der Zunahme der weiblichen Lebenserwartung und den damit verbundenen Komorbiditäten sowie deren Therapie steigt das Kollektiv postmenopausaler Patientinnen mit internistischen Risikofaktoren und/oder Erkrankungen. Diese können einen Einfluss auf die Indikation zu einer MHT, deren Dosierung und Applikationsart sowie der Form des Gestagenzusatzes haben [4]. In jedem entsprechenden Einzelfall sind die Besonderheiten vorbestehender internistischer Diagnosen in die Risiko-Nutzen-Abwägung und damit letztlich in die Entscheidung für oder gegen eine individuell gestaltete MHT einzubeziehen. Der Fokus dieser Übersichtsarbeit liegt hierbei nicht auf speziellen Risiken und Komplikationen, sondern auf dem allgemeinen Einfluss relativ prävalenter Erkrankungen aus dem internistischen und allgemeinmedizinischen Spektrum im Zusammenhang mit einer MHT (Tab. 1).

■ Arterielle Gefäßerkrankungen

Aufgrund des vermehrten Auftretens von Erkrankungen im arteriellen Gefäßsystem in der Postmenopause geht man davon aus, dass endogenes Estrogen eine protektive Rolle im vaskulären System einnimmt [5]. In der aktuellen Literatur konnte auch eine Vielzahl von molekularen Mechanismen beschrieben werden, welche die schützende Funktion des Estrogens nahelegen.

Im arteriellen Gefäßsystem können Estrogene jedoch sowohl positive und protektive als auch schädigende Effekte haben. So hat Estrogen eine antioxidative Wirkung, positive Auswirkungen auf das Plasmalipidprofil mit einer Senkung von Lipoprotein(a) (Lp[a]) und LDL, sowie einer Steigerung von HDL und führt zusätzlich zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation. Daneben konnte

Eingegangen und angenommen am 08.11.2021 (verantwortlich: M. Birkhäuser, Schweiz)

Aus dem ¹Hormon- und Kinderwunschzentrum, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München und der ²Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München

Korrespondenzadressen: Dr. med. Falk Batz, Hormon- und Kinderwunschzentrum der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München, D-81377 München, Marchioninistraße 15; E-Mail: falk.batz@med.uni-muenchen.de.

Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer, Medizinische Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität-München, D-80336 München, Ziemssenstraße 1;

E-Mail: klaus.parhofer@med.uni-muenchen.de

Tabelle 1: Übersicht über die MHT bei internistischen Vorerkrankungen.

Erkrankung	Prävalenz		Effekte der MHT		Empfehlungen
	Frau	Mann	Vorteile	Nachteile	
Koronare Herzerkrankung (inkl. akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris)	3,7 %	6,0 %		Mögliche Erhöhung des Risikos für kardiale Ereignisse vor allem nach Initiation der MHT	Absolute Kontraindikation zur MHT*.
Ischämischer Schlaganfall	1,7 %	1,5 %		Unter oraler MHT: Steigerung des Apoplexrisikos	Absolute Kontraindikation zur MHT*.
Arterieller Hypertonus	30,9 %	32,8 %	Mögliche antihypertensive Effekte	Mögliche hypertensive Effekte durch Stimulation des RAAS und durch Natriumretention	Absolute Kontraindikation: Instabiler arterieller Hypertonus. Relative Kontraindikation: Schwerer arterieller Hypertonus. Der arterielle Hypertonus ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor, deshalb sollte bei vorbestehendem arteriellen Hypertonus eine internistische Mitbetreuung erfolgen*.
Diabetes mellitus Typ II (DM II)	7,0 %	8,6 %	Steigerung der Expression des Glukosetransporters-4, Hemmung der hepatischen Glukoneogenese, Hemmung des Untergangs von Inselzellen des Pankreas.		Relative Kontraindikation: Schwerer DM II mit Gefäßbeteiligung Indikationsstellung nach Ausschluss anderer Kontraindikationen der MHT. Internistische Mitbetreuung bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren*.
Dyslipoproteinämien	65,7 %	64,5 %	Induktion hepatischer LDL-Rezeptoren, Reduktion des Gesamtcholesterins, Steigerung der Serumtriglyzeride.		Schwere Dyslipidämie: Absolute Kontraindikation zur oralen MHT. Indikationsstellung zur transdermalen Applikation nach Ausschluss anderer Kontraindikationen der MHT#.
Schilddrüsenerkrankungen	8,9 %	1,8 %	Mögliche Reduktion oder Steigerung der Schilddrüsenwerte: Estrogen-vermittelte vermehrte Bildung von TGB, das freies T4 bindet und dessen periphere Wirksamkeit reduziert. Jedoch mögliche reaktive Steigerung der TSH-Synthese.		Multidisziplinäre Behandlung, transdermale Applikation.#
Symptomatische Cholelithiasis	9 %	5 %		Estrogene und Gestagene wirken durch Reduktion der exkretorischen Gallenfunktion und einer Steigerung der Lithogenität cholelithiatisch.	Relative Kontraindikation, transdermale Applikation, laborchemische und ggf. sonographische Kontrollen.#
Nicht alkoholische Fettleber	12,7 %	26 %	Leberprotektion bei lebergesunden Patientinnen.	Verstärkung der Synthese hepatischer Proteine (z. B. SHBG, TBG, Transportproteine, Angiotensinogen, Coeruloplasmin, plasmatische Gerinnungsfaktoren).	Relative Kontraindikation, transdermale Applikation, regelmäßige interdisziplinäre Kontrolluntersuchungen#.
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	0,05 %	0,02 %		Mögliche Exazerbation der Krankheitsaktivität. Erhöhtes Thromboembolierisiko.	Absolute Kontraindikation: SLE mit Phospholipidantikörpersyndrom wegen hohem Thromboserisiko. Falls dennoch eine MHT indiziert ist, sollte eine interdisziplinäre Betreuung sichergestellt sein und die transdermale Applikationsform gewählt werden#.
Chronische Nierenerkrankung	2,2–12,6 %	1,3–9,5 %	Estrogene reduzieren die renale Superoxidproduktion und bieten somit einen Nephronschutz.		Relative Kontraindikation bei unzureichender Studienlage#.
Asthma bronchiale	10,4 %	6,5 %	Unklare Studienlage: Ggf. Verbesserung oder Verschlechterung der Lungenfunktion		Keine Kontraindikation. Bei Exazerbation des Asthma bronchiale: Dosisreduktion, ggf. Therapieabbruch. Unzureichende Studienlage bzgl. der Applikationsform. Interdisziplinäre Patientenbetreuung#.
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	0,3 %	0,3 %	Ggf. protektiver Effekt mit Reduktion des Krankheitsschubs.	Ggf. Anstieg des Thromboserisikos	Relative Kontraindikation bei unzureichender Studienlage, transdermale Applikationsform, interdisziplinäre Patientenbetreuung#.

*Die Empfehlungen beruhen auf der S3-Leitlinie. #Die Empfehlungen beruhen auf den Experteneinschätzungen anhand von Studienergebnissen.

zeigt werden, dass endogenes Estrogen die Adhäsion von Monozyten an das Endothelium hemmt, was der Entstehung von Atheromatose entgegenwirkt [6]. Des Weiteren hemmt es die Aufnahme von Cholesterin in die Gefäßwand und zeigt durch Förderung der Gefäßdilatation hämodynamisch protektive Eigenschaften [7].

Inwieweit exogenes Estrogen im Rahmen einer MHT schädigend oder sogar protektiv auf das arterielle Gefäßsystem wirkt, wird kontrovers diskutiert.

Die kardio- und zerebrovaskuläre Risikoerschätzung der MHT erfolgte historisch insbesondere über die Ergebnisse der WHI-Studie und deren nachfolgende Interpretation. Die WHI-Studie ist bis dato die größte placebokontrollierte Studie zur MHT [8]. Nachdem die Studie 2002 aufgrund eines signifikant erhöhten Brustkrebs- und Myokardinfarkt- sowie Apoplexrisikos unter Estrogen-Gestagen-Kombination abgebrochen wurde, veröffentlichten die WHI-Autoren 2016 eine Stellungnahme mit Subanalysen der Studienergebnisse.

Aufgrund der hochselektiven Studienpopulation (95,5 % der Studienbewerber wurden ausgeschlossen) war es offenbar zur Neubewertung der Studiendaten gekommen: Frauen mit klimakterischen Symptomen oder der Indikation zur MHT wurde die Studienteilnahme verwehrt, wohingegen Grunderkrankungen, wie Adipositas oder vorbekannter arterieller Hypertonus, keine Ausschlusskriterien waren. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Studienteilnahme lag bei 63,3 Jahren und damit knapp 10 Jahre nach dem mittleren Eintrittsalter der Menopause. Zudem gab ca. die Hälfte der Teilnehmerinnen einen Nikotinabusus an [9]. Die vermeintliche Risikoerhöhung, an einem Mammakarzinom zu erkranken oder einen Myokardinfarkt bzw. einen Apoplex zu erleiden ergibt sich somit aus der ungefilterten Analyse des Gesamtkollektivs mit einem durchschnittlich höheren Lebensalter und einer hohen Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren. Die Studienpopulation der WHI repräsentiert demnach nicht das tendenziell eher jüngere Patientenklientel ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, die eigentliche Praxispopulation der Patientinnen mit menopausalen Beschwerden.

Des Weiteren haben nominale Analysen der Ergebnisse der Erstveröffentlichung der WHI ergeben, dass ausschließlich das erhöhte Risiko für venöse Thromboembolien und das erniedrigte Frakturrisiko signifikante Ergebnisse zeigten [10].

Die Aufarbeitung der Ergebnisse ergab, dass der zeitliche Abstand vom Eintritt der Menopause bis zum Beginn der MHT ein wesentlicher Einflussfaktor für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse ist. Tatsächlich konnten zahlreiche Folgestudien belegen, dass der Beginn der MHT in der Perimenopause oder frühen Postmenopause einen protektiven Effekt hat, wenn noch eine Restwirkung des Estrogens am Endothel gegeben ist [11, 12]. So zeigte eine Meta-Analyse von Boardman et al. mit einem Gesamtkollektiv von über 40.000 postmenopausalen Frauen, dass es bei postmenopausalen Frauen, die eine MHT innerhalb der ersten 10 Jahre seit der Menopause begonnen haben, zu einer Reduktion der Rate an koronaren Ereignissen sowie zu einer Abnahme an Mortalität kam [11]. Im Gegensatz dazu beschreiben die WHI-Studie und die Nurses Health Study (NHS) ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien unter MHT. Vermutlich liegt dies jedoch nur bei kardiovaskulär vorbelasteten Patientengruppen vor [11, 12]. Die „Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study“ (HERS) und die „Estrogen for prevention of reinfarct trial“ (ESPRIT-) Studie, zwei Studien zur sekundären Prävention nach stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis, zeigten, dass es zu Beginn der MHT zunächst zu einer Erhöhung des Risikos für kardiale Ereignisse kam [13]. Jedoch blieb diese auf den Studienbeginn beschränkt. Im langfristigen Verlauf konnte keine Risikoerhöhung für kardiale Ereignisse gezeigt werden. Möglicherweise kommt es nach einer anfänglichen Risikoerhöhung im Durchschnitt der Studiendauer zu keiner Risikoerhöhung für vaskuläre Ereignisse, wie koronare Herzerkrankung und zerebrale Ischämie [13–15].

Dieses optimale Zeitfenster für den Therapiestart der MHT wird mittlerweile oft als „window of opportunity“ bezeichnet. Hierbei ist das kardiovaskuläre Risiko deutlich reduziert, in einigen Untersuchungen sogar eliminiert [16]. Eine Begründung ist laut ELITE- (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol-) Studie, dass bei jüngeren Patientinnen

das Herz-Kreislaufsystem weniger vorgeschädigt ist [17].

Wird die MHT bereits perimenopausal begonnen, kann sie der Entstehung von Atheromatose entgegenwirken. Liegen jedoch bereits artherosklerotische Gefäßschäden vor, so können Estrogene aufgrund ihrer proinflammatorischen Potenz zu einer Destabilisierung von arteriosklerotischen Plaques führen und damit das thromboembolische Risiko erhöhen [18, 19].

Die aktuelle Literatur geht davon aus, dass bei kardiovaskulären Risiken die transdermale Applikation einer MHT, aufgrund der Umgehung des Leberstoffwechsels, der oralen Anwendung vorzuziehen ist [20, 21]. Im Rahmen des First-pass-Effekts passieren oral applizierte Estrogene in ihrer Gesamtmenge quasi als Bolus die Leber und führen zu einer sekundären Verstärkung der Produktion zahlreicher hepatischer Proteine, wie plasmatischer Gerinnungsfaktoren. Das führt zu einer Steigerung des Thromboembolierisikos [22]. In einer Meta-Analyse beschreiben Fournier et al., dass die transdermale MHT im Vergleich zur oralen Applikation wahrscheinlich weniger häufig zu venösen Thromboembolien führt [23]. Dennoch fehlt es an überzeugenden, ausreichend großen, randomisierten Studien zur transdermalen Applikation und deren Dosierungsempfehlungen bei vaskulären Risiken. Deshalb erreichen Leitlinien und Expertenempfehlungen nur ein moderates bis niedriges Evidenzniveau [24, 25] (Übersicht der Applikationsform für eine „MHT bei vorliegenden internistischen Risiken“ siehe Tab. 2).

■ Das thromboembolische Potenzial der MHT

Eine 50-jährige Frau hat ein Basisrisiko von 0,05 %, eine venöse Thrombose oder Embolie zu erleiden. Mit 60 Jahren steigt dieses Risiko auf 0,13 % an. Unter MHT konnte eine Risikozunahme von 2 Fällen pro 10.000 Frauenjahren beobachtet werden [26]. Die prothrombogenen Effekte der MHT werden durch individuelle Faktoren, wie Alter, genetische Prädispositionen und ggf. Vorerkrankungen modifiziert. Sowohl Estrogene als auch Gestagene können thrombogen wirken. Die transdermale Anwendung ist dabei die zu präferierende Applikationsform der MHT, da bei oraler Anwendung eine

Tabelle 2: Wahl der Applikationsform für eine MHT bei vorliegenden internistischen Risiken**Transdermale Hormonsubstitution**

- Koronare Herzerkrankungen
- Arterielle Hypertonie
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. Hirninsult)
- Schwere Lebererkrankungen
- Gallengangs-, Gallenblasen- und Pankreas-erkrankungen
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Erhöhtes Risiko einer Thromboembolie
- Schilddrüsenerkrankungen
- Hypertriglyzeridämie und Hyperlipoproteinämie
- Systemischer Lupus erythematosus (ohne Antiphospholipidsyndrom)
- Nierenerkrankungen

Orale Hormonsubstitution

- Dyslipoproteinämie und Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus ohne Gefäßbeteiligung
- Hyperandrogenämie

2- bis 4-fache Risikoerhöhung für Thrombosen und Thromboembolien besteht [11, 14, 26–28]. Zahlreiche Studien zeigen, dass bei transdermaler Applikation der Estrogenkomponente keine statistisch fassbare Erhöhung des Thromboserisikos entsteht [20, 29]. Selbst bei stark adipösen Frauen und Frauen höheren Alters kommt es, im Gegensatz zur oralen Anwendung, bei transdermaler Applikation der MHT nicht zu einer erhöhten Inzidenz von Thrombosen [30–32]. Man geht davon aus, dass die transdermale Applikation durch Umgehung des First-Pass-Effekts der Leber weniger thrombogen wirkt. Es kommt folglich nicht zu einer Anflutung von Estrogen in der Leber, woraufhin die Stimulation der Synthese thrombogener Gerinnungsfaktoren weitgehend ausbleibt [25, 33]. Im Vergleich zu Estrogenen ist die Thrombogenität der Gestagenkomponente eher von untergeordneter Bedeutung. Gestagene alleine scheinen die TVT-Inzidenz nicht zu erhöhen. So zeigten Tepper et al. in einer 36 Studien umfassenden Meta-Analyse zum Thromboserisiko unter oraler Kontrazeption, dass Gestagenmonopräparate nicht zu einer Steigerung der Thromboseinzidenz führen. Im Gegensatz dazu zeigten kombinierte Estrogen-Gestagenpräparate ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thrombosen [34]. Zu den konkreten Effekten der Gestagene im Rahmen der MHT gibt es allerdings widersprüchliche Aussagen. So sind die möglichen Wirkungen auf das Gerinnungssystem im Wesentlichen durch glukokortikoide und anti-estrogen-

ne Partialeffekte der verschiedenen Gestagene zu erklären [35]. Darüber hinaus scheinen Gestagene auch die Expression des Thrombinrezeptors zu induzieren, was prothrombotische Effekte erklären könnte [36].

Grundsätzlich besteht für die MHT die höchste Inzidenz von Thrombosen in den ersten 1–2 Jahren nach Beginn der MHT und nimmt im Verlauf kontinuierlich ab [26]. Ein häufiges An- und Absetzen der MHT sollte dementsprechend vermieden werden.

Im arteriellen Gefäßsystem können Estrogene sowohl positive und protektive als auch schädigende Effekte haben. Sie haben anti-atherogene Effekte auf den Fettstoffwechsel, wirken vasodilatatorisch und schützen das Endothel. Wird die MHT bereits perimenopausal begonnen, kann sie der Entstehung von Atherosklerose entgegenwirken. Liegen jedoch bereits artherosklerotische Gefäßschäden vor, so können Estrogene aufgrund ihrer proinflammatorischen Potenz zu einer Destabilisierung von atherosklerotischen Plaques führen und damit das thromboembolische Risiko erhöhen [18, 19]. Sobald in der patienteneigenen oder familiären Anamnese der Hinweis auf eine Thrombophilie gegeben ist, sowie bei Immobilisierung wie bei bettlägerigen Patientinnen oder auf Flugreisen, kann die MHT das Risiko für Thrombosen deutlich steigern [37]. Dieses ist bei transdermaler Applikation weniger hoch oder nicht gegeben, weshalb nach Expertenkonsens bei vorbestehenden thromboembolischen Risikofaktoren die transdermale Applikationsform der MHT gewählt werden sollte [37, 38].

■ Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die KHK und ihre Folgeerkrankungen und andere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems sind die führende Todesursache in Deutschland. Weltweit verstarben 2008 7,4 Millionen Menschen an den Folgen einer KHK. Die WHO geht davon aus, dass im Jahre 2030 ca. 23 Millionen Menschen aufgrund einer KHK versterben werden [39]. Die KHK ist definiert als eine durch Atheromatose bedingte Lumenverengung der Herzkranzgefäße, die am Herzen zu einem ischämischen myokardialen Gewebeschaden führt.

Die Gesamtprävalenz der KHK liegt in Deutschland bei insgesamt 3,7 % der Frauen und 6,0 % der Männer. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der KHK jedoch kontinuierlich an [40]: Bis zum 44. Lebensjahr liegt die Prävalenz deutlich < 1 % (Frauen 0,2 %, Männer 0,4 %) und steigt bei Frauen ab 75 Jahren auf 16 % und bei altersgleichen Männern auf 24,1 % an [41].

Aufgrund des vermehrten Auftretens kardialer Ereignisse in der Postmenopause geht man davon aus, dass endogenes Estrogen eine schützende Rolle im Herz-Kreislaufsystem einnimmt. Dagegen kann eine neu begonnene MHT bei bereits vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen auch schädigende Effekte haben [9]. Bei kardiovaskulär vorbelasteten Patientinnen, wie bei Zustand nach Myokardinfarkt, kommt es, laut HERS und ESPRIT, lediglich zu Beginn der MHT zu einer Erhöhung des Risikos für kardiale Ereignisse [13]. Im langfristigen Verlauf nach Therapiebeginn der MHT hingegen besteht kein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse mehr [13–15].

Aufgrund der uneinheitlichen Studienergebnisse stellt ein stattgefundenes kardiales Ereignis, entsprechend der S3-Leitlinie, eine absolute Kontraindikation für eine MHT dar [13–15]. Da kardiovaskuläre Erkrankungen Kontraindikationen für eine MHT sein können, sollte ein besonderes Augenmerk auf die Erhebung patienteneigener und familiärer vaskulärer Risikofaktoren gelegt und die Indikation zur MHT bei Frauen mit kardiovaskulärem Risiko streng gestellt werden [16, 42]. In jedem Fall ist eine interdisziplinäre Betreuung durch Internisten, Kardiologen und Gynäkologen zu empfehlen [24].

Vor Beginn einer MHT sollte bei Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eine kardiologische Abklärung mit Evaluierung des Einsatzes unterstützender medikamentöser Therapien (z. B. Statine) stattfinden. Auch etwaige Risikofaktoren sollten durch laborchemische Messungen prädiktiver Marker, wie dem Lipidprofil (inkl. Lp[a], Fibrinogen, Mikroalbumin, Glukosetoleranz/HbA_{1c} und proinflammatorischer Marker) regelmäßig ausgeschlossen werden [18].

Fazit: Ein stattgefundenes kardiales Ereignis stellt eine absolute Kontraindikation der MHT dar. Um Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu identifizieren, sollte vor Einleitung einer MHT, im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung, eine differenzierte Anamnese und ggf. laborchemische und apparative Diagnostik durchgeführt werden. Ist trotz vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren eine MHT indiziert, so sollte, entsprechend der S3-Leitlinie, die transdermale Applikationsform mit einer Estradiolhöchstdosis von 50 µg pro Tag gewählt werden [24].

■ Ischämischer Apoplex

Der Schlaganfall ist, nach der KHK, weltweit die zweithäufigste Todesursache und eine wichtige Ursache für Behinderungen im Erwachsenenalter. Mit 85 % ist der ischämische Schlaganfall die häufigste Form des zerebralen Apoplex und ist definiert als Episode neurologischer Dysfunktion infolge einer Hypoxie von Bereichen des zentralen Nervensystems (ZNS).

Die Gesamtprävalenz des ischämischen Apoplex liegt in Deutschland bei insgesamt 1,7 % der Frauen und 1,5 % der Männer. Mit zunehmendem Alter steigt diese Prävalenz kontinuierlich an [40]: Bis zum 44. Lebensjahr liegt die Prävalenz deutlich < 1 % (Frauen 0,3 %, Männer 0,1 %). Sie steigt bei Frauen ab 75 Jahren auf 6,4 % und bei altersgleichen Männern auf 6,1 % an [43].

Estrogen hat im arteriellen Gefäßsystem eine protektive Wirkung [7]. Laut WHI steigt das Risiko, unter MHT einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, mit der oralen Estrogenmonotherapie oder einer Kombinationstherapie gleichermaßen um mindestens 30 % [27, 44]. Hendrix et al. hingegen zeigten in Subgruppenanalysen der WHI-Studienpopulation, dass das Apoplexrisiko nicht gleichermaßen bei allen Teilnehmerinnen unter MHT angestiegen ist: Das Schlaganfallrisiko während einer MHT bei Frauen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren war nicht erhöht [45]. Des Weiteren zeigten Gu et al., dass das erhöhte Schlaganfallrisiko lediglich wäh-

rend der Einnahme der MHT besteht. Nach Therapiebeendigung gleicht sich das Apoplexrisiko wieder dem der altersgleichen Gesamtbevölkerung an [46]. Diese Ergebnisse konnten durch Renoux et al. in einer Fall-Kontrollstudie bestätigt werden: Unter oraler MHT war das Schlaganfallrisiko 1,28-fach erhöht [21, 22].

Des Weiteren konnten Studien belegen, dass das Apoplexrisiko dosisabhängig ist und von der Verabreichungsform der MHT mitbestimmt wird. Bei transdermaler Estrogengabe ≤ 50 µg und mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron steigt das Risiko beispielsweise nicht an [12, 36]. Eine 2015 veröffentlichte Meta-Analyse beschrieb ein 1,24-fach erhöhtes ischämisches Apoplexrisiko unter oraler MHT im Vergleich zur transdermalen Applikation der MHT [47]. Auch unter alternativen Therapieformen, wie Tibolon und Raloxifen, ist das Schlaganfallrisiko erhöht [48, 49].

Fazit: Ein stattgefundenener ischämischer Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) stellen, wie der Z. n. kardiovaskulären Ereignissen, eine absolute Kontraindikation der MHT dar [15]. Nach der aktuellen Datenlage wird leitliniengerecht bei zerebrovaskulären Risikofaktoren und Indikation zur MHT die Empfehlung zur möglichst niedrig dosierten transdermalen MHT (bis zu 50 µg Estradiol pro Tag) ausgesprochen [24, 38, 47]. Hierbei ist auf engmaschige Kontrollen und regelmäßige interdisziplinäre Reevaluationen hinzuweisen.

■ Arterieller Hypertonus

Der arterielle Hypertonus, ein Ruheblutdruck von mindestens 140/90 mmHg, ist der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor [9, 46, 47]. Sollte Frauen mit arterieller Hypertonie deshalb eine MHT vorenthalten werden?

Die Gesamtprävalenz in Deutschland liegt bei Frauen bei 30,9 % und bei Männern bei 32,8 % [50]. Damit ist der Bluthochdruck eine Volkserkrankung. Ab dem 60. Lebensjahr tritt der arterielle Hypertonus mit einer Prävalenz von 66,5 % bei Frauen und 63,1 % Männern

auf. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz weiter zu, wobei der Prävalenzanstieg bei Frauen, im Vergleich zu Männern, deutlicher ist [51, 52]. Eine 5-Jahres-Follow-up-Studie zeigte, dass es bei peri- und postmenopausalen Frauen, verglichen mit gleichaltrigen Männern, zu einer Zunahme des arteriellen Blutdrucks um ca. 5 mmHg innerhalb von 5 Jahren kommt [53]. Laut aktueller Studienlage scheint die Ursache für den Anstieg des arteriellen Blutdrucks in der Postmenopause multifaktorieller Genese zu sein. Hierbei spielen neben dem Mangel an gefäßprotektivem Estrogen sicher auch zusätzliche Faktoren wie Lebensstil, BMI-Anstieg etc. eine Rolle [54, 55]. Dem Estrogen wird im arteriellen Gefäßsystem, aufgrund des anti-atherogenen Effekts auf den Fettstoffwechsel, der antiproliferativen Wirkung auf glatte Gefäßmuskulzellen und der vasodilatatorischen Potenz, eine protektive Funktion zugeschrieben. So konnte eine prospektive Fall-Kontrollstudie mit 70 postmenopausalen Frauen einen antihypertensiven Effekt der MHT zeigen, sofern ein orales Präparat mit 2 mg Drospirenon und 1 mg 17-β-Estradiol eingesetzt wurde [56]. Demgegenüber beschrieben Wenger et al. in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 eine geringgradige, jedoch signifikante Erhöhung des arteriellen Blutdrucks unter MHT. Mögliche Ursachen sind eine Stimulation des RAAS, eine Natriumretention, sowie die altersbedingte Gefäßsteife [51]. Die genauen Mechanismen bleiben aber letztlich ungeklärt. Aufgrund des Risikos der Flüssigkeitsretention bei Hypertonikerinnen sollte die orale Gabe von Estrogen vermieden und transdermale Estrogene angewendet werden. Unter transdermaler Estrogen-substitution von bis zu 200 µg pro Tag zeigte sich kein Anstieg von Angiotensinogen II. Somit bleibt die Stimulation des RAAS aus und der arterielle Blutdruck unbeeinflusst [57].

Grundsätzlich konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Blutdruckerhöhung unter MHT gering ist und dass unter konsequenter Anbindung an den Behandler mit regelmäßigen Kontrollen des Blutdrucks der Nutzen der MHT gegenüber den Risiken überwiegt [49].

Fazit: Entsprechend der aktuellen Studienlage ist der arterielle Hypertonus keine absolute Kontraindikation für eine MHT. Dennoch ist ein Hypertonus ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Bei vorbestehender arterieller Hypertonie sind die Voraussetzungen für die MHT, entsprechend der Empfehlung von Fachgesellschaften wie der Deutschen Menopausen Gesellschaft e.V., eine internistische Mitbetreuung und der konsequent eingestellte Blutdruck, um das Apoplex- und Myokardinfarktrisiko möglichst gering zu halten [49, 58]. Ein instabiler arterieller Hypertonus hingegen ist eine absolute Kontraindikation der MHT. Aufgrund der verminderten Stimulation des RAAS bei transdermaler im Vergleich zur oralen Estrogenapplikation sollten bei Patientinnen mit suffizient therapiertem arteriellen Hypertonus, transdermale Estrogene in einer Tageshöchstdosis von 50 µg angewendet werden [24, 57].

■ MHT und metabolische Erkrankungen

Diabetes mellitus Typ II (DM II)

Das Kennzeichen der Volkskrankheit DM II ist die Hyperglykämie und deren Folgen. Die Gesamtprävalenz des DM II bei Frauen liegt bei 7,0 % und bei Männern bei 8,6 %, wobei die Prävalenz des DM II mit dem Lebensalter stetig zunimmt [59].

Die Prävalenz liegt bis zum 50. Lebensjahr bei < 5 % und steigt in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen kontinuierlich auf 23 % an [60]. Bei 1393 70-Jährigen fand sich eine DM-II-Prävalenz bei Männern von 14,6 % und bei Frauen von 9,1 % [61]. Neben einer genetischen Komponente gilt vor allem die Überernährung als wichtigster Risikofaktor für die verminderte Insulinsensitivität, Hyperinsulinämie und Hyperglykämie.

Estrogene haben eine protektive Funktion im Glukosestoffwechsel. Sie wirken dem Untergang von Inselzellen des Pankreas entgegen und steigern die Expression des Glukosetransporters-4, der die Aufnahme von Glukose in Skelettmuskel-, Herzmuskel- und Fettzellen ermöglicht. Daneben hemmen sie die hepatische

Glukoneogenese und führen damit zu einer Abnahme des Insulinbedarfs und Reduktion des HbA_{1c} [62]. Zusätzlich regen Estrogene den Energiestoffwechsel an und schützen vor abdominaler Adipositas [24]. Entsprechend beschrieben die WHI-, HERS- und PEPI- (Postmenopausal Estrogen/Progesteron Interventions-) Studien günstige Effekte der MHT auf den Zuckerstoffwechsel und die Insulinsensitivität.

Nach der S3-Leitlinie stellt ein vorbestehender DM II keine Kontraindikation für eine MHT dar [63]. Allerdings sollte die Indikation zur MHT streng gestellt werden und koexistente andere Kontraindikationen der MHT, vor allem kardiovaskuläre Vorschädigungen, sollten ausgeschlossen werden. Angesichts eines häufig über viele Jahre inapparenten DM II resultieren oft unbemerkte Mikro- und Makroangiopathien bis hin zu schwerwiegenden internistischen Komplikationen mit multiplen Organschädigungen, bei denen die Indikation zur MHT sehr kritisch zu stellen ist. Entsprechend sollten bei Verdacht auf einen DM II Gefäßveränderungen durch Retinoskopie und Gefäßdupplersonographie ausgeschlossen werden [24, 60].

Auch bei Patientinnen mit einer prädiabetischen oder diabetischen Stoffwechsellage ist vor Beginn einer MHT eine ophthalmologische und gegebenenfalls kardiologische, nephrologische und neurologische Abklärung nötig. Mit Therapiebeginn einer MHT ist die interdisziplinäre Betreuung fortzuführen [24].

Die günstigste Applikationsform der MHT bei Diabetikerinnen ist gemäß der aktuellen Studienlage die orale Applikation [64–67]. So zeigten Bitoska et al. 2016 in einer prospektiven Kohortenstudie, dass es bei postmenopausalen Diabetikerinnen unter oraler MHT zu einer signifikanten Verbesserung des Glukosestoffwechsels gegenüber einer Placebogruppe kommt [68]. Liegt eine vaskuläre Beteiligung bei manifestem DM II vor, so ist die MHT allerdings kontraindiziert, denn in diesem Fall steigt vor allem im ersten Jahr der MHT das Risiko für koronare Ereignisse (s. o.). Sollte trotz vaskulärer Beteiligung und strenger Indikation bei DM II eine MHT durchgeführt werden, so wird ein transdermales Estrogen empfohlen. Dadurch können Konzentrationsspitzen der Es-

trogene vermieden werden, die zu Vasokonstriktion führen könnten [69].

Fazit: Bei Indikation zur MHT und vorbestehendem DM II empfiehlt die S3-Leitlinie, aufgrund der positiven Wirkung auf den Glukosestoffwechsel, die orale MHT. Hierbei sei jedoch darauf hingewiesen, dass der DM II per se schon als kardiovaskulärer Risikofaktor gilt und zu einer Erhöhung des Thrombooserisikos führt. Demnach sollte die orale MHT nur nach Ausschluss von Kontraindikationen durchgeführt werden. Bei vaskulärer Beteiligung des DM II ist die MHT absolut kontraindiziert. Falls dennoch eine MHT durchgeführt wird, sollte die niedrig dosierte transdermale Applikationsform gewählt werden.

Dyslipoproteinämien

Dyslipoproteinämien (Fettstoffwechselstörungen) bilden eine Gruppe von Erkrankungen, die mit einem Ungleichgewicht der Serumlipide einhergehen. Meist handelt es sich um Hyperlipoproteinämien, bei welchen Triglyzeride und/oder das Low-Density-Lipoprotein (LDL-) Cholesterin erhöht sind.

Eine bevölkerungsrepräsentative Studie mit knapp 8000 deutschen Teilnehmern zeigte eine Gesamtprävalenz von Dyslipoproteinämie von 65,1 % (Frauen 65,7 %, Männer 64,5 %). Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einer Prävalenzzunahme: Bei 18- bis 24-Jährigen liegt die Prävalenz bei 34,2 % bei Frauen und bei 27,3 % bei Männern. Bei 45- bis 64-Jährigen steigt die Prävalenz auf insgesamt 78,1 % (Frauen 80,5 %, Männer 75,6 %). Somit leidet mehr als die Hälfte der deutschen Bevölkerung an einer Dyslipoproteinämie [70].

Die Hyperlipoproteinämie wird definiert als das vermehrte Auftreten von Serumlipoproteinen und den von ihnen transportierten Lipiden, wie z. B. Cholesterin oder Triglyzeriden (TG). Die klinische Bedeutung liegt wesentlich in ihrer kausalen Beziehung zum Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. Vor allem eine Erhöhung des LDL und des Very-low-Density Lipoproteins (VLDL) sowie die Erniedrigung bzw. Dysfunktion des High-Density-Lipoproteins (HDL) führen zur

Bildung von atherosklerotischen Plaques. Daneben stellt eine Lp(a)-Erhöhung einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für Atherosklerose-Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit dar [71, 72].

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die Estrogene und die MHT das Lipidprofil günstig beeinflussen und damit einem metabolischen Syndrom entgegenwirken [73]. Der protektive Effekt der Estrogene im Lipidstoffwechsel wurde erstmals 1987 von Semenkovich et al. beschrieben und seither durch zahlreiche Studien bestätigt. Es führt zur Induktion hepatischer LDL-Rezeptoren und zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins mit einer relativen Verschiebung hin zum protektiven HDL. Zusätzlich bewirkt es eine Steigerung der Serum-TG [74, 75]. Somit kommt es nach der Menopause zu einem Anstieg der TG und des Lp(a) und einer Reduktion des HDL. Die Datenlage bezüglich der Gestagenkomponente ist weniger eindeutig. So gehen einige Autoren von einer gestagenbedingten Reduktion von LDL, HDL und TG aus. Andere Studien konnten keinen protektiven Effekt des Gestagens auf den Lipidstoffwechsel zeigen, wobei dies auch wesentlich von den pro- bzw. anti-androgenen Partialeffekten des Gestagens abhängen dürfte [76].

Entsprechend der Empfehlungen der North American Menopause Society sollten bei vorbestehender ausgeprägter Hypertriglyzeridämie und bei Dyslipoproteinämien, die oft mit anderen metabolischen Erkrankungen, wie dem DM II, einhergehen, niedrig dosierte transdermale Estrogene in Kombination mit neutralen Gestagenen angewendet werden. Androgen wirksame Gestagene könnten den Estrogeneffekt aufheben [77]. Eine orale Applikation von Estrogen ist bei schweren Dyslipidämien absolut kontraindiziert, da sie zu einem Anstieg der Serum-TG führen würde. Daneben ist, als unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit und Atherosklerose, bei Patientinnen mit Hyperlipoproteinämie die Senkung des Lp(a) von Bedeutung [72].

Fazit: Bei vorbestehender Hypertriglyzeridämie oder Dyslipoproteinämie und der Indikation zur MHT sollte die Applikationsform gewählt

werden. Bei erhöhten LDL-Werten sollte das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung ausgeschlossen werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Laut einer Erhebung des Robert-Koch-Instituts tritt sowohl die Hypothyreose als auch die Hyperthyreose vor allem bei Frauen und im höheren Alter auf.

Die Gesamtprävalenz liegt bei Frauen bei 8,9 % und bei Männern bei 1,8 %. Die allgemeine Prävalenz der Hypothyreose variiert von 1 % bis 2 % [78, 79]. Ab einem Alter von 85 Jahren steigt die Prävalenz auf 7 %. Frauen leiden im Vergleich zu Männern 10-mal häufiger an einer Schilddrüsenunterfunktion [78, 79]. Die geschlechtsspezifische Prävalenz der Hyperthyreose zeigt eine ähnliche Gewichtung (Frauen 0,23 % vs. Männer 0,16 %) [80].

Sowohl Hyper- wie auch Hypothyreose kann autoimmun bedingt sein. Das klinische Bild der Schilddrüsenunterfunktion ist überwiegend Folge der Hashimoto-Thyreoiditis. Die häufigste Ursache für die Schilddrüsenüberfunktion ist der Morbus Basedow sowie eine funktionelle Schilddrüsenautonomie.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Estrogene einer milden Schilddrüsenüberfunktion entgegenwirken können. Offenbar lässt sich dies durch eine Estrogen-induzierte Steigerung hepatischer Transportproteine, vor allem des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG), erklären. TBG bindet freies Thyroxin (T4) [22] und vermindert so dessen periphere Wirksamkeit [72]. Eine reaktive Bildung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) und damit eine zusätzliche Stimulation der Schilddrüsenhormonsynthese gleicht diesen Effekt im Regelfall allerdings weitgehend aus [72].

Ältere Frauen sind häufig aufgrund eines nutritiv bestehenden chronischen Jodmangels in einer hypothyreoten Stoffwechsellaage, zusätzlich ist die periphere Dejodierung von T4 zum aktiven Trijodthyronin (T3) in der Postmenopause aus bisher ungeklärten Gründen reduziert. Daher kann die orale MHT in dieser Situation, wegen des First-Pass-Effekts der Leber, zu einer Verstärkung der Hypothyreose führen. Im Gegensatz

dazu könnte eine hyperthyreote Stoffwechsellaage durch die Estrogen-bedingte Induktion von TBG zu einer Reduktion des freien Thyroxins führen und damit protektiv wirken. Dennoch wird die orale Applikation der MHT bei Schilddrüsenerkrankungen nicht empfohlen [81].

Da transdermale natürliche Estrogene den hepatischen First-Pass-Effekt umgehen, vermeidet diese Applikationsform die vermehrte TGB-Synthese weitgehend und laborchemisch bleiben die Schilddrüsenwerte unbeeinflusst [82]. Daneben beschreiben Studien, dass sowohl die Hypo- als auch die Hyperthyreose die hepatische Verstoffwechslung von Sexualsteroiden ungünstig beeinflusst [83]. Die orale MHT würde somit zu einer negativen Verstärkung führen können, weshalb nach aktueller Studienlage die transdermale Applikation der MHT zu bevorzugen ist [83, 84].

Weitere typische Einflussfaktoren im Alter, wie die Multimorbidität und Polypharmazie, mögliche medikamenteninduzierte Effekte und der Einfluss weiterer Umwelt- und Lebensstilfaktoren beeinflussen den Schilddrüsenstoffwechsel zusätzlich. Deshalb sollte eine MHT bei vorbekannter funktioneller Schilddrüsenerkrankung multidisziplinär behandelt werden.

Fazit: Oral verabreichte Estrogene induzieren über den First-Pass-Effekt der Leber die Synthese von Transportproteinen, unter anderem von TGB, und nehmen damit Einfluss auf die Schilddrüsenhormone: Eine vorbestehende Hypothyreose kann somit verstärkt werden, eine hyperthyreote Stoffwechsellaage kann verbessert werden. Reaktiv kann es zur Zunahme von TSH kommen. Transdermale Estrogene nehmen, aufgrund der Umgehung des hepatischen Kreislaufs, keinen Einfluss auf den Schilddrüsenstoffwechsel. Aus diesem Grund wird laut Expertenkonsens sowohl bei vorbekannter Hypothyreose als auch bei Hyperthyreose die transdermale Applikation empfohlen. Vor Beginn der MHT und im Therapieverlauf sollten die Schilddrüsenwerte regelmäßig kontrolliert werden, um die Therapie gegebenenfalls anzupassen.

Gallenwegserkrankungen

Die Gallenwege bilden als kanalikuläres System den Transportweg der von den Hepatozyten produzierten und freigesetzten Gallenflüssigkeit. Dabei speichert die Gallenblase die Gallenflüssigkeit, ein gering alkalisches Sekret, welches hauptsächlich aus Wasser, Gallensäuren, Phospholipiden und Cholesterin besteht. Die Galle neutralisiert den im Magen angesäuerten Speisebrei und ermöglicht die Resorption von Fettsäuren. Bei Veränderungen der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit, wie der Zunahme an Cholesterin, können sich Kristalle bilden und zu Gallensteinen formieren (Cholezystolithiasis). Neben dem Gallengangsverschluss kann dies zu einer Entzündung der Gallenblase führen (Cholezystitis) und damit akut Symptome hervorrufen. Da die Produktion der Gallenflüssigkeit an der Sättigungsgrenze liegt, kommt es oft schon bei geringen Schwankungen der Zusammensetzung zur Bildung von Gallensteinen.

Bei einer Prävalenz von etwa 15–20 % der erwachsenen deutschen Bevölkerung liegt eine Cholelithiasis vor, wobei nur ca. ein Fünftel davon Symptome entwickeln. Die Gesamtprävalenz der symptomatischen Cholelithiasis liegt bei Frauen bei 9 % und bei Männern bei 5 %. Neben dem weiblichen Geschlecht ist ein Lebensalter über 40 Jahre ein Risikofaktor für Gallengangserkrankungen, weshalb postmenopausale Frauen schon grundsätzlich deutlich gehäuft betroffen sind [63].

Estrogene und Gestagene wirken cholestatisch, unter anderem aufgrund einer Reduktion der exkretorischen Gallenfunktion und der Beeinflussung der Zusammensetzung der Galle mit einer erhöhten Lithogenität. So kommt es unter Estrogenexposition zu einer Erhöhung des Anteils an Cholesterin sowie Cholsäure und zu einer relativen Reduktion der Chenodesoxycholsäure in der Galle.

Entsprechend steigt auch unter einer MHT das Risiko für Gallengangserkrankungen an. Dabei steigert die Verwendung einer oralen MHT das Risiko für Gallenwegserkrankungen, wie Cholezystitis und Cholelithiasis zusätzlich auf das 2- bis 3-Fache (WHI, NHS, HERS, PEPI) [85–87]. Auch die Rate an Cholezystektomien und Gallengangsoperationen steigt unter Einnahme von oralem Estrogen

[87]. Hierbei zeigte die HERS einen Anstieg des relativen Risikos für Gallenblasenoperationen um 38 %. Jedoch waren hiervon vor allem Frauen mit vorausgegangenen Gallenwegserkrankungen und adipöse Patientinnen betroffen [88].

Dies ist besonders bei oraler Applikationsform der MHT relevant, denn die tägliche hormonelle Belastung der Leber und der Gallenwege ist unter oraler MHT im Vergleich zur transdermalen MHT um das etwa 20-Fache erhöht [89]. Tatsächlich ergab etwa die Million-Women-Study, dass es unter Anwendung einer oralen MHT deutlich häufiger zu stationären Krankenhausaufenthalten aufgrund von Gallenwegserkrankungen kommt als unter transdermalen MHT: Innerhalb von 5 Jahren lag die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Cholezystektomie pro 100 postmenopausalen Frauen bei 2,0 für Patientinnen, die eine orale MHT durchführten und 1,3 für Anwenderinnen einer transdermalen MHT [90].

Fazit: Eine symptomatische Cholelithiasis ist eine relative Kontraindikation zur MHT. Angesichts der aktuellen Datenlage erscheint die transdermale Applikation deutlich weniger lithogen als die orale MHT. Deshalb ist erstere in Hinblick negativer Effekte auf die Gallenwege vorzuziehen. Ergänzend sollten bei vorbestehenden Gallengangserkrankungen oder einem erhöhten Risiko für Gallenwegserkrankungen mit Beginn der MHT jährliche laborchemische Kontrollen (γ GT, AP, CRP, Urinschnelltest bzgl. Urobilinogen etc.) und gegebenenfalls auch sonographische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden [91].

Lebererkrankungen

Als zentrales Stoffwechselorgan des Menschen mit wichtigen exokrinen und endokrinen Funktionen spielt die Leber eine entscheidende Rolle im Intermediärstoffwechsel zwischen Katabolismus und Anabolismus. Sie beeinflusst wesentlich den Energiestoffwechsel, hat wichtige Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktionen und ist das Speicherorgan vieler Metabolite. Daneben ist die Leber ein endokrines Kontrollorgan. Sie ist an der Aktivierung von Hormonen, wie Schild-

drüsenhormonen, an der Hormonsynthese (z. B. Angiotensinogen) und an der Inaktivierung von Hormonen, wie den Steroidhormonen sowie an der Bildung von Gerinnungsfaktoren beteiligt. Chronische Lebererkrankungen sind gekennzeichnet durch eine durch Noxen hervorgerufene irreversible hepatischen Fibrosierung, die zum zirrhotischen Umbau und damit zur Leberfunktionsstörung bis hin zum Leberversagen führt. Die Folge der metabolischen, endokrinen und exokrinen Funktionseinschränkungen der Leber ist das typische ikterische Bild mit Leberhautzeichen und weiteren unspezifischen Allgemeinsymptomen.

Mit einem weltweiten Prävalenzanstieg von 15 % im Jahr 2005 auf 25 % im Jahr 2010 ist die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFL) eine Volkserkrankung. Der Hauptgrund für die globale Zunahme ist der Anstieg von Zivilisationskrankheiten wie DM II, Adipositas und dem metabolischen Syndrom [92]. Eine in Japan durchgeführte 12 Jahre andauernde Beobachtungsstudie mit 39.151 Studienteilnehmern zeigte, dass die Prävalenz der NAFL bei Männern zwar grundsätzlich höher ist als bei Frauen (Frauen 12,7 % vs. Männer 26 %). Dennoch kam es bei der Kohorte postmenopausaler Frauen, im Vergleich zu einem Kollektiv gleichaltriger Männer, zu einem stärkeren Prävalenzanstieg. So lag die geschlechterspezifische Prävalenz der 70- bis 79-Jährigen bei Frauen bei 19,4 % und bei Männern bei 14,9 % [93].

DiStefano zeigte in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2020, dass die Estrogendefizienz in der Postmenopause keinen Einfluss auf die Prävalenz der NAFL hat. Dennoch konnte ein leberprotektiver Effekt einer MHT nachgewiesen werden. Postmenopausale Frauen entwickelten unter einer MHT seltener eine NAFL und bei Frauen mit vorbekannter NAFL war der Krankheitsprogress verlangsamt [94]. Damit haben Estrogene im Leberstoffwechsel protektive Funktionen, wobei diese in der Postmenopause kontinuierlich abnehmen.

Im Rahmen des First-pass-Effektes passieren oral applizierte Estrogene in ihrer Gesamtmenge, quasi als Bolus, die Leber mit sekundärer Verstärkung der Produktion zahlreicher hepatischer Proteine, wie SHBG, TBG, weiterer Bindungs- und Transportproteine, Angiotensinogen,

Coeruloplasmin sowie mehrerer plasmatischer Gerinnungsfaktoren [22]. Diese Effekte können sich durchaus günstig auswirken, wie etwa auf eine Zunahme von SHBG, welches durch Bindung freier Androgene antiandrogen wirkt. Andererseits können die hepatischen Effekte oral applizierter Estrogene zur Erhöhung internistischer Risiken führen. Leidet eine Patientin etwa bereits an einer eingeschränkten Leberfunktion, so kann sich der negative hepatische Effekt der MHT bei oraler Applikation verstärken. Besonders kritisch ist dies bei gestörtem Porphyrin- und Tryptophanstoffwechsel sowie bei starken Funktionseinschränkungen der Leber, z. B. durch Leberzirrhose oder Lebertumore. Hingegen konnten keine Hinweise auf eine Risikoerhöhung für die Entstehung eines Leberzellkarzinoms bei oraler MHT beschrieben werden [95].

Einen günstigen Effekt von Estrogenen und der MHT auf den Verlauf einer chronischen Hepatitis C legt die Untersuchung von Codes et al. nahe: Bei 251 Studienteilnehmerinnen mit chronischer Hepatitis C fand er, dass postmenopausale Frauen, verglichen mit prämenopausalen Frauen, signifikant häufiger eine Leberzirrhose entwickeln (67 % vs. 47 %). Bei postmenopausalen Frauen unter oraler MHT war hingegen die Prävalenz der Leberzirrhose signifikant vermindert (OR 0,35, 95%-CI: 0,1–0,8; $p = 0,012$) [96]. Des Weiteren zeigte diese Studie keine negativen Effekte einer transdermalen MHT-Applikation auf primär biliäre Leberzirrhosen, virale Hepatitiden und benigne Lebertumore [97–99]. Selbst nach erfolgter Lebertransplantation und immunsupprimierender Begleittherapie ist eine transdermale MHT akzeptabel [100].

Fazit: Estrogene wirken bei lebergesunden Patientinnen hepatoprotektiv. Liegt jedoch eine Funktionseinschränkung der Leber vor, können diese durch oral verabreichte Estrogene verstärkt werden. Deshalb sollte bei Patientinnen mit Indikation zur MHT und hepatischer Grunderkrankung entsprechend eine transdermale MHT-Applikation mit regelmäßigen interdisziplinären Kontrolluntersuchungen erfolgen [100].

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Der SLE, eine chronisch-inflammatorische Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, erklärt sich wesentlich aus einer Schädigung des Gefäßbindegewebes durch Autoantikörper. Die Ätiologie des SLE ist größtenteils ungeklärt.

In einer Meta-Analyse dokumentieren Rees et al. die geschlechterspezifische Prädominanz der Erkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter von 2:1 bis 15:1 im Vergleich zu altersgleichen Männern [101]. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei 55,4 Frauen und 15,4 Männern pro 100.000 Einwohner [102].

Die wenigen verfügbaren klinischen Beobachtungsstudien zeigten eine Symptomzunahme prämenstruell und perimenopausal sowie eine gehäufte Exazerbation in der Schwangerschaft und während der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva. Angesichts dieser Einzelaspekte wird mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zwischen Sexualsteroiden und der SLE-Krankheitsaktivität angenommen [103]. Zunächst schienen frühere und kleinere Studien eine Korrelation zwischen SLE und der Einnahme von Sexualsteroiden nicht eindeutig zu bestätigen: So fanden Petri et al. in einer Patientenbefragung an 183 SLE-Patientinnen keinen Zusammenhang zwischen der Verwendung kombinierter Ovulationshemmer und einer Aktivierung des SLE [104]. Und auch Cooper et al. fanden in einer kleineren populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie keinen Zusammenhang zwischen einer MHT oder der Einnahme kombinierter Ovulationshemmer, sondern sogar ein signifikant erhöhtes SLE-Erkrankungsrisiko bei relativ frühem Eintritt der Menopause [105]. Demgegenüber zeigen sowohl eine entsprechende Auswertung der NHS mit 69.435 Frauen sowie die Datenbankanalyse der UK General Practice Research mit 370 Frauen jeweils eine deutliche Prävalenzzunahme von SLE unter MHT [106, 107]. Auch zeigten Meier et al., dass die Wahrscheinlichkeit der Erstdiagnose eines SLE ab einer Therapiedauer mit MHT von mindestens 2 Jahren signifikant zunimmt (OR 2,8; 95%-CI: 0,9–9,0) [107].

Grundsätzlich besteht unter MHT ein erhöhtes Risiko für eine Exazerbation

des SLE sowie insbesondere für thromboembolische Ereignisse. Dies konnten Lateef et al. in einer Meta-Analyse von 9 Studien zeigen [108]. Daneben sehen sie den SLE im Regelfall als eine Kontraindikation für die MHT, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines Antiphospholipid-Antikörpersyndroms, schon alleine aufgrund des hier ohnehin schon deutlichen erhöhten Thromboserisikos. Die Autoren weisen darauf hin, dass bei sehr strenger Indikation und inaktivem SLE allenfalls eine transdermale Applikation in niedriger Dosierung angewendet werden konnte. Die Gründe für die Bevorzugung der transdermalen HRT, mit der Umgehung des hepatischen Metabolismus, sind, dass der SLE häufig auch mit arteriell-vaskulären Komplikationen einhergeht und dass bei SLE nicht selten auch eine eingeschränkte Leberfunktion vorliegt [83]. Hierbei sollte eine interdisziplinäre Betreuung zusammen mit rheumatologischen Kollegen stattfinden [83, 108].

Fazit: Aufgrund des möglichen erhöhten Thromboserisikos bei vorbestehendem SLE ist eine MHT, vor allem bei begleitendem Phospholipidantikörpersyndrom, kontraindiziert. Falls dennoch in Ausnahmefällen eine MHT in Erwägung gezogen wird, wird die transdermale Applikationsform empfohlen [83]. Zusätzlich sollte eine interdisziplinäre Betreuung der Patientinnen sichergestellt sein.

Chronische Nierenerkrankungen

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist definiert als eine irreversible, morphologische Veränderung der Niere oder eine andauernde laborchemisch diagnostizierte Nierenfunktionseinschränkung (z. B. Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 mL/min/1,73m², Albuminurie ≥ 30 mg/24 Stunden) für mindestens 3 Monate.

8–16 % der Weltbevölkerung leidet an einer CKD, wobei die Prävalenz mit dem Lebensalter zunimmt [109]. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 beschreiben Carrero et al. geschlechterspezifische Prävalenzen der CKD von 2,2–12,6 % für Frauen und 1,3–9,5 % für Männer. Die wahrscheinlichste Begründung für die höhere Prävalenz bei

Frauen liegt in der höheren globalen Lebenserwartung von Frauen im Vergleich zu Männern und in der altersabhängig entsprechenden Funktionseinschränkung der Niere [109]. Die CKD ist eine Erkrankung der älteren Bevölkerung und einer der Gründe für die hohe Mortalität, Multimorbidität und Polypharmazie im Alter [110]. Weltweit stellen DM II und arterieller Hypertonus die Hauptrisikofaktoren für eine CKD dar, dennoch kann die Ätiologie der CKD auch hereditärer, autoimmuner, infektiöser oder andere Genese sein.

In den hormonellen Lebensphasen der Frau zeigt sich der signifikanteste Anstieg an CKD mit Beginn der Postmenopause. Tatsächlich kommt es im Rahmen des perimenopausalen Übergangs zu einer 5-fachen Prävalenzzunahme für eine CKD [111]. Estrogene dämpfen die renale Superoxidproduktion und schützen so offenbar die besonders sensiblen Tubuli und Glomeruli der Nephronen vor oxidativen Schäden. Es scheint daher plausibel, dass mit dem Abfall der Estrogenproduktion dieser protektive Faktor verloren geht. Umgekehrt kommt es bei vorbestehender CKD aufgrund der Akkumulation von gonadotoxischen Urämietoxinen zu einem, im Vergleich mit der gesunden Gesamtbevölkerung, bis zu 5 Jahre früheren und damit früh- bzw. vorzeitigen Eintreten der Menopause [112, 113]. Regan et al. zeigten in einer Meta-Analyse eine 20%ige Prävalenz für das vorzeitige Eintreten der Menopause bei Patientinnen mit fortgeschrittener CKD [114].

Nach der aktuellen Studienlage ist die Störung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse bei CKD ursächlich für dieses vorzeitige Auftreten der Menopause. Zentral zeigt sich eine reduzierte Sekretion des hypothalamischen Dekapeptids Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), mit sekundärer hypophysärer Insuffizienz, also geringer Ausschüttung von LH und FSH. Die Folge sind anovulatorische Zyklen mit verringerter ovarieller Estrogensynthese. Zusätzlich kommt es oft zu einer Störung der durch Dopamin vermittelten hypophysären Prolaktinsynthesehemmung und einer verringerten renalen Prolaktin-Clearance, wobei die resultierende Hyperprolaktinämie die regelrechte FSH- und LH-Sekretion zusätzlich stört [115]. Eine weitere Folge der CKD ist die

Hypokalziämie, die aufgrund von Phosphatretention oder einer fehlerhaften 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃-Synthese entsteht, zu einem Hyperparathyreoidismus führt und die Osteoporose durch unzureichende ossäre Mineralisierung verstärken kann [116, 117].

Entsprechend der oben beschriebenen Zusammenhänge kommt es bei Patientinnen mit CKD häufiger zu einer zentralen Amenorrhoe (WHO Typ I). Diese ist nach Beginn der Nierenersatztherapie mit Hämodialyse oder Nierentransplantation meist reversibel [113, 118].

Tierexperimentelle Studien konnten einen nephroprotektiven Effekt von Estrogen bei der CKD nachweisen. So hatte die Estrogensubstitution im Modell der CKD eine antifibrotische und antiapoptische Wirkung und führte zur Abnahme von Glomerulosklerose und tubulointerstitieller Fibrose [119].

Angesichts einer unzureichenden Studienlage zur Anwendung der MHT bei vorbestehender CKD wird laut S3-Leitlinie bei Niereninsuffizienz am ehesten eine transdermale Applikationsform mit Umgehung des Leberstoffwechsels empfohlen [24, 120]. Dies wird wegen der potentiellen vermehrten Flüssigkeitsretention bei Induktion des RAAS empfohlen.

Fazit: Die Datenlage zur MHT bei Patientinnen mit CKD ist derzeit noch unzureichend. Deshalb ist die chronische Nierenerkrankung eine relative Kontraindikation der MHT. Einerseits kann die MHT bei Patientinnen mit CKD kardiovaskuläre Risiken reduzieren und der häufig bestehenden Osteopenie entgegenwirken. Dennoch gibt es keine expliziten Empfehlungen oder Leitlinien zum Einsatz der MHT bei Patientinnen mit CKD. Wird die Indikation zur MHT gestellt, so sollte, aufgrund der Umgehung des Lebermetabolismus, eine transdermale MHT-Applikation mit regelmäßigen interdisziplinären Kontrolluntersuchungen erfolgen [24, 100].

Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine inflammatorische Erkrankung der Atemwege

mit chronischem Verlauf, die mit einer Hyperreagibilität der glatten Muskulatur des Bronchialsystems und reversibler bronchialer Obstruktion einhergeht.

Es tritt mit einer Prävalenz von 10,4 % häufiger bei Frauen als bei Männern (6,5 %) auf [121]. Mit steigendem Lebensalter kommt es auch zu einer Abnahme der Prävalenz von Asthma bronchiale. So fanden Romieu et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie lediglich eine 1%ige Prävalenz von Asthma bronchiale unter 57.664 postmenopausalen Frauen [122].

Mehrere epidemiologische Studien beschreiben einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen den Lebensphasen der Frau, den damit verbundenen Änderungen der Sexualhormonaktivität und dem Auftreten sowie des Schweregrads von Asthma bronchiale [123]. Sowohl die aktuellen Daten zum Einfluss der Postmenopause auf ein vorbestehendes Asthma bronchiale als auch auf das Neuaufreten von Asthma bronchiale sind widersprüchlich. So beschrieb die NHS eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von Asthma bronchiale um 35 % bei 12.630 befragten peri- und postmenopausalen Frauen ohne MHT. Es zeigten sich 1,4 Fälle pro 1000 Frauen bis 50 Jahren und 1,1 Fälle pro 1000 Frauen > 50 Jahren [124]. Im Gegensatz dazu zeigt die Respiratory Health in Northern Europe- (RHINE-) Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens typischer Asthmasymptome und der Menopause bzw. Postmenopause [125, 126]. Neuere Studien weisen demgegenüber auf eine perimenstruelle Zunahme der Asthmasymptome hin [127, 128]. So beschreiben Rao et al. eine postmenopausale Zunahme der Asthmasymptome bei 20–40 % der weiblichen Asthmatikerinnen mit schwerem oder schwer kontrollierbarem Asthma bronchiale, insbesondere bei adipösen Frauen [128].

Entsprechend der stark divergierenden Studienlage zum Einfluss der Menopause auf das Auftreten und die Ausprägung von Asthma bronchiale, ist auch die Literatur zum Einfluss der MHT auf Inzidenz und Schweregrad von Asthma bronchiale sehr heterogen. Die meisten Studien definieren ein erhöhtes Asthmarisiko unter MHT [122, 129]. In einer im Jahr 2020 veröffentlichten Longitudinal-

studie wurden im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland ca. 350.000 Frauen über 17 Jahre untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die MHT nicht zu einem vermehrten Auftreten von Asthma bronchiale führt [130]. Andere Studien beschreiben sogar einen protektiven und prognostisch günstigen Einfluss der MHT. So gaben einige Studien eine Verbesserung der Lungenfunktion unter MHT an [131, 132]. Daneben ist es wichtig, zusätzliche Umweltfaktoren und Risikofaktoren zu beachten, die die Lungenfunktion unter MHT beeinflussen können. So zeigten frühere Studien, dass Adipositas und Nikotinkonsum zu einem gehäuften Auftreten von Asthma bronchiale bei Patientinnen, die eine MHT einnahmen, beitrugen [133, 134].

Fazit: Aufgrund der möglichen erhöhten Gefährdung durch Flüssigkeitsretention bei Asthma bronchiale empfiehlt die S3-Leitlinie, neben der interdisziplinären Betreuung der Patientinnen, eine MHT nur mit Vorsicht einzusetzen [24]. Asthma bronchiale stellt somit keine Kontraindikation gegen die Anwendung einer MHT dar. Dennoch sollte die MHT, entsprechend des klinischen Verlaufs bei Exazerbation des Asthma bronchiale unter MHT, dosisreduziert oder sogar abgesetzt werden. Eine eindeutige Empfehlung zur Applikationsform der MHT wird nicht ausgesprochen [24].

Chronisch entzündliche Darm-erkrankungen (CED)

Die Prävalenz von CED, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, liegt bei 0,3 % [135]. Dabei besteht kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von CED [136]. Bei CED kommt es zu rezidivierenden oder permanent aktiven Entzündungen der Darmmukosa mit weitreichenden intestinalen Komplikationsmöglichkeiten, wie Peritonitis und Malabsorption. Eine Malabsorptions-bedingt unzureichende Aufnahme von Vitamin D und Kalzium kann zu einer sekundären Osteoporose führen. Zusätzlich kann die häufig bei CED genutzte chronische Therapie mit Glukokortikoiden zu einer iatrogenen Verstärkung der Osteopenie führen. Beobachtungsstudien zeigten, dass die

Postmenopause die Symptome einer CED kaum oder gar nicht beeinflusst [137, 138]. So gaben bei einer Umfrage von 456 postmenopausalen Patientinnen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa 65 % der Befragten an, keine Änderungen der CED-Symptome seit der Menopause zu bemerken. 19 % der Teilnehmerinnen gaben eine Verbesserung und 16 % eine Verschlechterung der CED-Symptome an [138].

Dennoch gibt es Hinweise auf einen Einfluss von Sexualsteroiden auf den Gastrointestinaltrakt: So verbessert die Gabe von GnRH-Analoga die typischen Symptome des Reizdarmsyndroms [139, 140]. Offenbar können Estrogene im Gastrointestinaltrakt antiinflammatorisch wirken [141–143] und Estrogenmangelzustände aufgrund eines unzureichend antientzündlichen Effektes zu einer Verschlechterung der CED-Krankheitsaktivität führen. So konnten Kane et al. einen signifikant protektiven Effekt der MHT in der unmittelbaren postmenopausalen Phase bei Frauen mit CED zeigen, wobei das Auftreten eines Krankheitsschubs in den ersten 2 postmenopausalen Jahren unter MHT um 80 % reduziert wurde [144]. Auch war die Intensität von CED-Schüben unter MHT deutlich geringer und die erforderliche Therapie weniger invasiv. Andererseits zeigen zahlreiche Studien, dass eine CED das Risiko für venöse Thrombembolien erhöhen [144, 145].

Fazit: Die Studienlage zur Sicherheit der MHT bei vorbestehender chronischer Darmerkrankung ist kontrovers. Neben protektiven Effekten werden auch negative Effekte wie z. B. ein erhöhtes Thromboserisiko beschrieben. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen somit eine relative Kontraindikation dar. Sollte dennoch eine MHT durchgeführt werden ist, analog der Empfehlung einer Meta-Analyse von 33 Studien, eine transdermale MHT zu empfehlen. Eine multidisziplinäre Versorgung der Patientinnen sollte gewährleistet sein [144, 145].

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Paciu J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1242: 89–120.
- Weniger Hormonpräparate gegen Wechseljahrsbeschwerden verordnet: Deutsches Ärzteblatt; 2018 <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/96654/Weniger-Hormonpraeparate-gegen-Wechseljahrsbeschwerden-verordnet> (zuletzt gesehen: 11.01.2022).
- WHO. Global female life expectancy at 60 years 2021 [updated 12.07.2021]. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-(years)) (zuletzt gesehen: 11.01.2022).
- Shadyab AH, Macera CA, Shaffer RA, Jain S, Gallo LC, et al. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional longevity in women: the Women's Health Initiative. *Menopause* 2017; 24: 35–44.
- Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 1016–22.
- Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res* 2019; 8.
- Hanke HTA, Lenz CH, Finking G, Weidemann W. Wirkung von Östrogenen und Androgenen im arteriellen Gefäßsystem – Stellenwert in der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung. *Dtsch Sportmed* 2002; 53: 38–44.
- Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591–7.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002; 349: 523–34.
- Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric* 2021; 24: 3–10.
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roque i Figuls M, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3): CD002229.
- Mueck AO, Bu M, Hadji P, Imthurn B, Neulen J, et al. WHI-Studie: Beobachtungsstudien müssen berücksichtigt werden. *Frauenarzt* 2018; 59: 22–5.
- Cherry N, McNamee R, Heagerty A, Kitchener H, Hannaford P. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG* 2014; 121: 700–5.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, 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.
- Inwald EC, Albring C, Baum E, Beckermann M, Buhling KJ, et al. Perimenopausal and Postmenopausal – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG und OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 612–36.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
- Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause* 2015; 22: 391–401.
- Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619–25.
- Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605–19.
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *JTH* 2010; 8: 979–86.

21. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.
22. Kuhl H. Adverse effects of estrogen treatment: natural versus synthetic estrogens. In: Lippert TH MA, Ginsburg J (Hrsg). *Sex steroids and the cardiovascular system*. Parthenon Publishing, New York, 1998; 201–10.
23. Fournier A. Should transdermal rather than oral estrogens be used in menopausal hormone therapy? A review. *Menopause Int* 2010; 16: 23–32.
24. Ortmann O, Beckermann MJ, Inwald EC, Strowitzki T, Windler E, et al. Peri- and postmenopause-diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302: 763–77.
25. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *JTH* 2012; 10: 2277–86.
26. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.
27. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
28. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, Estrogen, Group THRS. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
29. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QRResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810.
30. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. *The ESTHER Study*. *JTH* 2006; 4: 1259–65.
31. Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001; 115: 415–20.
32. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1671–6.
33. Post MS, Christella M, Thomassen LG, van der Mooren MJ, van Baal WM, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1116–21.
34. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception* 2016; 94: 678–700.
35. Birkhäuser MH. [Indications for hormone replacement therapy]. *Ther Umsch* 2000; 57: 635–42.
36. Mueck AO, et al. Einfluss der Hormonsubstitution auf Gerinnung und Fibrinolyse. In: Mueck AO, Römer T (Hrsg). *Stoffwechsel und Hormonsubstitution*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002; 95–7.
37. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
38. Gesprächskreis Z. Hormontherapie. <http://www.zuercher-kreis-hormone.eu/> (zuletzt gesehen: 11.01.2022)
39. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health Organization, World Heart Federation, et al. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization, 2011. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701> (zuletzt gesehen: 11.01.2022).
40. Busch M, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Robert-Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
41. Busch MA KR. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *J Health Monitoring* 2017; 2: 64–9.
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
43. Busch MA KR. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *J Health Monitoring* 2017; 2: 70–6.
44. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342.
45. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.
46. Gu H, Zhao X, Zhao X, Yang Y, Lv X. Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause* 2014; 21: 1204–10.
47. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4012–20.
48. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
49. Mueck AO. Hypertonie – keine Kontraindikation für MHT. *Frauenarzt* 2003; 44: 1080–6.
50. Neuhauser H KR, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *J Health Monitoring* 2017; 2: 57–63.
51. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1797–813.
52. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e146–e603.
53. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 507–14.
54. Oparil S. Women and hypertension: what did we learn from the Women's Health Initiative? *Cardiol Rev* 2006; 14: 267–75.
55. Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertension Research* 2012; 35: 148–52.
56. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, Pepe A, Vitale C, Genazzani AR. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric* 2011; 14: 18–24.
57. Birkhäuser M. Menopausale Hormontherapie bei internistischen Erkrankungen. *Gyn Endokrinol* 2016; 14: 260–9.
58. Experteninterview „Problempatientinnen in der Hormonersatztherapie“ mit Prof. Dr. Dr. A. O. Mueck. Available from: <https://www.menopause-gesellschaft.de/> (zuletzt gesehen: 12.01.2022)
59. Heidemann C KR, Born S, et al. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *J Health Monitoring* 2017; 2: 48–56.
60. BÄK K, AWMF: Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes: Therapie. NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF. Stand: 2014. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001.html> (zuletzt gesehen: 12.01.2022)
61. Nordstrom A, Hadreji J, Olsson T, Franks PW, Nordstrom P. Higher prevalence of type 2 diabetes in men than in women is associated with differences in visceral fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3740–6.
62. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 340–52.
63. Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, Gotze TO, Stokes CS, et al. [Updated S3-guideline for prophylaxis, diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) - AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol*. 2018; 56: 912–66.
64. Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 157–64.
65. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, et al. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 682–9.
66. Sutherland WH, Manning PJ, de Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM. Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism* 2001; 50: 319–24.
67. Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M, Lumsden MA, et al. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 27–34.
68. Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, Subeska-Stratrova S, Petrovski G, et al. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance in postmenopausal diabetic women. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4: 83–8.
69. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, et al. 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.
70. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013; 56: 661–7.
71. Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1294–311.
72. Mueck AO. Stoffwechsel, Kardiovaskuläres System und Hormonsubstitution – die Suche nach Wahrheit. In: Mueck AO, Römer T (Hrsg). *Stoffwechsel und Hormonsubstitution*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002; 9–17.
73. Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, Lidfeldt J, 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.
74. Semenkovich CF, Ostlund RE, Jr. Estrogens induce low-density lipoprotein receptor activity and decrease intracellular cholesterol in human hepatoma cell line Hep G2. *Biochemistry* 1987; 26: 4987–92.
75. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
76. Mueck AO. Lipidstoffwechsel und Hormonsubstitution. In: Mueck AO, Römer T (Hrsg). *Stoffwechsel und Hormonsubstitution*. Thieme Verlag, Stuttgart, Thieme, 2002; 159–90.
77. No authors listed. Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 87–95.
78. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–9.
79. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; 99: 39–51.
80. Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Diabetes Study. *Thyroid* 2017; 27: 156–66.
81. Bottiglioni F, de Aloysio D, Nicoletti G, Mauloni M, Mantuano R, Capelli M. A study of thyroid function in the pre- and post-menopause. *Maturitas* 1983; 5: 105–14.
82. Deuringer FU, Salbach B, von Holst T, Rabe T, Runnebaum B. Schilddrüsenstoffwechsel unter Behandlung mit transdermale Östradiol und oralem Norethisteronacetat bei postmenopausalen Frauen. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 254: 302–4.
83. Lippert TH, Mueck AO. Metabolism of endogenous estrogens. In: Oettel M, Schillinger E (Hrsg). *Handbook of experimental pharmacology*. Springer, Berlin, 1999, Vol 135/1: Estrogens and Antiestrogens I; 243–71.
84. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615–20.

85. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(7): CD004143.
86. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lambert Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2): CD004143.
87. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–9.
88. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 493–501.
89. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, Stoelwinder B, Willekens FL. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991; 100: 482–8.
90. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G, et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a386.
91. Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6556.
92. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
93. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003; 38: 954–61.
94. DiStefano JK. NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2020; 161: bqaa134.
95. Tavani A, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C. Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1993; 67: 635–7.
96. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007; 56: 390–5.
97. Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, Mellstrom D. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999; 19: 188–92.
98. Clements D, Rhodes J. Hormone replacement therapy in chronic active hepatitis: a case report. *Gut* 1993; 34: 1639–40.
99. Gdanský E, Beller U, Neuman M, Halevy J, Lebensart PD. Regression of hepatic tumors during transdermal estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 75–8.
100. Appelberg J, Isoniemi H, Nilsson CG, Hockerstedt K, Ylostalo P. Safety and efficacy of transdermal estradiol replacement therapy in postmenopausal liver transplanted women. A preliminary report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 660–4.
101. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56: 1945–61.
102. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 2014; 23: 1407–11.
103. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 352–6.
104. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptive women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550–8.
105. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, care-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1830–9.
106. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430–3.
107. Meier CR, Sturkenboom MC, Cohen AS, Jick H. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol* 1998; 2: 1515–9.
108. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2012; 38: J170–6.
109. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 151–64.
110. Park JI, Baek H, Jung HH. Prevalence of chronic kidney disease in Korea: the Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2011–2013. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 915–23.
111. Yu M, Ryu DR, Kim SJ, Choi KB, Kang DH. Clinical implication of metabolic syndrome on chronic kidney disease depends on gender and menopausal status: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 469–77.
112. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Outcomes associated with hypogonadism in women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 361–70.
113. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 685–90.
114. Cochrane R, Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Hum Reprod* 1997; 12: 667–70.
115. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 846–52.
116. Lips P, Goldsmith D, de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2017; 30: 671–5.
117. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 876–81.
118. Josephson MA. Late kidney dysfunction in a kidney transplant recipient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 590–7.
119. Cobo G, Hecking M, Port FK, Exner I, Lindholm B, Stenvinkel P, et al. Sex and gender differences in chronic kidney disease: progression to end-stage renal disease and haemodialysis. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 1147–63.
120. Ahmed SB. Menopause and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2017; 37: 404–11.
121. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001–2010. *NCHS Data Brief* 2012; 94: 1–8.
122. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, Varraso R, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2010; 65: 292–7.
123. Vink NM, Postma DS, Schouten JP, Rosmalen JG, Boezen HM. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 498–504.
124. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1183–8.
125. Zemp E, Schikowski T, Dratva J, Schindler C, Probst-Hensch N. Asthma and the menopause: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2012; 73: 212–7.
126. Gomez Real F, Svanes C, Bjornsson EH, Franklin KA, Gislason D, et al. Hormone replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey. *Thorax* 2006; 61: 34–40.
127. Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Anto JM, Plana E, et al. Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 72–80.
128. Rao CK, Moore CG, Bleecker E, Busse WW, Calhoun W, et al. Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program. *Chest* 2013; 143: 984–92.
129. Ticconi C, Pietropoli A, Piccione E. Estrogen replacement therapy and asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 617–23.
130. Shah SA, Tibble H, Pillinger R, McLean S, Ryan D, et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1662–70.
131. Cevrioglu AS, Fidan F, Unlu M, Yilmazer M, Orman A, et al. The effects of hormone therapy on pulmonary function tests in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 221–7.
132. Carlson CL, Cushman M, Enright PL, Cauley JA, Newman AB, Cardiovascular Health Study Research G. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 423–8.
133. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmatic symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1344–9.
134. Fruzzetti F. Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S369–74.
135. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769–78.
136. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* 2019; 12: 113–22.
137. Kane SV, Reddy D. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1193–6.
138. Rolston VS, Boroujerdi L, Long MD, McGovern DPB, Chen W, et al. The influence of hormonal fluctuation on inflammatory bowel disease symptom severity – A cross-sectional cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 387–93.
139. Mathias JR, Ferguson KL, Clench MH. Debilitating “functional” bowel disease controlled by leuprolide acetate, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 761–6.
140. Prior A, Stanley KM, Smith AR, Read NW. Relation between hysterectomy and the irritable bowel: a prospective study. *Gut* 1992; 33: 814–7.
141. Nilsson BO. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm Res* 2007; 56: 269–73.
142. Caulin-Glaser T, Watson CA, Pardi R, Bender JR. Effects of 17beta-estradiol on cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression. *J Clin Invest* 1996; 98: 36–42.
143. Phiel KL, Henderson RA, Adelman SJ, Elloso MM. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunol Lett* 2005; 97: 107–13.
144. Kane S. Gender issues in the management of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47: 136–42.
145. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 469–79.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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](#)