

Gynäkologische Endokrinologie 2018 · 16:94–102
<https://doi.org/10.1007/s10304-018-0184-0>
 Online publiziert: 11. April 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion
 M. Birkhäuser, Basel



M. Birkhäuser¹ für den Zürcher Gesprächskreis

¹ Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern, Basel, Schweiz

Die ältere Patientin mit Wallungen

Ist eine menopausale Hormontherapie erlaubt?

Dieser Beitrag stützt sich auf die Stellungnahme des Zürcher Gesprächskreises (■ **Infobox 1**) vom 15.11.2017 [1].

Misstrauen gegenüber der menopausalen Hormontherapie

Eine Welle von Misstrauen gegenüber der menopausalen Hormontherapie (MHT) hatte Medien und Laien vor 1994 ein erstes Mal erfasst. In dieser ersten „Hormonkrise“ schrieb Joel Wilbush [2]: „Why is an increasing number of women dissatisfied with their doctors' help in their climacteric? Why do so many object to hormone replacement therapy? Why do they generally feel it is not „natural“?“. Hervorgerufen wurde diese erste Anti-MHT-Welle vor allem durch die kritiklose Gabe hoch dosierter Östrogene als Monotherapie nach dem Motto „feminine forever“ (Robert A. Wilson), das ab den 1960er-Jahren populär war. Konsekutiv wurde eine hohe Inzidenz von Endometriumkarzinomen beobachtet. Die negative Meinung zur MHT wich einer differenzierteren Sicht zur Menopause und deren Behandlung. Leider wurde danach auch aus kommerziellen Gründen versucht, die MHT für die Prävention – auch Sekundärprävention – mehrerer chronischer Krankheiten zu positionieren.

Daraus entstand auch die Studie Women's Health Initiative (WHI), deren Hormonarme primär zur Bestätigung einer erfolgreichen, vor allem kardiovaskulären, Primärprävention durch Östrogene angelegt war. Um die Abbruchrate klein zu halten, waren klimakterische Beschwerden ein Ausschlussgrund für die Studienteilnahme. Diese Auflage führte

automatisch zu einem höheren mittleren Alter der Studienteilnehmerinnen bei Studieneinschluss und weiteren ungünstigen Charakteristika mit den heute bekannten gravierenden negativen Folgen (s. unten).

» Die in der WHI verwendeten Hormonpräparate werden heute in Europa kaum mehr eingesetzt

Zudem erfolgte in der WHI im Studienarm mit alleiniger Östrogentherapie die perorale Gabe von 0,625 mg/Tag konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und im kombinierten Arm die fest-kombinierte perorale Gabe von 0,625 mg/Tag CEE plus 2,5 mg/Tag Medroxyprogesteronacetat (MPA). Diese beiden Präparate werden heute in Europa zur MHT kaum mehr eingesetzt. MPA wird vor allem wegen seiner glukokortikoiden Partialwirkung und seinem möglichen vasokonstriktiven Effekt als metabolisch und vaskulär ungünstiges Gestagen eingestuft.

Da die ersten Auswertungen des CEE+MPA-Arms der WHI die Arbeitshypothese einer erfolgreichen Prävention durch CEE+MPA nicht bestätigten, musste die Studienleitung die sehr hohen Kosten der WHI anders rechtfertigen. So wurde entschieden, die negativen Nebenwirkungen der MHT zu betonen. Dies erforderte ein gewisses „Zurechtbiegen“ der Informationen zu den ersten vorläufigen Resultaten durch eine Kerngruppe der Forscher. Das wurde schon lange vermutet, aber erst vor Kurzem offiziell bekannt. Die so entstandenen „offiziellen“ Informationen zur MHT, die

auf einen Teil der „principal investigators“ der WHI im Jahr 2002 zurückgehen [3], haben als Folge der tendenziösen Datendarstellung und der mediatisierten Veröffentlichung zu einem negativen Bild und erneut zu einem generellen Misstrauen gegenüber der MHT geführt. Diese zweite Anti-MHT-Welle wirkt sich auch 15 Jahre später noch auf die Behandlung vor allem der älteren Frau aus.

Infobox 1 Über den Zürcher Gesprächskreis

Mitglieder des Zürcher Gesprächskreises sind: Prof. M. Birkhäuser (Basel), Prof. P. Hadji (Frankfurt), Prof. B. Imthurn (Zürich), Prof. A.O. Mueck (Tübingen/Beijing), Prof. J. Neulen (Aachen), Prof. C.J. Thaler (München), Prof. I. Wiegratz (Frankfurt), Prof. L. Wildt (Innsbruck).

Der Zürcher Gesprächskreis (ZGK) gab anlässlich seines 59. Arbeitstreffens am 15.11.2017 „Empfehlungen zur Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause“ heraus.

Der Zürcher Gesprächskreis (www.zuercher-kreis-hormone.eu) wurde vor über 30 Jahren gegründet und setzt sich aus deutschsprachigen Klinikern und Wissenschaftlern der Gynäkologischen Endokrinologie zusammen.

Um jegliche Interessenkonflikte zu vermeiden, wird bei allen Aktivitäten des ZGK strikt auf eine Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Tab. 1 Merkmale von Beobachtungsstudien im Vergleich zur WHI

| | Beobachtungsstudien; andere RCT (z. B. DOPS) | WHI (RCT) |
|-----------------------------------|--|--|
| Alter bei Studieneinschluss | Perimenopausal | Vor allem spätere Postmenopause |
| Body-Mass-Index | Überwiegend normal | Überwiegend übergewichtig oder adipös |
| Gesundheitszustand | Normal | Weniger günstig, z. T. hyperten; andere vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren |
| Klimakterische Symptome | Vorhanden | Ausgeschlossen |
| MHT-Schema, verwendete Substanzen | Östrogene allein oder kombiniert; CEE, E2; verschiedene Gestagene; peroral und transdermal | CEE allein oder CEE fix-kombiniert mit MPA; nur peroral |

CEE Konjugierte equine Östrogene; DOPS Danish Osteoporosis Prevention Study; E2 17 β -Östradiol; MHT menopausale Hormontherapie; MPA Medroxyprogesteronacetat; RCT randomisierte, kontrollierte Studie; WHI Women's Health Initiative

Häufigkeit vasomotorischer Beschwerden bei Frauen über 65 Jahre

Die Bedeutung vasomotorischer Symptome (VMS) bei der Frau über 65 Jahre [4–8] wird meist unterschätzt. Dabei leiden etwa 25 % aller Frauen mit 65 Jahren noch an VMS. Die VMS dauern häufig bis zum Alter von 80 bis 90 Jahren an. In einer Gruppe 85-jähriger Frauen gaben 16 % noch Wallungen während des Tages und/oder nachts an, und 10 % waren dadurch stark bis mittelstark gestört. Mit 85 Jahren befolgten noch 6,5 % regelmäßig eine MHT.

» Etwa 25 % aller Frauen leiden mit 65 Jahren noch an vasomotorischen Symptomen

VMS sind die klassische Hauptindikation für eine MHT. Somit besteht aufgrund der oben zusammengestellten VMS-Inzidenz bei 25–30 % der 65- bis 85-jährigen Frauen im Prinzip eine Indikation für eine MHT. Nun ist es äußerst unwahrscheinlich, dass bei einer Frau, die zwischen ihrer Menopause und dem Alter von 65 Jahren über keine VMS klagte, mit 65–70 Jahren plötzlich so starke Wallungen auftreten, dass diese nur noch auf eine MHT ansprechen. Somit geht es bei diesen 25–30 % älterer Frauen primär um eine Fortführung – eventuell nach kurzer Therapiepause zur Symptomüberprü-

fung – und nicht um einen Erstbeginn der MHT.

Gestützt auf die Hypothese des „günstigen Fensters“ wurde die Fortführung einer MHT allerdings nach dem Erscheinen der ersten Publikation zur WHI im Jahr 2002 von den damals maßgebenden Richtlinien mit dem Prinzip „so kurz wie möglich“ infrage gestellt. Die Begründung lautete, dass jenseits des „günstigen Fensters“ die Risiken den Nutzen überwiegen.

Heute stellt sich die Frage, ob die Fortführung einer korrekt indizierten und durchgeführten MHT bei älteren Frauen wirklich so gefährlich ist, wie dies nicht nur Laienmedien unseren Patientinnen vermitteln wollten. Darf nach den heutigen Daten bei einer gesunden Frau nach 65–70 Jahren eine MHT zur Behandlung von VMS weitergeführt werden?

Die manipulierte Wahrheit

Die WHI ist die größte je durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zur MHT. Leider entsprachen die weitgehend asymptomatischen älteren WHI-Teilnehmerinnen ohne VMS auch in vielen anderen Aspekten nicht den gesunden peri- oder früh postmenopausalen Frauen, denen bei uns zu Recht wegen VMS eine MHT verschrieben wurde (■ Tab. 1).

Bei den WHI-Teilnehmerinnen (CEE allein und CEE+MPA kombiniert) fällt Folgendes auf:

- Bei 34 % der Studienteilnehmerinnen bestand ein hoher Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Rund 37 % litten bei Studieneinschluss an einer arteriellen Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck $\geq 140 \text{ mmHg}$ und/oder diastolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$; [9]).
- Nur 64,3 % dieser Hypertonikerinnen waren behandelt, und bei nur 36,1 % war der Blutdruck korrekt eingestellt [9].
- Die Hälfte aller Studienteilnehmerinnen waren aktuell oder früher Raucherinnen.
- Ein Anteil von 12,5 % wies eine behandlungsbedürftige Dyslipidämie auf.
- Das mittlere Alter bei Studienbeginn betrug 63,3 Jahre.

Rund die Hälfte aller für die WHI rekrutierten Frauen wies somit bereits bei Studienbeginn einen oder mehrere persönliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, zerebrovaskuläre Insulte (CVI), thromboembolische Ereignisse (venöse Thromboembolie [VTE]) oder Brustkrebs (hoher BMI) auf, obwohl die WHI eigentlich Nutzen und Risiken einer zur Primärprävention eingesetzten MHT untersuchen wollte. Dies ist für eine Studie mit dem Namen „Healthy Women“ doch erstaunlich: der Titel suggeriert eine Studie bei gesunden und nicht bei zur Hälfte schon kranken Frauen.

Zudem gehörten die WHI-Teilnehmerinnen schon wegen ihres mittleren Alters von 63,3 Jahren bei Studienbeginn einer Risikogruppe für den Beginn einer oralen MHT an. Wegen des hohen Alters bei Studienbeginn und wegen der vorbestehenden Krankheiten wurden bei der Auswertung der Daten statistisch heikle Subanalysen nach Untergruppen nötig, mit konsekutiver Beeinträchtigung der Studienpower. Dazu gehörte vor allem die Aufschlüsselung der Resultate nach Altersgruppen bei Beginn der MHT.

Zudem wurde die erste Publikation mit Daten aus der WHI [3] nicht nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin verfasst. Wie wir heute aus der 2017 publizierten Schilderung eines WHI-Forschers wissen [10], sind 2002 bei der Eva-

luation der WHI-Daten und beim Schreiben des ersten Beitrags nicht alle „principal investigators“ einbezogen worden. Es scheint Protokollverletzungen gegeben zu haben. Das Manuskript wurde eingeschickt und in der renommierten Fachzeitschrift *JAMA* abgedruckt, ohne dass es zahlreiche Mitwirkende und Koautoren vor der Publikation lesen und kommentieren konnten.

» Heikle Aussagen zum Risiko einer MHT erfolgten auf der Basis nichtkorrigierter Statistiken

Heikle Aussagen zum Risiko einer MHT erfolgten auf der Basis nichtkorrigierter Statistiken. Signifikant waren in dieser Publikation einzig eine Senkung des Frakturrisikos und ein Anstieg des VTE-Risikos, nicht aber Veränderungen in den Risiken einer koronaren Herzkrankheit und von Brustkrebs ([3]; **Abb. 1**), wie dies die Medien annahmen. Zu welchem Zweck auch immer wurde ein erhöhtes Risiko von arteriellen kardiovaskulären Krankheiten und Mammakarzinomen suggeriert. Dies geschah zum Teil durch die Einführung eines „Global Index“, der außerhalb der WHI weder vorher noch nachher je verwendet wurde. Schließlich gelangte der Beitrag gezielt in die Hände der Laienmedien, bevor die Fachwelt Zugang erhielt. Spezialisten konnten somit die ersten Anfragen von Journalisten gar nicht beantworten.

Alle diese von Anfang an bekannten Bias und Merkwürdigkeiten wurden leider nach der Erstpublikation der WHI von vielen Lesern, Ärzten und Laien – in ihrer Aufregung über die negativen Berichte – übersehen.

Auswirkungen der WHI auf die Morbidität und Mortalität in den USA

Die WHI hat über die letzten 15 Jahre immer wieder zu falschen Schlussfolgerungen mit negativen Folgen für die betroffenen Frauen geführt. Dies betrifft nicht nur das wegen nicht begründeter Ängste unüberlegte Absetzen jeglicher Hormoneinnahme nach 2002, sondern auch den unterlassenen Beginn einer indizierten

Gynäkologische Endokrinologie 2018 · 16:94–102 <https://doi.org/10.1007/s10304-018-0184-0>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

M. Birkhäuser für den Zürcher Gesprächskreis

Die ältere Patientin mit Wallungen. Ist eine menopausale Hormontherapie erlaubt?

Zusammenfassung

Die erste Publikation zur Women's Health Initiative (WHI) hat wegen einer tendenziösen Darstellung der Ergebnisse zu einem negativen Bild der menopausalen Hormontherapie (MHT) geführt. Dies behindert bis heute die Behandlung der Frauen ≥ 10 Jahre nach der Menopause resp. älter ≥ 65 Jahre mit vasomotorischen Symptomen (VMS; etwa 25%). Die Analyse der WHI nach 18 Jahren zeigt bei den heute nun im Mittel 81-jährigen Frauen, dass sich das Risiko für die globale, die karzinombedingte und die kardiovaskuläre Mortalität unter MHT nicht erhöht. Bei den zu Beginn 50- bis 59-jährigen Frauen war die Gesamtmortalität unter konjugierten equinen Östrogenen signifikant erniedrigt, ebenso die Mortalität bedingt durch Demenz und Morbus Alzheimer. Diese Ergebnisse decken sich mit denjenigen der Danish Osteoporosis

Prevention Study (nach 16 Jahren) und der Nurses' Health Study (nach 36 Jahren). Zudem könnten VMS ein Risikofaktor für chronische Krankheiten sein, die von Östrogenen günstig beeinflusst werden. Bei älteren Frauen ≥ 65 Jahre mit störenden VMS besteht keine Kontraindikation zur transdermalen Weiterführung der MHT. Transdermales Östradiol erhöht die thromboembolischen und zerebrovaskulären Risiken nicht. Die gültigen Empfehlungen zur MHT stimmen darin überein, dass die Dauer der MHT nicht willkürlich begrenzt werden soll.

Schlüsselwörter

Menopause · Konjugierte equine Östrogene · Transdermale Applikation · Venöse Thromboembolie · Schlaganfall · Mortalität · Kardiovaskuläres Risiko

Older female patients with hot flashes. Is menopausal hormone therapy allowed?

Abstract

Due to its biased presentation of the results, the first publication of the Women's Health Initiative (WHI) data led to a negative image of menopausal hormone therapy (MHT). Even now, this impedes the treatment of women ≥ 10 years after menopause or aged ≥ 65 years suffering from vasomotor symptoms (VMS, approximately 25%). Analysis of the WHI data after 18 years shows that the risk for total mortality and mortality due to cancer and cardiovascular diseases has not increased in the now 81-year-old (mean) women. In the subgroup of the initially 50 to 59-year-old women, the total mortality under conjugated equine estrogen was significantly decreased, as was mortality due to dementia and Alzheimer's disease. These results are congruent with those of the

Danish Osteoporosis Prevention Study (after 16 years) and of the Nurses' Health Study (after 36 years). Additionally, VMS might be a risk factor for chronic diseases, which might be positively influenced by estrogens. There are no contraindications in women ≥ 65 years suffering from VMS to continue transdermal MHT. Transdermal estradiol does not increase the thromboembolic and cerebrovascular risk. All valid guidelines on postmenopausal treatment agree that there is no mandatory limitation for the duration of MHT.

Keywords

Menopause · Conjugated equine estrogens · Administration, cutaneous · Venous thromboembolism · Stroke · Mortality · Cardiovascular risk

MHT in der peri- und frühen Postmenopause. Dazu gehört auch die Blockierung einer möglichen Weiterführung der MHT nach einem Alter von 60 bis 70 Jahren bei Frauen mit klarer Indikation.

Wegen ihrer einseitigen Auslegung der WHI wollten die Skeptiker jeder MHT lange Zeit nicht wahrhaben, dass deren Rückgang um 80–85% seit 2002

in den USA negative gesundheitliche Folgen zeitigte. Der Rückgang der MHT führte zwischen 2002 und 2011 zu einer vermeidbaren zusätzlichen Mortalität von 40.292 bis 48.835 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren [11]. Bei vor dem Alter von 50 Jahren bilateral oophorektomierten Frauen führte das Weglassen der MHT innerhalb von 28 Jahren zu

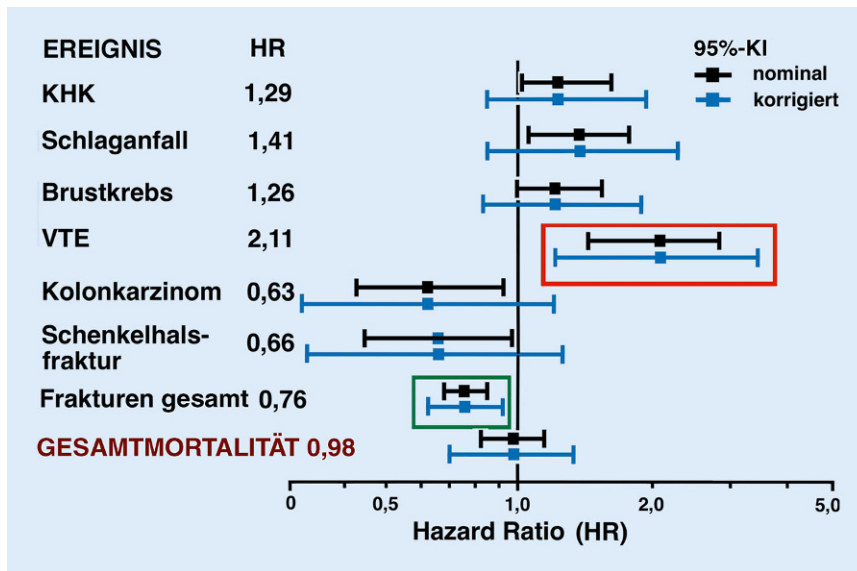


Abb. 1 ▲ Erste Ergebnisse der Women’s Health Initiative. KHK Koronare Herzkrankheit; KI Konfidenzintervall; VTE venöse Thromboembolie. (Daten aus [3])

einer signifikant erhöhten Mortalität von 16,8% im Vergleich zu einer Mortalität von 13,3% bei Frauen mit Östrogenen [12]. Eine weitere Konsequenz des starken Rückgangs der MHT nach 2002 war der Abfall der mittleren Knochendichte bei postmenopausalen Frauen. Dies führte in den USA zu einer signifikanten Zunahme des Frakturrisikos am Schenkelhals [13]: Die Hazard Ratio (HR) stieg innerhalb von 5 Jahren ohne MHT auf 1,77 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,44–2,18) an. Auch das Risiko eines Herztods erhöhte sich im ersten Jahr nach Absetzen der MHT signifikant (Verhältnis der standardisierten Mortalität 1,26; 95%-KI 1,16–1,37; [14]).

Die späte Korrektur

Erst 2016, als die oben erwähnten Fakten [10] bereits durchsickerten, veröffentlichten zwei Hauptautoren der WHI einen korrigierenden Kommentar im *New England Journal of Medicine* [15]. Darin wird festgehalten, „dass die WHI-Resultate unangemessen verwendet werden, um Behandlungsentscheide bei Frauen in ihren 40ern und 50ern zu fällen, die unter störenden Wallungen leiden“, und weiter, dass „viele der ursprünglichen Forderungen und Rügen [an der MHT] falsch verstanden worden waren“, und dass „viele der Ri-

siken und Nebenwirkungen gar nicht auf jüngere postmenopausale Frauen zutreffen“ (Übersetzung aus dem Englischen). Nach 10 Jahren anders lautender Behauptungen ein ernüchterndes Geständnis. Wie dies Rodney Baber, Past-Präsident der International Menopause Society (IMS) treffend formulierte [16]: „What we thought was the truth was no longer the truth, although it had been the truth at the time. Telling the truth is not easy“.

Bereits 2002 verließen sich deshalb mehrere europäische und auch einige US-amerikanische Spezialisten nicht allein auf die offizielle Präsentation der WHI-Daten. Zwischen 2002 und 2016 haben sich die Empfehlungen der Global-Consensus-Gruppe [17], der IMS [18], der European Menopause and Andropause Society (EMAS; [19]) und der Schweizerischen Menopausengesellschaft (SMG; [20]) immer auch auf die Ergebnisse europäischer RCT und großer Beobachtungsstudien wie der amerikanischen Nurses’ Health Study gestützt. Das Gleiche gilt für die deutschen Konsensusempfehlungen zur Hormonersatztherapie im Klimakterium und in der Postmenopause (<http://www.menopause-gesellschaft.de/start.htm>). Diese Leitlinien und Stellungnahmen müssen somit auch nach den aktuellen Diskussionen um die WHI nicht

revidiert werden und können weiterhin zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden. Auch die letzte Nutzen-Risiko-Tabelle für die orale Östrogen-therapie, die auf sorgfältigen Analysen der WHI-Daten beruht ([21]; ■ Tab. 2), ist weiterhin eine aktuelle Grundlage für die orale MHT.

Weiterführung der MHT für ≥10 Jahre

Es gibt nur wenige Beobachtungsstudien und RCT, die als Langzeitstudien angelegt wurden. Die WHI wurde nach 5,6 Jahren (CEE+MPA-Arm) bzw. 7,2 Jahren (CEE allein) abgebrochen, aber die Studienteilnehmerinnen noch bis zu einer kumulativen Dauer von 18 Jahren weiterbeobachtet. Die Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS), eine RCT, wurde nach 10 Jahren abgebrochen und die Studienteilnehmerinnen danach offen für weitere 6 Jahre beobachtet. Für die Nurses’ Health Study (NHS), eine große Kohortenstudie, liegen hingegen unter MHT Daten mit reduzierter Mortalität für bis zu 36 Jahre vor (bei einem Alter der Studienteilnehmerinnen nach 36 Jahren von 55 bis 91 Jahren).

Alle diese Studien hatten Untersuchungen zur Primärprävention mittels MHT zum Ziel. Alle Studien verwendeten orale Präparate und wurden mit Ausnahme von DOPS gänzlich (WHI) oder überwiegend (NHS) mit oralen konjugierten equinen Östrogenen (CEE) allein oder mit CEE+MPA kombiniert durchgeführt. In DOPS wurde oral 17β-Östradiol (E2) oder oral E2+Norethisteronacetat (NETA) eingesetzt.

Women’s Health Initiative

Die Gesamtpopulation der WHI entspricht nicht den peri- und früh postmenopausalen Frauen, bei denen in Europa mit einer MHT begonnen wird (s. oben). Die mediane Interventionsdauer betrug für CEE (0,625 mg/Tag) plus MPA 2,5 mg/Tag ($n = 8506$) gegenüber Placebo ($n = 8102$) 5,6 Jahre und für CEE allein ($n = 5310$) gegenüber Placebo ($n = 5429$) 7,2 Jahre. Bei der bisher letzten Auswertung nach kumulativen

Tab. 2 Kumulative 13-Jahres-Daten aus der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Teilnehmerinnen der Studie Women's Health Initiative unter alleiniger Gabe oraler konjugierter equiner Östrogene. (WHI-Daten aus [21])

| | Hazard Ratio | 95 %-Konfidenzintervall | Absolute Veränderung pro 10.000 Frauenjahre |
|--|--------------|-------------------------|---|
| Koronare Herzkrankheit | 0,65 | 0,44–0,96 (signifikant) | –11 |
| Herzinfarkt ^{a,b} | 0,60 | 0,39–0,91 (signifikant) | –11 |
| Diabetes mellitus (neu aufgetreten) ^{a,b} | 0,66 | 0,93–1,12 | –10 |
| Frakturen (Schenkelhals) ^a | 0,91 | 0,72–1,15 | –2 |
| Schlaganfall | 0,96 | 0,60–1,55 | –1 |
| Lungenembolie | 1,06 | 0,58–1,93 | +1 |
| Brustkrebs | 0,76 | 0,52–1,11 | –7 |
| Alle Karzinome | 0,80 | 0,64–0,99 (signifikant) | –18 |
| Gesamtmortalität | 0,78 | 0,59–1,03 | –12 |

Die kumulativen Daten erfassen alle Ereignisse, die während der Interventions- und der Postinterventionsphase beobachtet wurden.

^aGesamtkollektiv (keine Subanalyse nach Altersgruppen)

^bSelbst berichtet

18 Jahren betrug das mittlere Alter der WHI-Teilnehmerinnen 81 Jahre, am Ende der Interventionsphase lag es für CEE allein bei 70,5 Jahren und für CEE+MPA bei 68,9 Jahren [22].

Die Resultate ergeben nach 18 Jahren folgendes Bild:

- Die Gesamtmortalität steigt nach 18 Jahren nicht an. Die HR beträgt mit CEE+MPA 1,02 (95 %-KI 0,96–1,08) und mit CEE allein 0,94 (95 %-KI 0,88–1,01).
- Nach 18 Jahren findet sich unter CEE+MPA (HR 1,05; 95 %-KI 0,89–1,23) und unter CEE (HR 0,89; 95 %-KI 0,75–1,05) kein Anstieg der Mortalität durch eine koronare Herzkrankheit.
- Nach 18 Jahren findet sich unter CEE+MPA (HR 1,12; 95 %-KI 0,91–1,38) und unter CEE (HR 0,98; 95 %-KI 0,77–1,26) kein Anstieg der Mortalität durch Schlaganfälle.
- Nach 18 Jahren findet sich kein Anstieg der Mortalität durch Karzinome im Allgemeinen. Die HR beträgt mit CEE+MPA 1,06 (95 %-KI 0,95–1,18) und mit CEE allein 0,99 (95 %-KI 0,86–1,13).
- Nach 18 Jahren findet sich ein Trend zu einem Anstieg der Mortalität durch Brustkrebs unter CEE+MPA. Die HR beträgt 1,44 (95 %-KI 0,97–2,15). Mit CEE allein ist die

Mortalität durch Brustkrebs signifikant erniedrigt. Die HR beträgt 0,55 (95 %-KI 0,55–0,92).

- Die Mortalität durch Demenz inklusive Morbus Alzheimer fällt nach 18 Jahren signifikant ab. Die gepoolte Analyse (CEE+MPA und CEE allein) ergab eine HR von 0,85 (95 %-KI 0,74–0,98). Zwischen den beiden Studienarmen CEE+MPA und CEE allein bestand kein signifikanter Unterschied.

Wird nach 18 Jahren die vom Alter bei Therapiebeginn unseren Patientinnen eher entsprechende Subgruppe der bei MHT-Beginn 50–59 Jahre alten Frauen allein untersucht, so sinkt während der Interventionsphase in der gepoolten Analyse (CEE+MPA-Arm und CEE-allein-Arm zusammengelegt) die Gesamtmortalität signifikant ab. Die nominale HR betrug 0,69 (95 %-KI 0,51–0,94) während der Interventionsphase und 0,89 (95 %-KI 0,79–1,01) während des kumulativen Follow-ups von 18 Jahren. Für CEE allein war die Gesamtmortalität in der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen nach 18 Jahren signifikant erniedrigt (HR 0,79; 95 %-KI 0,64–0,96).

Diese neuesten Daten nach 18 Jahren kumulativer Beobachtung [22] bestätigen die in **Tab. 2** aufgeführten Resultate nach 13 Jahren kumulativer Beobachtungsdauer [21]. Sie decken sich in ihrer Aussage zur Langzeitgesamtmortalität mit den Resultaten von DOPS [23] wie auch NHS [24–26].

achtungsdauer [21]. Sie decken sich in ihrer Aussage zur Langzeitgesamtmortalität mit den Resultaten von DOPS [23] wie auch NHS [24–26].

Danish Osteoporosis Prevention Study

In der kardiovaskulären Substudie zu DOPS lag das Alter nach 16 Jahren MHT-Anwendung zwischen 61 und 74 Jahren, wobei die gesamte Beobachtungszeit identisch mit der Dauer der Intervention war [23].

Der primäre Endpunkt von DOPS umfasste Tod + Krankenhauseinweisung + Herzversagen + Herzinfarkt. Nach der randomisierten Interventionsdauer von 10 Jahren war

- der primäre Endpunkt in der MHT-Gruppe signifikant reduziert (HR 0,48; 95 %-KI 0,26–0,87; $p = 0,015$),
- die Gesamtmortalität deutlich gesenkt (HR 0,57; 95 %-KI 0,30–1,08; $p = 0,084$),
- die HR für Schlaganfälle nicht erhöht (HR 0,77; 95 %-KI 0,35–1,70),
- die Mortalität durch Karzinome (allgemein) nicht erhöht (HR 0,92; 95 %-KI 0,58–1,45; $p = 0,71$) und
- die HR für Mortalität und Morbidität durch Brustkrebs erniedrigt (HR 0,54; 95 %-KI 0,32–0,91; $p = 0,020$).

Nach der kumulativen Beobachtung von 16 Jahren blieben alle kritischen Parameter im günstigen Bereich:

- Der primäre Endpunkt in der MHT-Gruppe blieb signifikant reduziert (HR 0,61; 95 %-KI 0,39–0,94).
- Die Gesamtmortalität blieb deutlich gesenkt (HR 0,66; 95 %-KI 0,41–1,08).
- Die HR für Schlaganfälle war nicht erhöht (HR 0,89; 95 %-KI 0,48–1,65).
- Die HR für Mortalität und Morbidität durch Brustkrebs zeigte keinen Anstieg (HR 0,73; 95 %-KI 0,50–1,75).

Nurses' Health Study

Die NHS ist eine der größten Kohortenstudien und bietet umfassende Informationen zur MHT über eine Dauer von über 4 Dekaden. Auch die Langzeitergebnisse der NHS, bei der die MHT meist nahe der Menopause begann,

Tab. 3 Nichthormonelle Behandlung vasomotorischer Symptome

| | | |
|---|---|--|
| Kognitive Verhaltenstherapie | Signifikante Besserung von VMS nachgewiesen | |
| Akupunktur | Wirksamkeit immer noch umstritten | |
| Hypnose | Bisher eine Studie mit positivem Resultat publiziert | |
| Pflanzliche Präparate | | |
| <i>Phytoöstrogene</i> | Unter anderem Isoflavone, Cumestane und Lignane aus verschiedenen Pflanzen, z. B. Soja; Wirksamkeit von Genistein am besten gesichert | |
| <i>Cimicifuga</i> | Für gut definierte Extrakte aus <i>Cimicifuga racemosa</i> ist Wirksamkeit gesichert | |
| <i>Weitere pflanzliche Produkte</i> | Evidenz für Wirksamkeit bei VMS ungenügend | |
| Zentral wirksame Substanzen | | |
| Wirkstoff | Dosierung | Häufige Nebenwirkungen |
| Paroxetin | 7,5–25 mg/Tag | Nausea, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion |
| Fluoxetin | 20 mg/Tag | Nausea, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion |
| Escitalopram | 10–20 mg/Tag | Nausea, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion |
| Venlafaxin | 37,5 mg/Tag, 75 mg/Tag oder 150 mg/Tag | Nausea bis Erbrechen, Mundtrockenheit, Anorexie, sexuelle Dysfunktion |
| Clonidin | <i>Oral:</i> 2-mal 0,025–0,075 mg/Tag <i>Transdermal:</i> 0,1 mg/Tag | Mundtrockenheit, Schlafstörungen, Schläfrigkeit; transdermal: Hautreaktionen |
| Gabapentin | 100–900 mg/Tag (Tagesdosis aufteilen!) | Schwindel, Benommenheit, Schläfrigkeit, Unsicherheit |
| Pregabalin | 2-mal 75–150 mg/Tag | Wie Gabapentin |
| Ganglion-stellatum-Blockade | | |
| Einsatz vor allem bei Frauen nach Mammakarzinom mit anderweitig nicht behandelbaren VMS | | |
| VMS Vasomotorische Symptome | | |

weisen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des kardiovaskulären Risikos in dieselbe Richtung wie WHI und DOPS. Dass die NHS eine speziell gesundheitsbewusste Kohorte umfasste, wurde bei der Auswertung berücksichtigt.

Das Follow-up der NHS zum kardiovaskulären Risiko von 2006 [24] umfasste den Zeitraum von 1976 bis 2000 mit insgesamt 754.150 Frauenjahren (Beobachtungszeit 25 Jahre), das Follow-up zum Schlaganfallrisiko von 2008 die Jahre 1976 bis 2004 (Beobachtungszeit 29 Jahre) mit 895.616 Frauenjahren [25].

Nach einer MHT-Einnahme über 24 Jahre

- sank bei MHT-Beginn zwischen 50 und 59 Jahren das relative Risiko (RR)

für die Gesamtmortalität signifikant ab (RR 0,63; 95 %-KI 0,56–0,70);

- war das RR für die koronare Herzkrankheit bei frühem Beginn (50–59 Jahre) signifikant vermindert [24]:
 - für Östrogene allein: RR 0,66; 95 %-KI 0,54–0,80,
 - für Östrogen + Gestagen: RR 0,72; 95 %-KI 0,56–0,92;
- blieb bei spätem Beginn (≥60 Jahre) das RR für die koronare Herzkrankheit unbeeinflusst (RR 1,07; 95 %-KI 0,65–1,78) und
- war das RR für Schlaganfälle erhöht, sowohl mit Östrogenen allein (RR 1,39; 95 %-KI 1,18–1,63) als auch mit Östrogen + Gestagen (orale Verabreichung, mehrheitlich MPA; RR 1,27; 95 %-KI 1,04–1,56; [25]). Diese

Resultate stehen im Widerspruch zu denjenigen aus WHI und DOPS.

Nach einer MHT-Dauer von 36 Jahren blieben die Gesamtmortalität (RR 0,80; 95 %-KI 0,67–0,96) und die koronare Mortalität (RR 0,47; 95 %-KI 0,32–0,69) signifikant niedriger als in der Placebo-gruppe [26].

Außerhalb der NHS gibt es zum Brustkrebsrisiko für eine MHT-Dauer von ≥20 Jahren keine dem Autor bekannten Daten. Die NHS zeigt, dass das Brustkrebsrisiko bei einer alleinigen Östrogengabe von bis zu 19 Jahren nicht ansteigt. Erst nach >20 Jahren erhöht sich das RR einer Brustkrebserkrankung auf 1,42 (95 %-KI 1,13–1,77; *p* für Trend <0,001; [27]), dies besonders für Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-positive Karzinome (RR 1,73; 95 %-KI 1,24–2,43). Für Östrogen + Gestagen (überwiegend MPA) liegt nach >20 Jahren das RR für invasive Mammakarzinome in der NHS bei 1,66 (95 %-KI 1,49–1,89; [26]).

Unter MHT war aber nach 36 Jahren der Tod an Brustkrebs nicht erhöht, sondern tendenziell niedriger (RR = 0,76; 95 %-KI 0,56–1,02; [26]).

Studien zum Risiko von Schlaganfall und venöser Thromboembolie mit transdermaler Östrogengabe

In mehreren übereinstimmenden Studien zeigt die transdermale MHT keinen oder nur einen minimal ungünstigen Effekt auf das CVI-Risiko. In der Vergleichsstudie von Renoux et al. [28] beträgt die korrigierte Rate Ratio 0,95 (95 %-KI 0,75–1,20) zugunsten der transdermalen MHT (Östrogene allein und Östrogen + Gestagen kombiniert) gegenüber 1,28 (95 %-KI 1,15–1,42) für die orale MHT (Östrogene allein und Östrogen + Gestagen kombiniert). Dieses günstige Resultat gilt nur für eine transdermale E2-Gabe bis ≤50 µg. Bei transdermalen Dosierungen >50 µg E2 besteht ein dosisabhängig erhöhtes Risiko [28].

Auch bei der oralen CEE-Gabe bis 0,625 mg/Tag ließ sich ein Anstieg des CVI-Risikos vermeiden, wenn mithilfe des Framingham Risk Score die Frauen

Infobox 2 Regeln zur Fortführung der menopausalen Hormontherapie (MHT) in einem Alter von >65 Jahren oder bei einem Eintritt der Menopause vor >10 Jahren

- Die Dosierung der MHT muss individualisiert werden und soll nicht höher sein als nötig. *Achtung:* Eine niedrige Dosis mag zur Behandlung der vasomotorischen Symptome (VMS) ausreichen, nicht jedoch zur Frakturprävention.
- Bei jeder Patientin ≥ 60 Jahre wird die transdermale Verabreichung empfohlen. Da die Risiken von Thromboembolien und Schlaganfällen mit dem Alter ansteigen, muss das zusätzliche Risiko einer peroralen Hormongabe vermieden werden [28, 30].
- Muss zum Östrogen ein Gestagen verabreicht werden, soll mikronisiertes Progesteron oder Dydrogesteron gewählt werden [39–41].
- Die Patientin muss Nutzen und Risiken einer Langzeitgabe verstehen. Sie muss auch über die geringe Datenlage informiert sein.
- Die Indikation zur MHT muss mindestens einmal jährlich überprüft werden, bei gegebener Indikation auch durch Messungen der Karotis-Intima-Media-Dicke. Etwaige ernsthafte Nebenwirkungen einer lange fortgeführten MHT können so vermieden oder rechtzeitig entdeckt werden.
- Eine Gabe von Östrogenen, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, eignet sich nicht zur primären oder sekundären kardiovaskulären Prävention. Stattdessen sind die etablierten und durch Studien gesicherten Alternativen zu wählen (unter anderem Lipidsenker, Acetylsalicylsäure).

mit erhöhtem Risiko von der Behandlung ausgeschlossen wurden und nur diejenigen im niedrigsten („gesunden“) Tertil eine MHT erhielten [29].

Transdermales E2 allein und E2 kombiniert mit mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron sind im Gegensatz zu einer oralen MHT hinsichtlich des VTE-Risikos sicher [30]. Dies gilt auch für Frauen mit hohem thrombotischem Risiko. Bei oraler MHT gibt es Hinweise dafür, dass das VTE-Risiko dosisabhängig ansteigt [30].

Schlussfolgerung

Aus den vorhandenen Langzeitdaten zur MHT ergibt sich zusammen mit den

Erkenntnissen zur Wahl des Verabreichungswegs und zur Wahl des Gestagens keine Kontraindikation für die Weiterführung der MHT bei gesunden älteren Frauen mit Symptomen eines Östrogenmangels.

Indikation zur Weiterführung einer MHT bei älteren Frauen

Bei rund 25% der älteren postmenopausalen Frauen sind die fortbestehend störenden VMS eine klassische Indikation zur Weiterführung einer MHT. Nach neueren Daten könnten VMS ein Risikofaktor für chronische Krankheiten sein, die wiederum von Östrogenen günstig beeinflusst werden [31, 32]. Hartnäckig persistierende VMS werden mit subklinisch bereits messbaren atherosklerotischen Veränderungen der Arterienwand in Zusammenhang gebracht, die gemeinsam mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas ein Hinweis auf ein erhöhtes koronares Risiko mit Endotheldysfunktion und arterieller Hypertonie sind [31–35]. VMS korrelieren auch mit einer niedrigeren Knochendichte [31, 32, 36] und einem erhöhten Knochenumsatz [37].

» Auch nichthormonelle Therapieoptionen müssen berücksichtigt werden

Möglicherweise kann eine Behandlung der VMS über diesen Link auch die chronischen Erkrankungen bessern. Dieser Aspekt spricht bei fortbestehenden VMS nicht gegen, sondern eher für eine Weiterführung der MHT. Die MHT bleibt auch bei der älteren Frau die wirksamste Behandlung der klassischen klimakterischen Symptome. Doch müssen gerade bei der Frau über 65 Jahre auch die wirksamen nichthormonellen Behandlungsmöglichkeiten berücksichtigt werden (Tab. 3).

Die maßgebenden Empfehlungen zur MHT sprechen sich heute gegen eine starre obere Altersbegrenzung für die Weiterführung der MHT aus [17–20, 38]. Von der Weiterführung einer MHT muss ein Neubeginn klar unterschieden werden. Die beschriebenen Daten

zu Nutzen und Risiken erlauben eine Weiterführung der MHT, sofern dabei die in Infobox 2 zusammengefassten Regeln eingehalten werden. Bei konkretem Verdacht auf Atherosklerose sollte vor der Weiterführung der MHT mittels Messung der Karotis-Intima-Media-Dicke ein erhöhtes vasculäres Risiko ausgeschlossen werden.

Resümee

Alle neueren internationalen Empfehlungen stimmen darin überein, dass die Therapiedauer einer MHT nicht willkürlich begrenzt werden soll [17–20, 38]. Die frühere Angst vor der Weiterführung der MHT bei der gesunden älteren Frau stützte sich fälschlicherweise auf die Hypothese des „günstigen Fensters“. Diese Hypothese bezieht sich auf Neubeginnerinnen einer MHT. Das Auftreten von vasculären Nebenwirkungen wie VTE und CVI ist im ersten Jahr nach Beginn einer MHT am höchsten und betrifft ältere Frauen stärker. Es wurde übersehen, dass dieses Konzept nicht automatisch auf ältere Frauen übertragen werden darf, die bereits seit Jahren eine MHT anwenden und diese über das günstige Fenster hinaus fortführen möchten. Diese Frauen haben ihre ersten Monate unter MHT mit erhöhtem VTE- und CVI-Risiko längst hinter sich gelassen.

Auch aus den wenigen Daten zur Langzeit-MHT bei älteren Frauen lässt sich keine Kontraindikation gegen eine Weiterführung ableiten. Zudem sollten die Risiken einer oralen Gabe von CEE+MPA nicht mit denjenigen der Kombination von transdermaletem 17 β -Östradiol mit einem metabolisch günstigeren Gestagen wie mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron verwechselt werden. Sofern es nach >10 Jahren Dauer oder bei einem Alter von über 65 Jahren im Falle der hier obligaten transdermalen Fortführung einer MHT bei einer gesunden, normalgewichtigen Frau ein erhöhtes Risiko gibt, ist dieses gering.

Trotz des unbestrittenen Nutzens einer MHT auf die VMS bei älteren Frauen wäre es falsch, sich wie in den 1990er-Jahren nach dem damaligen fatalen Mot-

to „feminine forever“ von einer gefährlichen Euphorie packen zu lassen. Jede MHT erfordert eine klare individuelle Indikation und ist keine moderne Variante des alten Traums vom Jungbrunnen.

Fazit für die Praxis

- Alle neueren internationalen Empfehlungen stimmen darin überein, dass die Therapiedauer einer MHT nicht willkürlich begrenzt werden soll.
- Das Konzept des „günstigen Fensters“ darf nicht automatisch auf ältere Frauen übertragen werden, die bereits seit Jahren eine MHT anwenden und diese im höheren Alter fortführen möchten.
- Aus den wenigen Daten zur Langzeit-MHT bei älteren Frauen lässt sich keine Kontraindikation gegen eine Weiterführung ableiten.
- Jede MHT erfordert eine klare individuelle Indikation. Die MHT ist keine moderne Variante des alten Traums vom Jungbrunnen.
- Bei der älteren Frau sollte immer transdermales 17 β -Östradiol kombiniert wenn nötig mit einem metabolisch günstigen Gestagen wie mikronisiertem Progesteron oder Dihydrogesteron verwendet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. emeritus Dr. med. M. Birkhäuser
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern
Gartenstr. 67, 4052 Basel, Schweiz
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Birkhäuser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Zürcher Gesprächskreis (2017) 59. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ November 2017, Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. <http://www.zuercher-kreis->

[hormone.eu/downloads/10%20Gebote%20HRT%20Nov%202017_final.pdf](http://www.zuercher-kreis-hormone.eu/downloads/10%20Gebote%20HRT%20Nov%202017_final.pdf)

2. Wilbush J (1994) Confrontation in the climacteric. *JR Soc Med* 87:342–347

3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–333

4. Obermeyer CM (2000) Menopause across cultures. A review of the evidence. *Menopause* 7:184–192

5. Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A et al (2012) Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54–65. *BJOG* 119:40–50

6. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL et al (2008) Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 168(8):840–846

7. Vikström J, Spetz HAC, Sydsjö G (2013) Hot flushes still occur in a population of 85-year old Swedish women. *Climacteric* 16:453–459

8. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR (2011) Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 117:1095–1104

9. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM et al (2000) Hypertension and its treatment in postmenopausal women. Baseline data from the women's health initiative. *Hypertension* 36:780–789

10. Langer RD (2017) The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 20:91–96

11. Sarrel PM, Njike VY, Vivante V, Katz DL (2013) The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health* 103:1583–1588

12. Parker WH, Feskanich D, Broder MS et al (2013) Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 121:709–716

13. Karim R, Dell RM, Greene DF et al (2011) Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 18(11):1172–1177

14. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H et al (2015) Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 100:4588–4594

15. Manson J, Kaunitz A (2016) Menopause management—getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 374:803–806

16. Baber R (2017) What is scientific truth? *Climacteric* 20:83–84. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1295220>

17. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV et al (2015) Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1196047>

18. Baber RJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group (2016) IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>

19. Neves e Castro M, Birkhaeuser M, Samsioe G et al (2015) EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 82:88–92

20. Birkhäuser M, Bürki R, De Geyter C, Imthurn B, Schiessl K, Streuli I, Stute P, Wunder D (2015) Expertenbrief Nr. 42 Menopausale Hormontherapie. 28. Aug. 2015. <https://www.sggh.ch/fachthemen/expertenbriefe/>. Zugegriffen: 25. Mai 2017

21. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353–1368

22. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE et al (2017) Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 318(10):927–938. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11217>

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

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

25. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K (2008) Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 168(8):861–866

26. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ et al (2016) Exogenous hormone use: oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the nurses' health study. *Am J Public Health* 106:1631–1637. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303349>

27. Chen WY, Manson JAE, Susan E, Hankinson SE et al (2006) Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 166:1027–1032

28. Renoux C, Suisa S (2011) Hormone Therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. *Women's Health* 7(3):355–361

29. Hendrix SL, Wassertheil-Snoller L, Johnson KC et al (2006) Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the women's health initiative. *Circulation* 113:2425–2434

30. Olié V, Canonico MM, Scarabin P-Y (2011) Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 127(Suppl. 3):S26–S29

31. Baber R (2017) The hot flush: symptom of menopause or sign of disease? *Climacteric* 20:291–292. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1342346>

32. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M et al (2017) Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 20(4):306–312. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>

33. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA et al (2011) Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 18:352–358

34. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA et al (2008) Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 118:1234–1240

35. Silveira JS, Clapauch R, de Souza MGC et al (2016) Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause* 23(8):846–855

36. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM et al (2009) Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 16:239–246
37. Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM et al (2011) Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res* 26:840–849
38. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel (2017) The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 24:728–753
39. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F (2008) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 107:103–111
40. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A et al (2013) Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS ONE* 8:e78016
41. Lyttinen H, Pukkala E, Ylikorkala O (2009) Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 113:65–73

Neues Mutterschutzgesetz

Wichtige Änderungen für Arbeitgeber

Um den geänderten gesellschaftlichen und rechtlichen Rahmenbedingungen zu entsprechen, wurde das Mutterschutzrecht grundlegend reformiert. Mit Beginn des neuen Jahres traten die vom Deutschen Bundestag beschlossenen Änderungen in Kraft.

Das Mutterschutzgesetzes (MuSchG) gewährleistet schwangeren und stillenden Frauen einen besonderen Gesundheitsschutz im Betrieb. Es soll verhindern, dass sie wegen der Schwangerschaft und Stillzeit Nachteile im Berufsleben erleiden oder die selbstbestimmte Entscheidung über ihre Erwerbstätigkeit verletzt wird. Damit werden die Chancen der Frauen verbessert und ihre Rechte gestärkt, auch während der Schwangerschaft oder Stillzeit ohne Gesundheitsrisiko für Mutter und Kind weiterhin arbeiten zu können.

Neues Gesetz gilt für mehr Mütter

Die Änderungen im MuSchG bedeuten vor allem eine Ausweitung des geschützten Personenkreises. Bislang galt das Gesetz nur für Frauen, die in einem Arbeitsverhältnis stehen oder Heimarbeit ausführen. Ab 2018 sind alle (werdenden) Mütter eingeschlossen – also auch Praktikantinnen, weibliche Auszubildende und unter bestimmten Voraussetzungen auch Schülerinnen und Studentinnen. Danach können diese während des Mutterschutzes für Veranstaltungen, Prüfungen oder Praktika Ausnahmen beantragen, ohne deswegen Nachteile zu erleiden.

Schutzfristen werden verlängert

Auf Antrag der Mutter müssen Arbeitgeber ab 2018 eine verlängerte nachgeburtliche Schutzfrist von zwölf Wochen bei Geburten von behinderten Kindern gewähren. Bisher galt diese nur bei Früh- und Mehrlingsgeburten. Neu ist auch der viermonatige Kündigungsschutz, wenn sie nach der zwölften Schwangerschaftswoche eine Fehlgeburt erleiden.

Verbot und Zulässigkeit von Nachtarbeit

Mit dem neuen Gesetz dürfen schwangere oder stillende Frauen zwischen 20:00 Uhr und 6:00 Uhr nicht mehr beschäftigt werden.

Eine Beschäftigung während dieser Zeit ist nur zulässig bei Einwilligung der werdenden Mutter, ärztlicher Bescheinigung der Unbedenklichkeit, Einhaltung des Arbeitsschutzes und behördlicher Genehmigung.

Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz

Für jeden Arbeitsplatz muss bei der allgemeinen Gefährdungsbeurteilung im Vorfeld geprüft werden, ob sich eine Gefährdung für eine schwangere oder stillende Frau oder ihr Kind ergeben könnte, auch wenn aktuell dort keine schwangere oder stillende Frau tätig ist. Der Arbeitgeber muss das Ergebnis der Beurteilung dokumentieren und die Mitarbeiter darüber in geeigneter Form informieren. Meldet eine Frau ihre Schwangerschaft an, muss diese Gefährdungsbeurteilung entsprechend aktualisiert und individualisiert werden.

Arbeitgeber muss Arbeitsbedingungen für Mütter anpassen

Der Arbeitgeber muss die Arbeitsbedingungen so gestalten, dass eine „unverantwortbare Gefährdung“ ausgeschlossen ist. Liegen Gefährdungen vor, muss er die Arbeitsbedingungen durch Schutzmaßnahmen umgestalten. Ist dies nicht oder nur unter unverhältnismäßigem Aufwand möglich, muss die schwangere Frau an einem anderen geeigneten und zumutbaren Arbeitsplatz eingesetzt werden. Ein Beschäftigungsverbot aus betrieblichen Gründen soll dann nur noch möglich sein, wenn alle anderen Maßnahmen versagen.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), www.dgaum.de