

## Erfüllte Sexualität in der Menopause – Wunsch oder Realität?

Studien machen deutlich, dass der Sexualität in der Menopause eine grosse Bedeutung zukommt. Ist es mit der Lust vorbei, erfahren Frauen oft eine Einbusse ihrer Lebensqualität (1). Erstmals am Kongress der Europäischen Menopausegesellschaft vorgestellte Daten der LISA-Studie (Livial International Study in sexual dysfunction After menopause) zeigen eine signifikante Zunahme des sexuellen Wohlbefindens postmenopausaler Frauen unter Tibolon. Tibolon ist der erste Vertreter der STEAR-Klasse mit gewebe selektiver Wirkung.

Bei Frauen kommt es in der Menopause zu meist entscheidenden Veränderungen: Der Androgen- und Progesteronspiegel sinkt langsam ab, währenddessen die Östrogene relativ rasch sinken. Eine Abnahme der Sexualhormone wirkt sich auf die Sexualzentren im Gehirn wie auch im peripheren Genital aus. Es kann zur sexuellen Dysfunktion kommen, die sich differenziert in Störungen des sexuellen Verlangens, der sexuellen Erregung und Schmerzsyndrome, die im Zusammenhang mit Sex auftreten. Von einer Pathologie wird dann gesprochen, wenn diese Störungen konstant auftreten und die Patientin darunter leidet. «Obwohl verschiedene Studien zeigen, dass eine sexuelle Dysfunktion mit eingeschränkter Lebensqualität assoziiert ist, findet die sexuelle Dysfunktion bei postmenopausalen Frauen erst seit wenigen Jahren Beachtung», erklärte Rik van Lunsen, Sexologe, Universität Amsterdam (1).

Dabei erfährt mehr als die Hälfte (59%) aller menopausalen Frauen eine Abnahme der Libido, obwohl 75 Prozent der Frauen Sex immer noch als sehr wichtig erachten. Aufschluss über die Gründe für die Diskrepanz von sexuellem Verlangen und Wohlbefinden gibt eine von der Organon AG gesponserte europäische Umfrage (2). Je 500 Frauen aus der Schweiz und weiteren fünf europäischen Ländern im Alter von 50 bis 60 Jahren wurden mittels eines 15-minütigen Interviews zu folgenden Punkten befragt: persönliche Bedeutung von Sexualität, menopausal bedingte Änderungen in der Sexualität und deren Bewertung durch die Frauen. Gleichzeitig wurden pro Land rund 100

Gynäkologen beziehungsweise Hausärzte (Grossbritannien) mittels 15-minütigen Interviews über ihre Vorstellung bezüglich der Sexualität ihrer menopausalen Patientinnen befragt.

### Diskrepanz in der Bedeutung von Sex

Überraschenderweise wird Sexualität von Ärzten und Frauen deutlich unterschiedlich beurteilt. «Für Frauen stehen Emotionen und die Partnerbeziehung im Vordergrund, bei Ärzten sind es mehr die «mechanistischen» Aspekte der Sexualität, die als Problem wahrgenommen werden», sagte van Lunsen.

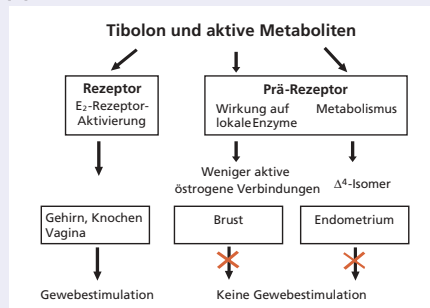
Mehr als die Hälfte aller Frauen geben an, dass die Menopause für ein vermindertes sexuelles Interesse ursächlich ist oder einfach die Tatsache, älter zu sein (54%). Mangelnde Lubrikation (→ vaginale Trockenheit) wird von einem Drittel (31%)

als ursächlich für das Nachlassen des sexuellen Interesses genannt; ganz im Gegensatz zu den Ärzten mit 80 Prozent. Dafür geben 42 Prozent der Frauen Libidoverlust als menopausales Symptom an, hingegen nur 32 Prozent der Ärzte. Libidoverlust wiederum wird von Frauen als viertwichtigster Grund nach vasomotorischen Symptomen, Schlaflosigkeit und Depression für eine verminderte Lebensqualität angegeben.

Ärzte sind laut Umfrage auch nicht gerade «mutig», wenn es darum geht, sexuelle Probleme anzusprechen. Gut ein Drittel sieht es sogar als Tabuthema an, obwohl acht von zehn Frauen gemäss Umfrage nur die direkte Frage ihres Arztes zum Thema Sexualität benötigen würden, um darüber zu sprechen. Die Bedeutung von Sexualität äussert sich auch in einer hohen Behandlungsbereitschaft von 31 Prozent. Ein Drittel der Frauen wäre zudem bereit, eine Hormontherapie einzunehmen, wenn dadurch die Libido steigt. Auf der ärztlichen Seite wiederum ergibt die Überweisung an einen Sexualtherapeuten einen Sinn, den mehr als drei Viertel begrüssen. Fast alle Ärzte (98%) würden ihre Patientinnen zudem über eine Behandlung informieren, wenn es eine gäbe, die zur Steigerung der Libido beiträgt. Rund die Hälfte der Ärzte glaubt allerdings nicht, dass Medikamente bei

### Tibolon: Erste gewebe selektive postmenopausale Hormontherapie der STEAR-Klasse (3)

Tibolon ist ein gewebe selektives synthetisches Steroid der STEAR-(Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator)-Klasse. Nach oraler Verabreichung wird die Substanz rasch in drei aktive Hauptverbindungen aufgespalten. Zwei dieser Metaboliten haben eine überwiegend östrogene Wirkung: das 3- $\alpha$ -OH-Tibolon und das 3- $\beta$ -OH-Tibolon. Der dritte Metabolit ( $\Delta^4$ -Isomer) weist hauptsächlich gestagene und androgene Wirkungen auf. Die Metaboliten liegen vorwiegend in der sulfatierten (inaktiven) Form vor. Durch das Enzym Sulfatase erfolgt die Umwandlung der inaktiven, sulfatierten Metaboliten in aktive Metaboliten. Tibolon wirkt gewebe selektiv östrogenartig: auf die thermoregulatorischen Zentren im Gehirn, auf den Knochen sowie auf die vaginale Schleimhaut. Dadurch werden klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtliche Schweissausbrüche verbessert. Hingegen wirkt Tibolon nicht stimulierend auf das Endometrium und das Brustgewebe.



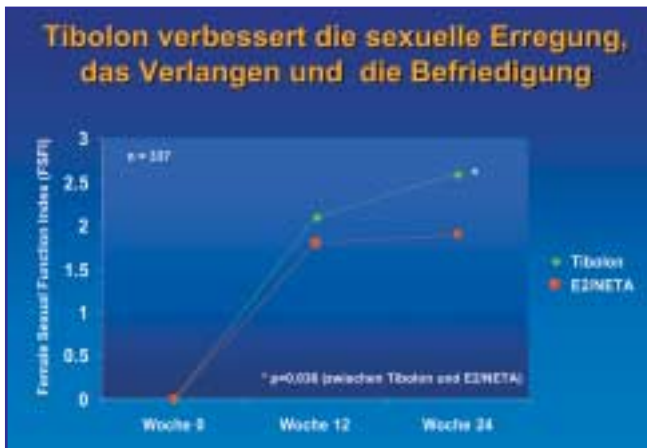


Abbildung 1: Tibolon ist signifikant wirksamer als E<sub>2</sub>/NETA zur Verbesserung des sexuellen Verlangens, der Erregung und des Wohlbefindens (adaptiert nach S.R. Davis, Satellitensymposium, EMAS 2006).



Abbildung 2: Weniger Schmier- und Abbruchblutungen mit Tibolon als mit E<sub>2</sub>/NETA (adaptiert nach S.R. Davis, Satellitensymposium, EMAS 2006)

Störungen der weiblichen Sexualität wirksam sind.

### Hormone und Sexualität

Hormone sind wichtige Mediatoren der Sexualität. In den letzten Jahren ist speziell die Rolle der Androgene ins wissenschaftliche Interesse gerückt. Androgene haben ausgeprägte Effekte im zentralen Nervensystem. Sie werden mit sexueller Begierde, Erregung, Orgasmus und sexuellem Wohlbefinden assoziiert. Alter ist laut Prof. Dr. med. Rosella Nappi, Poliklinik S. Matteo, Universität von Pavia, Italien, der häufigste Grund für die natürliche Abnahme des Androgenspiegels. Bei postmenopausalen Frauen liegen die Serumkonzentrationen an freiem Testosteron bis zu 50 Prozent unter denen jüngerer Frauen. Auf neuroendokriner Ebene ändert sich dadurch die zentrale Erregung, und infolgedessen nimmt auch die Libido ab. Denn Testosteron sorgt für die sexuelle Initiative. Auf der Ebene des Genitals wiederum führt die Androgenabnahme zu einem Absinken der zellulären Proliferation, die vaskuläre Durchblutung sinkt und der Anteil der glatten Muskulatur nimmt ab, was in einer zurückgehenden Orgasmusfähigkeit resultiert. Auch eine vaginale Trockenheit tritt häufiger auf.

### LISA-Studie: Tibolon überzeugt in der Therapie sexueller Störungen

Obwohl viele Untersuchungen hormonelle Ursachen für sexuelle Störungen nahe legen, waren Studien bezüglich der Effizienz einer klassischen Hormoner-

satztherapie (HRT) nicht sehr überzeugend. Möglicherweise liegt der Grund für die wenig positiven Ergebnisse einer HRT darin, dass in den bisherigen Studien meist nur eine Östrogentherapie mit/ ohne Gestagen evaluiert wurde, seltener mit Androgenen, die in Bezug auf sexuelle Funktionen bei Frauen aber ebenso relevant sind. Mit der LISA-Studie (Livial International Study in sexual dysfunction After menopause) liegen erstmals Daten einer randomisierten Studie vor, die überprüft, welche zusätzlichen Effekte Tibolon bei postmenopausalen Frauen mit sexuellen Störungen entwickelt. In die randomisierte, doppelblinde Multizenterstudie (Europa, USA, Australien) wurden 403 Frauen im Durchschnittsalter von 55,8 Jahren eingeschlossen, die entweder 2,5 mg Tibolon als Tablette (n = 199) oder eine transdermale kontinuierlich-kombinierte Östrogen/Gestagen-Therapie (E<sub>2</sub>/NETA) (n = 204) erhielten.

Primäre Studienendpunkte waren Änderungen im Female Sexual Function Index (FSFI) in den Wochen 12 und 24. Wobei Tibolon eine signifikant stärkere Verbesserung der FSFI-Subskalen sexuelle Erregung, sexuelles Verlangen und sexuelle Befriedigung als transdermales E<sub>2</sub>/NETA (Abbildung 1) zeigte. Speziell in der Tibolon-Gruppe ergriffen Frauen zudem häufiger die sexuelle Initiative in der Partnerschaft (p < 0,001). Im Women's Health Questionnaire führte Tibolon wie auch E<sub>2</sub>/NETA zu einer klinisch relevanten Verbesserung im Sexualverhalten und der somatischen und vasomotorischen Symptome, wobei die Kombinationstherapie mit E<sub>2</sub>/NETA – im Gegensatz zu Tibolon –

mit einer klinisch signifikant erhöhten Blutungsneigung assoziiert war.

Als Sicherheitsendpunkte wurden vaginale Blutung und Schmierblutung in der 12. und 24. Woche definiert. Es zeigte sich, dass die Verträglichkeit von Tibolon der Kombinationstherapie überlegen war: Unter Tibolon beklagte keine Frau vaginale Blutungen und Schmierblutungen (Abbildung 2), unter der kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie kam es zu 22 Blutungen. Signifikant weniger Frauen klagten zudem unter Tibolon über Schmerzen oder Spannungsgefühle in der Brust (7 Frauen unter Tibolon; 23 Frauen unter E<sub>2</sub>/NETA). Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil führte zu einem Studienabbruch unter E<sub>2</sub>/NETA von 20 Prozent im Vergleich mit 11 Prozent unter Tibolon.

Nach Angaben der Studienleiterin Dr. med. Susan R. Davis, Director Women's Health Program, Victoria, Australien, ist die erhöhte Blutungsneigung unter E<sub>2</sub>/NETA der Hauptgrund für einen häufigeren Studienabbruch und sollte deshalb unbedingt in den therapeutischen Entscheidungen einbezogen werden. Abschliessend hielt Susan R. Davis fest: «Die Daten der LISA-Studie beweisen die Effektivität von Tibolon in der Linderung postmenopausaler Beschwerden. Zudem zeichnet sich die Substanz durch ein überlegenes Blutungsprofil aus. Tibolon sollte deshalb als First-Line-Therapie bei Frauen betrachtet werden, die unter verminderter Libido aufgrund postmenopausaler Beschwerden leiden.»



Prof. Dr. med. Johannes Bitzer,  
Abteilungsleiter Gynäkologische  
Sozialmedizin und Psychosomatik,  
Universitäts-Frauenklinik Basel

## Sexualität: Ein Tabuthema in der ärztlichen Sprechstunde?

Ärzte und Patientinnen reden nicht gerne über Sexualität, obwohl dieser – auch in der Menopause – eine grosse Bedeutung zukommt. Wie das Thema in der Praxis trotzdem angesprochen werden kann und welche praktischen Konsequenzen die LISA-Studie hat, besprechen wir mit Prof. Johannes Bitzer, Leiter der Abteilung Gynäkologie, Sozialmedizin und Psychosomatik an der Universitätsklinik Basel.

**Gynäkologie:** *Warum haben Ärzte und Frauen stark divergierende Auffassungen von Sexualität und sexueller Dysfunktion?*

**Professor Dr. med. Johannes Bitzer:** Es gibt einen gewissen beruflichen «Bias». Ärzte fragen oder suchen entsprechend ihrer Ausbildung bestimmte Symptome selektiv häufiger, die in einem direkten Zusammenhang mit einem bekannten pathophysiologischen Mechanismus zu stehen scheinen. Ein Beispiel dafür ist die vaginale Trockenheit, die als zentrales sexuelles Symptom nach der Menopause seitens der Ärzte angesehen wird. Der Hintergrund ist die Vorstellung, dass die östrogenmangelbedingte, objektivierbare Atrophie direkt kausal für das Gefühl von Trockenheit und für die Schmerzen beim Verkehr verantwortlich sei. Dabei zeigen genauere Studien, dass diese Korrelation nicht so gegeben ist und dass insbesondere die mit sexueller Erregung einhergehende Lubrikation der Vagina nicht direkt von der Atrophie negativ beeinflusst werden muss. Für Frauen ist das menopausale sexuelle Leitsymp-

tom eher die Abnahme der Lust als die Kombination Trockenheit und Schmerz.

*Wie können sexuelle Probleme in der Praxis angesprochen werden?*

**Bitzer:** Anders als sonst in der Sprechstunde bedarf es einer besonderen Verständigung über die emotionale Bedeutung von Worten und der Entwicklung einer gemeinsamen Sprache. Eine Erleichterung des Gespräches kann darin bestehen, dass vonseiten des Arztes eine einleitende Frage gestellt wird, beispielsweise: «Zur gynäkologischen Gesundheit gehört auch die Sexualität. Gibt es in diesem Bereich Probleme?» oder «Häufig beobachten Frauen in den Wechseljahren eine Veränderung ihrer Sexualität. Wie ist das bei Ihnen?»

Wird dann ein Problem angesprochen, ist ein diagnostischer «Leitfaden» sicher hilfreich. Dabei geht es um verschiedene Schritte: zunächst das deskriptive Erfassen des Problems (z.B. «Wie merken Sie, dass Sie keine Lust haben, nicht erregt werden?»), dann die Frage nach der persönlichen Belastung. Danach geht es um eine Exploration der möglichen Ursachen und bedingenden Faktoren. Diese umfassen biologische Faktoren wie Krankheiten, Medikamente, Hormone, individualpsychologische Faktoren wie die sexuelle Erziehung, partnerschaftliche und soziokulturelle Faktoren wie sexuelle Normen oder gesellschaftliche Mythen. Daraus entsteht eine Diagnose, welche die bedingenden Faktoren umfasst und als Grundlage der weiteren Behandlung dient.

*Wie wichtig ist der Einbezug des Partners ins Gespräch und die Therapie?*

**Bitzer:** Sexualität und Beziehung stehen in einer engen Wechselwirkung, und aus diesem Grund wäre es prinzipiell wünschenswert, den Partner im Sprechzimmer zu haben. Entscheidend

ist jedoch, was die einzelne Patientin will. Andererseits ist die Anwesenheit des Partners für viele Fragen sehr hilfreich und auch in Bezug auf bestimmte therapeutische Absprachen unerlässlich.

*Wann sollte an einen Sexologen überwiesen werden?*

**Bitzer:** Wenn sich bei der Abklärung zeigt, dass länger zurückliegende schwere Entwicklungskonflikte, sexuelle Traumata, Körperbildstörungen, komplexe negative paardynamische Faktoren entscheidend für das Problem sind, so ist dies ein Hinweis dafür, dass eine Überweisung zum Fachsexologen sinnvoll wäre.

*Welche Konsequenzen hat die LISA-Studie?*

**Bitzer:** Die LISA-Studie ist eine der wenigen sorgfältig entworfenen, kontrollierten und mit validierten Fragebögen durchgeführten Studien zur Sexualität der Frau um die Menopause. Die Studie zeigt, dass für perimenopausale Frauen mit Libidostörungen, bei denen keine partnerschaftlichen Probleme im Vordergrund stehen, mit Tibolon eine wirksame medikamentöse Hilfe zur Verfügung steht. Die Wirksamkeit wurde mithilfe von validierten Instrumenten im Hinblick auf mehrere Parameter gefunden: vermehrte Lust auf Sexualität, Verbesserung der Erregungsfähigkeit, Abnahme von Schmerzen. Dabei ist es wichtig zu verstehen, dass Tibolon kein Wundermittel ist und keine dramatischen Veränderungen erzielt, sondern eine von den Frauen spürbare Verbesserung ihres sexuellen Erlebens mit sich bringen kann. Damit erweitern sich die therapeutischen Möglichkeiten innerhalb der Sexualmedizin. Im Idealfall können also biologische, psychologische und paartherapeutische Interventionen miteinander verbunden werden. ■

## THEBES-Studie: Hohe endometriale Sicherheit unter Tibolon

Die Studie THEBES (Tibolone Histology on the Endometrium and Breast Endpoints Study) beweist: Tibolon verfügt über ein hohes Sicherheitsprofil hinsichtlich des Endometriums und zeichnet sich darüber hinaus durch ein signifikant besseres Blutungsschema im Vergleich mit einer kontinuierlichen kombinierten Hormonersatztherapie aus.

Eine alleinige Gabe von Östrogenen führt zu einer Steigerung des Endometriumkarzinom-Risikos. Deshalb wird heute üblicherweise die Hormonersatztherapie mit einer kombinierten Östrogen- und Gestagengabe durchgeführt. Tibolon zeichnet sich dadurch aus, dass es aufgrund der Inhibition der Enzymsulfatase zu keiner endometrialen Stimulation kommt, was sich in einer Amenorrhö und einem überlegenen Blutungsschema manifestiert, sodass Gestagene nicht zusätzlich gegeben werden müssen (4, 5). «Umso erstaunlicher waren deshalb die Resultate der «Million Women»-Studie, die ein erhöhtes, wenn auch nicht signifikantes Risiko für Tibolon aufweist, bei einer Anwendung weniger als 3 Jahre (RR 1,15 (0,79–1,69, [6])», erläuterte Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, Inselspital Bern. Da die Diskrepanz in den Aussagen von Beobachtungsstudien und der klinischen Effektivität von Tibolon gross ist, ist nach Angaben des Gynäkologen deshalb die Durchführung randomisierter, prospektiver Studien notwendig. Mit THEBES (Tibolone Histology on the Endometrium and Breast Endpoint Study) stehen erstmals Daten einer randomisier-

ten, doppelblinden Studie zur Verfügung. Untersucht wurde die endometriale Sicherheit von Tibolon. Randomisiert verglichen wurde orales Tibolon (1,25 bzw. 2,5 mg/Tag) mit kontinuierlich kombiniertem oralem CEE/MPA (0,625 mg + 2,5 mg/Tag). Eingeschlossen wurden 4817 gesunde postmenopausale Frauen ohne vorhergehende Hormontherapie oder Tamoxifen. Veränderungen des Endometriums wurden während der zweijährigen Studie mittels transvaginaler Ultraschalls und Saugkürettage überprüft. Blutungen wurden von den Frauen in einem Tagebuch selber festgehalten. In den zwei Jahren erhöhte sich die Dicke des Endometriums unter Tibolon von 3,1 auf 3,6 mm und unter CEE/MPA von 3,0 auf 3,4 mm. Ein Endometriumkarzinom entwickelte keine Frau; eine Proliferation trat bei 1,8 Prozent unter Tibolon und 3,9 Prozent unter der Kombination auf (Kasten). Signifikant war der Unterschied in der Blutungshäufigkeit: 75 Prozent der Frauen wiesen unter Tibolon keine Blutungen auf, wohingegen es 45 Prozent unter CEE/MPA waren. Prof. Dr. med. Alex Ferenczy, Mc Gill University und Montreal's Sir Mortimer B. Davis

Jewish General Hospital, hielt aufgrund der Daten fest, dass Tibolon keine endometriale Hyperplasie oder ein Endometriumkarzinom in postmenopausalen Frauen induziert und dass weder Tibolon noch CEE/MPA die Dicke des Endometriums erhöhen. Im Vergleich mit der Kombinationstherapie kam es jedoch unter Tibolon zu weniger vaginalen und Schmierblutungen. «Tibolon erreicht aufgrund der erhobenen Daten deshalb eine Level-1-Evidenz in Bezug auf die endometriale Sicherheit», so Ferenczy. ■

Annegret Czernotta

### Quellen:

Satellitensymposium: Tibolone STEAR: effects on endometrium, EMAS, 7th European Congress on Menopause, Istanbul, 4.6.2006.

Satellitensymposium: Sexuality after menopause, EMAS, 7th European Congress on Menopause, Istanbul, 6.6.2006.

### Weitere Informationen:

Organon AG  
Churerstrasse 158  
8808 Pfäffikon/SZ

### Referenzen:

- Leiblum S.: Sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS), *Menopause* 2006; 13: 46–56.
- European Survey «Physicians' and womens' attitude towards sexual well-being after menopause», 2006.
- Reed M.J. und Kloosterboer H.J.: Tibolone: a selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR). *Maturitas* 2004; 48 Suppl. 1: 4–6.
- Hanifi-Moghaddan: Molecular portrait of the progestagenic and estrogenic actions of tibolone: behaviour of cellular networks in response to tibolone, *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 973–983.
- Schatz et al.: Tibolone and its metabolites enhance tissue factor and PAI-1 expression in human endometrial stromal cells: Evidence of progestogenic effects, *Steroids* 70, 2005; 840–845.
- Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 410–427.

### THEBES: Resultate der endometrialen Biopsien

Parameter	Tibolon 1,25 mg	Tibolon 2,5 mg	CEE/MPA 0,625 mg/2,5 mg
Endometriale Hyperplasie	0	0	2 (0,2%)
Endometriumkarzinom	0	0	1 (0,08%)*
Endometriale Polypen im 1. Jahr	33 (2,6%)		40 (3,1%)
Endometriale Polypen im 2. Jahr	24 (2,5%)		25 (2,5%)

\* endometriales Stromakarzinom