

Hilfe in der Menopause

Management klimakterischer Beschwerden

Das Management der Symptome der Menopause sieht sich dem Leidensdruck der Patientinnen und der Verunsicherung über zu befürchtende Folgen hormoneller Therapien gegenüber. Diese Übersicht gibt Hinweise zum Spektrum möglicher Interventionen.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Der Übergang in die Menopause beginnt gewöhnlich mit einer Verlängerung der Zyklen. Als postmenopausal werden Frauen bezeichnet, die während eines Jahres keine Blutung mehr hatten. Die meisten Frauen erleben die Menopause zwischen 40 und 58 Jahren. Kein Menopausensymptom ist universell. In westlichen Ländern sind am häufigsten: Hitzewallungen, Nachtschweiss, Scheidentrockenheit und Schlafstörungen. Viele Frauen kommen mit ihren Menopausebeschwerden allein zurecht, nur etwa 10 Prozent suchen Hilfe bei Ärzten oder Apothekern. Die Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) gilt als effektivste Behandlung der Symptome. Allerdings bestehen dazu polarisierte Meinungen und die Empfehlungen zu ihrem Einsatz haben sich nach der Studien der Women's Health Initiative (WHI) geändert, wie die neuseeländische Gynäkologin Helen Roberts in ihrer Übersicht im «British Medical Journal» ausführt.

Welches sind die Indikationen für eine HRT?

Menopausensymptome: Indikationen sind Hitzewallungen, Nachtschweiss und vaginale Trockenheit (Tabelle 1). Ein Cochrane Review randomisierter Studien ergab eine 75-prozentige Reduktion der Hitzewallungen (18 derartige Episoden weniger pro Woche) – im Vergleich zu einer 50-prozentigen Abnahme unter Plazebo.

Hitzewallungen können schon dann beginnen, wenn die Frau noch Zyklusblutungen hat. Ihre subjektive Wahrnehmung des Schweregrads der Symptome ist für die Indikationsstellung massgebend, nicht ihre Hormonspiegel, da diese in diesem Le-

Merksätze

- Die Hormonersatztherapie bleibt eine angemessene Behandlung für Frauen mit mittelschweren bis schweren Menopausensymptomen.
- Die Hormonersatztherapie soll nicht zur Prävention chronischer Erkrankungen eingesetzt werden.
- Die Therapie sollte mit der für die Symptomkontrolle nötigen tiefsten Dosis für die kürzeste Zeit erfolgen.
- Frauen müssen hinsichtlich erhöhter Risiken für Hirn-schlag, tiefe Venenthrombose und Gallenblasen-erkrankung beraten werden.
- Eine kombinierte Hormonersatztherapie ist (bei Frauen über 65 Jahre) auch mit Risikoerhöhungen für Brustkrebs und Demenz assoziiert.

bensabschnitt fluktuieren können. Eine Symptombesserung darf man innert vier Wochen nach Therapiebeginn erwarten. Die meisten (wenn auch nicht ganz alle) Quellen empfehlen, die zur Symptomkontrolle noch ausreichende tiefste Dosis für eine kürzestmögliche Zeitspanne einzusetzen. Eine Begrenzung der Therapiedauer ist auch richtig, weil bei zwei Dritteln der betroffenen Frauen die Hitzewallungen innert weniger Jahre nach der Menopause verschwinden. Langzeituntersuchungen haben keinen Anhaltspunkt für eine Erhöhung von Stimmungssymptomen in der Menopause ergeben, und es gibt zurzeit auch keine schlüssige Evidenz für einen Zusammenhang mit kognitiven Störungen. Kognitions- und Stimmungsstörungen sind keine Indikation für eine HRT. Symptome von Seiten der Harnwege sind nach der Menopause häufig und treten bei bis zu 50 Prozent der Frauen auf. Eine HRT verschlechtert eine Inkontinenz, aber vaginales Östrogen ist bei Dyspareunie und bei rezidivierenden Harnwegsinfekten nützlich (Tabelle 1). Ein Ansprechen auf die Therapie erfordert ein bis zwei Monate, und da diese Symptome gewöhnlich nicht selbstlimitierend sind, muss langfristig behandelt werden. Da die systemische Resorption minimal ist, sind die Risiken oraler

Östrogene nicht zu befürchten, und es braucht kein gleichzeitiges Progestagen.

Prävention chronischer Erkrankungen: Die Langzeit-HRT zur Verhütung chronischer Leiden wird nicht mehr empfohlen, da die negativen Folgen die Nutzen überwiegen, wie die WHI-Behandlungsarme sowohl für konjugierte equine Östrogene allein als auch in Kombination mit einem Gestagen (Medroxyprogesteronacetat) gezeigt haben. Statistisch signifikant erhöht waren die Risiken für Hirnschlag, tiefe Venenthrombosen und Gallenblasenerkrankung in beiden Behandlungsarmen und zusätzlich für Brustkrebs und Demenz bei Frauen über 65 Jahre unter kombinierter HRT. Statistisch signifikant ergab sich ein Nutzen hinsichtlich Hüftfrakturen in beiden Behandlungsarmen und für Kolonkarzinom unter Kombinations-HRT. *Tabelle 2* zeigt die absoluten Risikoveränderungen. Diese geringen Risikosteigerungen während einiger Jahre sind für Frauen mit quälenden Symptomen gewöhnlich akzeptabel.

Frauen mit vorzeitiger Menopause haben oft schwere Hitzewallungen, die eine Therapie, selbst mit höheren Hormondosen, erfordern.

Und was ist mit den Knochen?

Da die Knochendichte mit dem Alter abnimmt, ist in diesem Lebensabschnitt Beratung hinsichtlich adäquater Vitamin-D- und Kalzium-Zufuhr sowie Krafttraining notwendig. Ein allgemeines Knochendichte-Screening wird nicht empfohlen. Richtlinien raten jedoch, bei allen Frauen hinsichtlich Osteoporose eine Risikoabschätzung vorzunehmen und bei erhöhtem Risiko eine Knochenmineraldichte-Bestimmung zu veranlassen. Eine Therapie ist ins Auge zu fassen, wenn der T-Score -2,5 beträgt (oder -1,5, wenn gleichzeitig ein klinischer Risikofaktor vorliegt).

Wie schon bei früheren Untersuchungen festgestellt wurde, fand auch die WHI-Studie zur HRT ein geringeres Frakturrisiko. Für diese Schutzwirkung ist jedoch eine langfristige Substitutionsbehandlung nötig. Heute empfehlen die meisten Quellen die Langzeit-HRT zur Osteoporosebehandlung wegen des ungünstigen Risiko-Nutzen-Verhältnisses nicht mehr. Dies ist gerechtfertigt, da mit den Bisphosphonaten eine First-Line-Therapie als Alternative zur Verfügung steht.

Welche Abklärungen sind vor Therapiebeginn nötig?

Eine umfassende persönliche und Familienanamnese gibt Hinweise auf Frauen mit Risikofaktoren. Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos gehören Messungen des Body-Mass-Index, des Blutdrucks und der Lipidspiegel. Frauen mit vorangegangenen Brustkrebs, koronarer Herzkrankheit, Hirnschlag, Demenz oder venösem Thromboembolismus sollen keine HRT bekommen.

Welche Form von HRT?

Östrogen ist in verschiedensten galenischen Formen verfügbar. Abgesehen von den in der WHI-Studie eingesetzten Hormonen (konjugierte equine Östrogene allein oder zusammen mit Medroxyprogesteronacetat) gibt es relativ wenig klinische Daten, die in der Beratung und Therapiewahl angeführt werden können, bedauert Helen Roberts.

Heute wird man im Fall einer oralen HRT mit einer niedrigen Dosis (z.B. 0,5–1,0 mg 17-β-Östradiol oder Östradiolvalerat) beginnen, da dies schon eine Besserung der Hitzewallungen bietet. Reicht die Dosis nicht aus, kann nach einigen Wochen eine Erhöhung erfolgen. Hysterektomierte Frauen können Östrogen allein erhalten, bei vorhandenem Uterus ist wegen der

Tabelle 1: Symptomlinderung in der Menopause

Symptome und Therapie	Effektivität	Evidenzgrad*
Hitzewallungen, Nachtschweiß:		
Hormonersatztherapie	Östrogene sowohl allein als auch kombiniert mit einem Gestagen sind eine effektive Behandlung bei Hitzewallungen	A
Tibolon	Ist effektiv zur Linderung des Schweregrads und zur Verminderung der Häufigkeit von Hitzewallungen	A
Vaginalatrophie, rezidivierende Harnwegsinfekte:		
Niedrig dosiertes, topisches Östrogen	Creme, Ovula oder Estradiol-freisetzender Ring sind eine effektive Behandlung für die Symptome der Vaginalatrophie	A
intravaginale Östrogen-Therapie	Behandlung über 6 bis 8 Monate führt zu einer Verringerung rezidivierender Harnwegsinfekte bei dafür anfälligen Frauen	
Tibolon	Hat sich bei Vaginalatrophie als wirksam erwiesen	B

* A = Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien mit gutem Design oder konsistent anwendbare Evidenzbasis; B = sehr gute Beobachtungsstudien oder extrapolierte Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien oder Metaanalysen (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Tabelle 2: Hormonersatztherapie (HRT) – Differenz in absoluten Ereigniszahlen pro 10 000 Frauen pro Jahr

	Östrogen und Progesteron vs. Plazebo	Östrogen allein vs. Plazebo
Brustkrebs	8	-7
Herzerkrankung	7	-5
Lungenembolie	8	7
Hirnschlag	8	12
Hüftfraktur	-5	-6
Kolonkarzinom	-6	1

(Daten der WHI-Studie)

Endometriumstimulation zusätzlich ein Gestagen notwendig. Eine kombinierte kontinuierliche Therapie kann bei Frauen erfolgen, die schon mindestens ein Jahr postmenopausal sind. Sonst ist eine sequenzielle HRT (Östrogen täglich mit Gestagen für 10–14 Tage pro Monat) angemessen. Eine kombinierte kontinuierliche Therapie in der frühen Menopause kann zu irregulären Blutungen führen, da die verbliebene Ovarfunktion noch zu fluktuierenden Östrogenspiegeln führt.

Frauen, die noch Zyklusblutungen haben, sollten mit dem Östrogen am ersten Tag der Blutung beginnen und das Progestagen 14 Tage später zusätzlich einnehmen. So sollte es zum Zeitpunkt der normalen Monatsblutung zu einer Entzugsblutung kommen.

Häufige Nebenwirkungen der HRT umfassen irreguläre Blutungen, die im Allgemeinen nach einigen Monaten verschwinden, sowie Nausea und empfindliche oder schmerzende Brüste.

Östrogen kann auch als transdermales Pflaster verabreicht werden und hat in dieser Form kaum Einfluss auf die Hämostase. Das Progestagen kann per os, als transdermales oder intrauterines System verabreicht werden. Das gestagenabgebende intrauterine System, so die Autorin, kann anders als die anderen, kombinierten Hormonersatztherapien perimenopausalen Frauen gleichzeitig Kontrazeption und weniger Blutungen bieten.

Die meisten Frauen haben unter einer sequenziellen HRT um das Ende der Gestagendosis eine Entzugsblutung, die gewöhnlich schwächer ist als eine normale Regelblutung. Kombinierte kontinuierliche Therapien können in den ersten sechs bis zwölf Monaten zu unregelmässigen Schmierblutungen führen, die am Ende des ersten Jahres jedoch bei den meisten Frauen verschwunden sind. Eine Endometriumsabklärung mittels Ultraschall oder Biopsie ist vor Beginn einer HRT nur nötig, wenn zuvor schon Metrorrhagien oder erneute Blutungen nach einem Jahr Pause vorkamen.

Wann die HRT beenden?

Beobachtungsdaten zeigen, dass 40 bis 50 Prozent der Frauen die HRT innert eines Jahres und 65 bis 75 Prozent innert zweier

Jahre beenden. Für den besten Weg zur Beendigung einer HRT fehlt gute Evidenz. Eine Möglichkeit kann sein, den Patientinnen vorzuschlagen, innert eines oder zweier Jahre einen Absetzversuch zu machen, um zu sehen, ob die klimakterischen Symptome verschwunden sind. Denjenigen, die wieder unter schweren Hitzewallungen leiden, kann dann der Rat gegeben werden, die HRT wieder aufzunehmen, aber die Dosis über die nächsten drei bis sechs Monate nur sehr langsam zu verringern. Auch der Zusatz einer anderen, nichthormonellen Behandlung gegen Hitzewallungen wird für Frauen diskutiert, die während des Hormonentzugs unter quälenden Symptomen leiden. Frauen mit langfristigen schweren Beschwerden müssen die symptomatische Linderung gegen die Risiken einer fortgesetzten HRT abwägen.

Was für Alternativen zur klassischen HRT gibt es?

Das britische Royal College of Obstetricians and Gynaecologists hat die Empfehlung ergehen lassen, dass regelmässiges aerobes Training wie Schwimmen oder Laufen ebenso wie eine Reduktion der Kaffee- und Alkoholzufuhr gegen Hitzewallungen helfen können. Beschränkte Evidenz existiert auch für Akupunktur und gewisse Atemübungen.

Tibolon (Livial®), ein synthetisches Steroid mit schwachen östrogenen, progestagenen und androgenen Eigenschaften, hat sich als wirksam gegen Hitzewallungen und Scheidentrockenheit erwiesen (Tabelle 1). Zurzeit fehlen noch randomisierte Langzeitstudien, die zuverlässige Aussagen zu Brustkrebsrisiko oder kardiovaskulären Erkrankungen erlauben würden.

Randomisierte Studien haben gezeigt, dass Gestagene (z.B. 150 mg Depot-Provera® oder 20 mg/Tag orales Medroxyprogesteronacetat [Prodafem®]) Hitzewallungen deutlich reduzieren können. Diese Dosierungen können auch bei Frauen mit Status nach venösem Thromboembolismus eingesetzt werden. Studien zu Progesteron-Creme verliefen jedoch widersprüchlich.

Welche Therapien bei Frauen nach Brustkrebs?

Hitzewallungen sind bei Frauen mit Mammakarzinom oft schwer, entweder als Folge von Chemotherapie oder Ovarablation oder als Nebenwirkung von Tamoxifen oder Aromatasehemmern. Jegliche Hormonbehandlung, auch Progesteron allein, gilt bei Frauen mit durchgemachtem Brustkrebs als kontraindiziert.

Clonidin (Catapresan®) hat im Vergleich zu Plazebo eine gewisse Wirkung gegen Hitzewallungen gezeigt. Sowohl selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als auch selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) konnten im Vergleich mit Plazebo Hitzewallungen besser reduzieren, was zum vermuteten Beitrag von Serotonin zur Entstehung dieses Symptoms passt. Die meisten randomisierten Studien waren nur von kurzer Dauer (4 –12 Wochen). Venlafaxin (37,5 und 75 mg; Efexor®), Fluoxetin (20 mg, Fluctine® oder Generika) und Paroxetin (12,5 und 25 mg, Deroxat® oder Generika) haben alle Nutzen gezeigt. Diese Präparate sollten mit niedriger Dosierung begonnen und dann langsam aufwärtstitriert sowie

Tabelle 3: Subgruppenanalyse – Outcomes unter HRT bis zu 5 Jahre bei jüngeren Frauen zwischen 50 und 59 Jahren

	Östrogen und Progesteron Hazard Ratio (95%-KI)	Östrogen allein Hazard Ratio (95%-KI)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	1,49 (0,86–2,59)	0,69 (0,32–1,48)
Hirnschlag	1,45 (0,68–3,10)	0,65 (0,27–1,58)
Tiefe Venenthrombose oder Embolie	2,75 (1,23–6,15)*	1,00 (0,43–2,32)
Brustkrebs	1,39 (0,85–2,27)	0,54 (0,27–1,08)

* einzige signifikante Differenz

(Daten der WHI-Studie)

zu Ende langsam ausgeschlichen werden. Zurzeit wird auch die Hemmung der Umwandlung von Tamoxifen in seine aktiven Metaboliten durch SSRI wie Paroxetin oder Fluoxetin diskutiert. In dieser Situation könnte Venlafaxin ein schwächerer Inhibitor sein.

Auch das Antiepileptikum Gabapentin (Neurontin®) hat sich in Studien bei Frauen mit Brustkrebs zur Reduktion der Hitzewallungen als nützlich erwiesen.

Und die pflanzlichen Präparate?

Die meisten Studien zur Wirkung von Extrakten der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, z.B. Maxifem® eco natura, Climavita®, Cimifemin®) waren von kurzer Dauer und haben uneinheitliche Ergebnisse gebracht. Eine neuere randomisierte Studie bei Frauen mit Brustkrebs hat in der Behandlung der Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo einen Vorteil für *Cimicifuga-racemosa*-Extrakt ergeben. Der in Remifemin® (in der Schweiz Cimifemin®) enthaltene Extrakt ist am besten untersucht. Obwohl über einen Fall einer akuten Hepatitis berichtet

wurde, erscheint dieses Produkt im kurzfristigen Einsatz sicher. Eine Metaanalyse zeigte für Isoflavon-haltigen Rotkleeextrakt (in der Schweiz nicht zugelassen) eine kleine Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen. Nach heutigem Wissensstand haben weder Traubensilberkerzen- noch Rotkleeextrakte eine Wirkung auf Brustdrüsen oder Endometrium, Langzeitdaten fehlen aber noch.

Andere Studien mit Phytoöstrogenen haben durchgezogene Resultate gezeigt. Vier Studien bei Frauen mit vorangegangenem Brustkrebs haben für Isoflavone aus Soja im Vergleich zu Placebo keinen Unterschied ergeben.

Eine geringfügige Wirkung wurde für Vitamin E dokumentiert. Dehydroepiandrosteron (DHEA), Sojaprodukte, Nachtkerzenöl oder Ginseng scheinen gegen Hitzewallungen keinen Nutzen zu bieten.

Weitere Entwicklungen

Obwohl Hormonersatztherapien auf eine 60-jährige Geschichte zurückblicken können, bleiben immer noch Wissenslücken. So braucht es Longitudinaldaten zu Menopausensymptomen bei weiteren ethnischen Gruppen. Weitere Forschung ist auch im Bereich alternativer Therapien nötig, um Dosisstandardisierung und klinische Wirksamkeit zu verbessern. Auch grössere randomisierte Studien zur Wirksamkeit und Interaktion mit Tamoxifen sind für SSRI und SNRI vonnöten.

Am wichtigsten ist eigentlich die Altersgruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen, da sie am ehesten Hormone zur Symptomlinderung einnehmen. Aus den Daten der WHI-Studie sind in den letzten Jahren Subgruppenanalysen erschienen, die sich auf diese Altersgruppe konzentrierten. Allerdings waren die Ereignisraten klein, und die Studien hatten nicht den notwendigen statistischen Power. Viele der publizierten Korrelationen können zufällig sein. Der einzige statistisch signifikante Outcome in dieser Altersgruppe war das erhöhte Risiko für tiefe Venenthrombosen unter der in der WHI-Studie eingesetzten kombinierten HRT (Tabelle 4). ■

Helen Roberts: Managing the menopause. *British Medical Journal* 2007; 334: 736-741.

Interessenkonflikte: keine deklariert

Halid Bas