Systemischer Lupus erythematoses in den Wechseljahren

Einleitung

In Deutschland sind etwa 37 von 100.000 Personen, v.a. Frauen, an einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) erkrankt [1]. Dank der verbesserten rheumatologischen Therapiemöglichkeiten stellt sich in der Praxis zunehmend die Frage, ob eine betroffene Frau in den Wechseljahren mit z. B. einer Hormonersatztherapie (HRT) behandelt werden darf.

Definition, Pathophysiologie und Klinik des SLE

Der SLE zählt zu den Kollagenosen. Er ist eine immunologische Systemerkrankung der Haut und des Gefässbindegewebes zahlreicher Organe. Frauen sind häufiger als Männer betroffen (w:m = 10:1; [2]). Es wird eine familiäre Häufung beschrieben, die eine genetische Disposition erkennen lässt, die, in Kombination mit endo- und/oder exogenen Faktoren, zur Entstehung des Krankheitsbilds beiträgt.

Pathophysiologisch kommt es durch (Hyper-)Aktivierung des Immunsystems zur Bildung antinukleärer Antikörper (ANA) und damit zur Zellschädigung. Durch Zellzerfall und die Freisetzung intranukleärer Substanzen kommt es zur weiteren Aktivierung des Immunsystems und es beginnt ein *Circulus vitiosus*, der letztlich eine Entzündungsreaktion auslöst, die zur weiteren Schädigung des Gewebes führt. Beim SLE kommt es zur Ausbildung von Immunkomplexen aus Zellkernbestandteilen und Autoantikörpern, die sich u. a. an Gefässwänden ab-

lagern mit der Folge einer Vaskulitis und ggf. langfristig dem Risiko für Gefässverschlüsse. Die beschriebene Aktivierung des Immunsystems kommt nach gegenwärtigem Verständnis unter Vermittlung des Interferonsystems zustande. Dabei spielt vor allem Typ-I-Interferon eine entscheidende Rolle. Diagnostisch wird, z. B. um die Krankheitsaktivität zu erfassen, nicht Interferon selbst bestimmt, sondern es werden Proteine, die als Reaktion auf Interferon sezerniert werden, nachgewiesen. Unter Studienbedingungen werden heute meist die Proteine IP-10 sowie SIGLEC1 bestimmt, dabei korreliert die Höhe der Serumspiegel dieser Marker positiv mit der Krankheitsaktivität [3]. ■ **Tab. 1** gibt einen Überblick über typische immunologische Laborbefunde beim SLE.

Der SLE verläuft typischerweise in Schüben, dabei kommt es zu Krankheitsphasen mit ausgeprägten Symptomen (■ **Tab. 2**), jedoch können zwischen einzelnen Schüben durchaus auch lange Phasen ohne signifikante Krankheitsaktivität liegen.

Einfluss der endogenen Sexualhormonexposition auf den SLE

Sexualsteroidhormone haben einen direkten Einfluss auf immunologische Prozesse. So kommt es unter Östrogeneinfluss zu einer Verstärkung, unter Progesteron und Androgenen eher zu einer Abschwächung der autoimmunologischen Aktivität [4, 5]. Die Zellen des immunologischen Systems (T-Zel-

len, B-Zellen, Natürliche Killer[NK]-Zellen, Granulozyten etc.) exprimieren sowohl Östrogenrezeptor (ER) alpha als auch Progesteron- (PR) und Androgenrezeptoren (AR). Östrogene verstärken das humorale Immunsystem, d. h., die Sekretion von Autoantikörpern wird verstärkt (> Frauen haben häufiger Autoimmunerkrankungen). Gleichzeitig wirken sie im Bereich des zellulären Immunsystems antiinflammatorisch, d. h., die Th2-Response nimmt zu (> Frauen haben häufiger Allergien). Progesteron und Androgene wirken ähnlich auf das humorale Immunsystem (Suppression), jedoch entgegengesetzt auf das zelluläre Immunsystem (Progesteron: antiinflammatorisch, Androgene: proinflammatorisch; [6, 7]). Der unterschiedliche Einfluss der Sexualhormone auf das Immunsystem spiegelt sich beim SLE wider: 1) In der Kindheit ist die Dominanz des weiblichen Geschlechts beim SLE weniger stark ausgeprägt als nach der Pubertät (w:m = 3:1; [8]). 2) Mädchen mit Menarche vor dem 10. Lebensjahr haben ein signifikant erhöhtes relatives Risiko (RR) für die Entwicklung eines SLE (RR 2,1, 95 %-Konfidenzintervall 1,4–3,2; [9]). 3) In der fertilen Lebensphase sind Frauen 10 × häufiger als Männer vom SLE betroffen, wohingegen postmenopausal der Quotient auf 8:1 sinkt [8]. 4) In der Schwangerschaft kommt es aufgrund der stark erhöhten placentaren Östrogensynthese zu einer Verschlechterung des Krankheitsbilds mit Zunahme der Intensität und Häufigkeit der SLE-Schübe.

Tab. 1 Immunologische Laborbefunde beim SLE [2]

Hohe ANA-Titer (> 95 %), Anti-dsDNS-AK (70 %), Anti-Sm (30 %), Anti-Ro = SSA (60 %), Anti-La = SSB (20 %), Anti-C1q-AK, evtl. AK gegen Gerinnungsfaktoren, zirkulierende Immunkomplexe ↑
Antiphospholipid-AK (35 %): Anti-Cardiolipin-AK, Anti-β ₂ -Glycoprotein-1-AK, AK gegen Phosphatidylserin (IgM, IgG), Lupusantikoagulans
ANA antinukleäre Antikörper, AK Antikörper, dsDNS Doppelstrang-DNS, Sm Untergruppe der ANA, Ro Untergruppe der ANA, La Untergruppe der ANA, C1q Komplementfaktor C1

Tab. 2 Mögliche Symptome beim SLE [2]

Allgemeinbeschwerden (95 %)	Subfebrile Temperaturen, Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust
Muskel-/Gelenkbeschwerden	Polyarthrit (80 %), Myositis (40 %; cave: keine Zerstörung der knöchernen Strukturen, sondern Schwächung des Halteapparats mit ggf. Deformierungen)
Hautveränderungen (85 %)	Schmetterlingserythem, makulopapulöse Exantheme, Lichtempfindlichkeit, Raynaud-Syndrom, vernarbende Alopezie
Organmanifestation	Kardiopulmonal (60–70 %; z. B. Endo-/Myokarditis, Pleuritis, Lungenfibrose) Renal (60–70 %; cave: Lupusnephritis häufig prognosebestimmend) Neurologisch (60 %), zentral/peripher psychisch (Depression) Auge (Visusverlust durch Mikroangiopathie, Thrombose der V. retinae)

Tab. 3 Einfluss einer HRT auf das Risiko von „flares“ bei Frauen mit SLE (Modifiziert nach [6])

Arden [26], UK Mittleres FU: 12 Monate	Retrospektive Studie 30 HRT vs. 30 Non-HRT	Kein Unterschied
Kreidstein [27], Kanada Mittleres FU: 12 Monate	Prospektive Kohortenstudie 16 HRT vs. 32 Non-HRT	Kein Unterschied
Mok [28], Hong-Kong Mittleres FU: 12 Monate	Prospektive Kohortenstudie 11 HRT vs. 23 Non-HRT	Kein Unterschied
SELENA MHT, Byon [23], USA Mittleres FU: 12 Monate	Randomisiert-kontrollierte Studie CEE + MPA vs. Placebo	Schwere „flares“ RR 1,75 (95 %-KI 0,73–4,22) Leichte bis moderate „flares“ RR 1,34 (95 %-KI 1,07–1,66)
Sanchez-Guerrero [24], Mexiko Mittleres FU: 12 Monate	Randomisiert-kontrollierte Studie CEE + MPA (n = 52) vs. Placebo (n = 54)	Kein Unterschied bzgl. „flares“ und Krankheitsaktivität
Hochman [29], Kanada	Prospektive Kohortenstudie 114 HRT vs. 227 Non-HRT	Kein Unterschied bzgl. koronarer Herzerkrankung

CEE konjugierte equine Östrogene, FU Follow-up, HRT Hormonersatztherapie, KI Konfidenzintervall, MPA Medroxyprogesteronacetat, RR relatives Risiko

Anders als früher vermutet, ist ein SLE nicht mit einem erhöhten Risiko für eine prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) assoziiert. Dies geht aus einer transversalen Kohortenstudie mit 961 Frauen mit SLE hervor: Nach Adjustieren bzgl. der POI-Risikofaktoren „Nikotinabusus“ und „Chemotherapie“ betrug das mediane Menopausenalter wie in der Normalbevölkerung 50 Jahre [10].

Frauen mit SLE in den Wechseljahren

Die ersten Symptome eines SLE treten meistens (65 %) zwischen 16 und 55 Jahren auf, bei 20 % schon vor dem 16. Lebensjahr bei 15 % [11] nach dem 55. Lebensjahr [12]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei Kaukasierin-

nen zwischen 37 und 50 Jahren. Somit werden die meisten SLE in der fertilen Lebensphase diagnostiziert. Wird die Erstdiagnose SLE erst in der Postmenopause gestellt, so scheinen Nephropathien und das charakteristische Schmetterlingserythem zwar seltener, aber dafür eine Pleuritis und ein Sjögren-Syndrom häufiger aufzutreten [13–15].

Der Einfluss der Menopause auf die Häufigkeit und Intensität von SLE-Symptomen ist variabel und reicht von „ohne Einfluss“ bis zu „signifikante Verbesserung“ [16–18]. Allerdings kommen bei Frauen mit SLE in den Wechseljahren neue Gefahren hinzu, nämlich das durch den menopausalen Östrogenabfall erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Osteoporose. Dies betrifft

v. a. Frauen mit SLE, die mit Glukokortikoiden behandelt werden [19, 20].

Auf zwei Studien, die den Einfluss der Wechseljahre auf den Verlauf des SLE untersucht haben, soll nun detailliert eingegangen werden. In der ersten, einer multiethnischen longitudinalen Studie, wurde der SLE-Verlauf bei 436 prämenopausalen und 82 postmenopausalen Frauen während etwa 36 Monaten beobachtet und verglichen. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine geringere Prävalenz renaler Komplikationen, jedoch eine höhere Rate vaskulärer Ereignisse und thromboembolischer Komplikationen beobachtet. Allerdings wurde die Verschlechterung des Krankheitsbilds eher der Krankheitsdauer und weniger der Menopause zugeschrieben [18]. Die zweite, ebenfalls eine Longitudinal-

studie, untersuchte den Krankheitsverlauf von Frauen mit SLE in der Prä-, Peri- und Postmenopause. Die SLE-Krankheitsaktivität, gemessen mit einem Index, der u. a. auf den Kriterien Vaskulitis, Proteinurie, Erythem, Perikarditis und Nachweis von Anti-dsDNS-Antikörpern basierte, war bei Frauen in der Prämenopause signifikant höher als in den anderen reproduktiven Lebensphasen. Auch hier kann also festgehalten werden, dass die Krankheitsaktivität in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung nachlässt. Allerdings zeigt sich auch, analog zu der ersten Studie, eine höhere Mortalität aufgrund von Begleiterkrankungen [21].

Der menopausale Östrogen- und Progesteronabfall ist mit diversen akuten (klimakterisches Syndrom) und chronischen Hormonmangelfolgen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankung, Osteoporose) assoziiert. Frauen ohne (hormonabhängige) Erkrankung profitieren meist von einer HRT [22]. Bei Frauen mit SLE, die in die Wechseljahre kommen, stellen sich mindestens zwei Fragen:

1. Ist eine HRT bei klimakterischem Syndrom wirksam?
2. Verschlechtert eine HRT den SLE-Krankheitsverlauf?

Die erste Frage kann mit „Ja“ beantwortet werden ([23–25]; cave: Komorbiditäten und Komedikation können als Begleitscheinung bzw. Nebenwirkung einzelne menopausale Symptome verstärken!).

Der Einfluss einer HRT auf den SLE-Krankheitsverlauf wurde nur in wenigen und kleinen Studien untersucht (Tab. 3).

Als Endpunkt wurden meistens die sog. „flares“ gewählt. Hierunter versteht man zum Teil unspezifische Symptome wie anhaltendes Fieber nicht aufgrund einer Infektion, schmerzhafte, geschwollene Gelenke, Zunahme der Müdigkeit, Hautausschläge, Wunden oder Geschwüre im Mund oder in der Nase und/oder eine allgemeine Schwellung der Beine. Die vorliegenden Kohortenstudien zeigen kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von „flares“ unter einer HRT. Die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studien (RTC) sind heterogen und sollen im Folgenden detailliert beschrieben werden. Die erste RCT schloss

351 postmenopausale, im Mittel 50-jährige Frauen mit entweder inaktivem SLE (81,5 %) oder stabil-aktivem SLE (18,5 %), die parallel mit $\leq 0,5$ mg Prednison/Tag behandelt wurden, ein [23]. Ausschlusskriterien waren ein hoher Antiphospholipidantikörpertiter und Zustand nach Thromboembolie. Die Frauen erhielten entweder eine orale sequenzielle HRT (CEE 0,625 mg/Tag + MPA 5 mg/Tag an 10 Tagen pro Monat) oder Placebo. Die geplante Therapiedauer betrug 12 Monate. Etwa 36 % der Teilnehmerinnen brachen vor Studienende die Studie ab. Schwere „flares“ traten bei 7,5 % der HRT-Anwenderinnen und bei 4,5 % in der Placebogruppe auf (nicht-signifikanter Unterschied, Intention-to-treat-Analyse). Vor allem bei Frauen mit stabil-aktivem SLE war das Risiko schwerer „flares“ signifikant erhöht. Dagegen traten leichte bis moderate „flares“ im aktiven Behandlungsarm signifikant häufiger als in der Placebogruppe auf. Das Fazit der Autoren war, dass die Vorteile einer HRT die Risiken für „flares“ kompensieren, da diese meist leicht gewesen seien. In die zweite RCT wurden 106 Frauen in der Peri- oder Postmenopause eingeschlossen und ebenfalls entweder mit einer oralen sequenziellen HRT (CEE 0,625 mg/Tag + MPA 5 mg/Tag an 10 Tagen pro Monat) oder mit Placebo behandelt [24]. 84 % der Teilnehmerinnen wurden während 12 Monaten und nur 71 % während der ursprünglich geplanten zwei Jahre Therapiedauer beobachtet. Ausschlusskriterien waren eine hohe Krankheitsaktivität, Alter 65+ und Zustand nach Thromboembolie. In dieser Studie wurde kein Unterschied bzgl. Krankheitsaktivität und Anzahl der „flares“ beobachtet.

Somit ist die zweite Frage nicht eindeutig zu beantworten. Die Mehrheit der Studien zeigt keinen (signifikant) ungünstigen Einfluss einer HRT auf den SLE-Krankheitsverlauf. Es muss jedoch angenommen werden, dass der Krankheitsverlauf bei Frauen mit schwerem oder langjährigem SLE aufgrund der präexistierenden endothelialen Dysfunktion unter einer HRT ungünstig(er) sein könnte.

J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2021 · 24: 174–179

<https://doi.org/10.1007/s41975-021-00221-z>
© Der/die Autor(en) 2021

P. Stute · C. Keck

Systemischer Lupus erythematodes in den Wechseljahren

Zusammenfassung

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine immunologische Systemerkrankung der Haut und des Gefäßbindegewebes. Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Der Krankheitsverlauf wird mehr von der Krankheitsdauer als der Menopause beeinflusst. Eine systemische HRT kann zur Reduktion von schweren vasomotorischen Beschwerden bei Frauen mit inaktivem/stabilem SLE und negativem Antiphospholipidantikörpertiter eingesetzt werden. Im Falle einer HRT sollte eine transdermale Östrogentherapie kombiniert mit einem stoffwechselneutralen Gestagen gewählt werden. Es sollten engmaschige gynäkologische und rheumatologische Verlaufskontrollen unter HRT durchgeführt werden.

Schlüsselwörter

Antiphospholipidantikörper · Klimakterisches Syndrom · Östrogen

Lupus érythémateux disséminé dans la ménopause

Résumé

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie immunologique systémique affectant la peau et le tissu conjonctif vasculaire. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. La durée de la maladie a une plus grande influence que la ménopause sur l'évolution de la maladie. Le THS systémique peut être utilisé pour réduire les symptômes vasomoteurs sévères chez les femmes atteintes d'un LED inactif/stable et un titre d'anticorps anti-phospholipides négatif. Dans le cas d'un THS, on doit choisir un œstrogène transdermique en association avec un progestatif métaboliquement neutre. L'évolution sous THS doit être étroitement surveillée par des contrôles gynécologiques et rhumatologiques.

Mots clés

Anticorps anti-phospholipides · Syndrome climatérique · œstrogène

Hier steht eine Anzeige.

Die EULAR-Empfehlungen (Expertengruppe der European League Against Rheumatism) zum Einsatz einer HRT beim klimakterischen Syndrom sind wie folgt [30]:

1. Eine HRT kann zur Reduktion von schweren vasomotorischen Beschwerden bei Frauen mit inaktivem/stabilem SLE und negativem Antiphospholipidantikörpertiter eingesetzt werden.
2. Die Anwendung einer HRT sollte bei Frauen mit SLE und positivem Antiphospholipidantikörpertiter sorgfältig gegenüber dem erhöhten Risiko für Thromboembolien und kardiovaskuläre Erkrankungen abgewogen werden.

Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass die meisten Studien eine orale HRT (CEE + MPA) einsetzten, welche per se mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist [22]. Eine transdermale Östrogentherapie wäre hier grundsätzlich von Vorteil. Wenn also eine HRT eingesetzt wird, dann sollte ein niedrig dosiertes transdermales Östrogen in Kombination mit mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron gewählt werden [6]. Wenn eine Östrogentherapie kontraindiziert ist, kann eine orale Progesteronmonotherapie erwogen werden [31]. Eine vaginale Östrogentherapie bei dem sog. „genitourinary syndrome of menopause“ ist auch bei positivem Antiphospholipidantikörpertiter möglich [6]. Wenn eine HRT eingesetzt wird, sollten engmaschige Verlaufskontrollen beim Gynäkologen und Rheumatologen erfolgen.

Fazit für die Praxis

- Der SLE betrifft v. a. Frauen im fertilen Alter.
- Die SLE-Krankheitsaktivität nimmt meist mit der Krankheitsdauer ab.
- Die Menopause hat einen variablen Effekt auf den SLE-Krankheitsverlauf.
- Eine HRT kann zur Behandlung des klimakterischen Syndroms bei Frauen mit stabilem/inaktivem SLE und negativem Antiphospholipidantikörpertiter eingesetzt werden

(transdermales Östrogen kombiniert mit stoffwechselneutralem Gestagen). Engmaschige Kontrollen durch Gynäkologie und Rheumatologie!

- Eine HRT sollte bei Frauen mit SLE und positivem Antiphospholipidantikörpertiter zurückhaltend nach Abwägen der Vor- und Nachteile eingesetzt werden.
- Eine vaginale Östrogentherapie ist immer möglich.
- Mögliche Alternativen zur Reduktion von vasomotorischen Symptomen sind u. a. eine orale Progesteronmonotherapie, ausgewählte Antidepressiva und Antikonvulsiva sowie Phytotherapeutika ohne Einfluss auf den Östrogensignalweg (z. B. Traubensilberkerze).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Petra Stute
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Univ.-Frauenklinik, Inselspital Friedbühlstrasse 19, 3010 Bern, Schweiz
petra.stute@insel.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Stute und C. Keck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

In diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Ma-

terials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M (2014) Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 23(13):1407–1411
2. Herold G (2020) Innere Medizin
3. Rose T, Grützkau A, Hirsland H, Huscher D, Dähnrich C, Dzionek A, Ozimkowski T, Schlumberger W, Enghard P, Radbruch A, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R (2013) IFN α and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 72(10):1639–1645
4. Klein SL, Flanagan KL (2016) Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16(10):626–638
5. Laffont S, Guéry JC (2019) Deconstructing the sex bias in allergy and autoimmunity: from sex hormones and beyond. *Adv Immunol* 142:35–64
6. Gompel A (2020) Systemic lupus erythematosus and menopause. *Climacteric* 23(2):109–115
7. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperding G, Grubeck-Loebenstein B (2015) How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14(3):309–321
8. Lahita RG (1999) The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 11(5):352–356
9. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW (2007) Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 56(4):1251–1262
10. Alpiar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J, Seuc AH, del Carmen Cravioto M (2014) Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 53(11):2023–2029
11. Schaller J (1982) Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis* 8(1):219–228
12. Ballou SP, Khan MA, Kushner I (1982) Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* 25(1):55–60
13. Boddaert J, Huang DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC (2004) Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 83(6):348–359
14. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C (2010) Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 37(1):38–44
15. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, Pantovic S, Veselinovic M (2013) Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 32(7):1053–1058
16. Sánchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Díaz J, Moreno-Coutiño G, Cravioto MC (2001) Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 111(6):464–468

17. Mok CC, Lau CS, Ho CT, Wong RW (1999) Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand J Rheumatol* 28(6):357–362
18. Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, Roseman JM, Bastian HM, Fessler BJ, McGwin G, Vilá LM, Sanchez ML, Reveille JD (2005) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 52(6):1655–1664
19. Petri M (1995) Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 7(5):395–401
20. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC (1992) Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 71(5):291–302
21. Urowitz MB, Ibañez D, Jerome D, Gladman DD (2006) The effect of menopause on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 33(11):2192–2198
22. Manson JE, Kaunitz AM (2016) Menopause management—getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 374(9):803–806
23. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Merrill JT, Sammaritano L, Lockshin M, Alarcón GS, Manzi S, Belmont HM, Askanase AD, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune WJ, Friedman A, Wachs J, Cronin M, Hearsh-Holmes M, Tan M, Licciardi F (2005) The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 142(12 Pt 1):953–962
24. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, Cravioto MD (2007) Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56(9):3070–3079
25. Cravioto MD, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana L, Lara-Reyes P, Seuc AH, Sánchez-Guerrero J (2011) Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(12):1654–1663
26. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GR (1994) Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 3(1):11–13
27. Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J (1997) Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 24(11):2149–2152
28. Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Mok MY, Wong RW (1998) Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 27(5):342–346
29. Hochman J, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD (2009) Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. *Lupus* 18(4):313–317
30. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Forger F, Moraes-Fontes MF, Khamashta M, King J, Lojaco A, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Ostensen M, Pamfil C, Raio L, Schneider M, Svenungsson E, Tektonidou M, Yavuz S, Boumpas D, Tincani A (2017) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 76(3):476–485
31. Hitchcock CL, Prior JC (2012) Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms—a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 19(8):886–893

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.