

Das klimakterische Syndrom

Diagnostik und Therapie

Unter dem Begriff klimakterisches Syndrom werden eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome zusammengefasst, die bedingt durch das Nachlassen der ovariellen Funktion und den damit einhergehenden Abfall der Östrogenproduktion auftreten können. Einige dieser Beschwerden beginnen häufig schon Jahre vor der Menopause und werden deshalb nicht primär mit dem Klimakterium in Verbindung gebracht. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die häufigsten Beschwerden sowie die Therapieoptionen.

KERSTIN BLICKENSTORFER



Kerstin Blickenstorfer

Das Klimakterium umfasst den Zeitraum zwischen dem Ende der Fortpflanzungsphase und einige Jahre nach der Menopause. Typisch für diese Phase der Erschöpfung der Ovarialfunktion sind Follikelreifungsstörungen mit unregelmässigen Blutungen sowie im weiteren Verlauf ein Absinken der Östrogenspiegel. Durch die Verminderung der Östrogene kann es direkt oder indirekt zu diversen klimakterischen Beschwerden kommen. Zu diesen gehören vor allem vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweissausbrüche, zum Teil begleitet von kardialen Symptomen, aber auch Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Leistungsminderung, Konzentrationschwäche sowie psychische Beschwerden wie Panikattacken, Angststörungen und depressive Verstimmungen. Auch Muskel- und Gelenkbeschwerden, vaginale Trockenheit, rezidivierende Harnwegsinfektionen sowie sexuelle Probleme treten gehäuft auf. Es besteht eine grosse Variabilität in der Frequenz und Schwere dieser Symptome (1). Bei zirka 20% der Frauen bestehen aber keine signifikanten Beschwerden. Rund 60% der Frauen hingegen ge-

ben milde bis moderate und 20% schwere Symptome an (2, 3). Diese können die Lebensqualität der Frauen stark einschränken und sind deshalb ein wesentlicher Grund, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Der Schweregrad sollte im Rahmen der ärztlichen Konsultation mit entsprechenden Fragebögen erfasst werden, und bei entsprechendem Krankheitswert sollte auch therapiert werden. Die häufigsten Beschwerden und die jeweils möglichen Therapieoptionen werden im Folgenden beschrieben.

Vasomotorische Beschwerden

Hierunter werden Hitzewallungen mit plötzlicher erhöhter Hautdurchblutung, Wärmegefühl und Hautrötung, teilweise mit Schweissausbrüchen und nachfolgendem Schüttelfrost, verstanden. Häufig können diese Beschwerden auch von kardialen Symptomen wie Palpitationen, Tachykardien und Beklemmungsgefühlen begleitet sein. Die Symptome dauern selten länger als fünf Minuten an. Die Hitzewallungen und Schweissausbrüche betreffen hauptsächlich den Kopf und den Oberkörper, teilweise aber auch den ganzen Körper. Sie treten gehäuft in der Nacht auf und können so zu weiteren Beschwerden wie Schlafstörungen, körperlicher und geistiger Erschöpfung bis hin zu depressiver Stimmungslage führen. Die Ursache für diese vaskulären Dysregulationen ist letztlich noch nicht ausreichend geklärt. Östrogene beeinflussen die Synthese, Freisetzung, Verfügbarkeit und Rezeptoraktivität der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin, welche auch für die Temperaturregulation relevant sind. Bei symptomatischen Frauen kommt es durch die sinkenden Östrogenspiegel zu einem Überwiegen der noradrenergen Aktivität und damit zu einer Verengung der thermoneutralen Zone, sodass bereits leichte Temperaturschwankungen zu überschüssenden Ausgleichsreaktionen führen (1).

Vasomotorische Beschwerden treten in fast allen Ethnien auf. In westlichen Kulturen sind rund 70% aller

Merkmale

- **Unter dem Begriff «klimakterisches Syndrom»** werden Beschwerden zusammengefasst, die direkt oder indirekt mit den sinkenden Hormonspiegeln in Zusammenhang stehen.
- **Zu ihnen gehören vor allem vasomotorische Beschwerden** wie Hitzewallungen und Schweissausbrüche, zum Teil begleitet von kardialen Symptomen, aber auch Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Leistungsminderung, Konzentrationschwäche sowie psychische Beschwerden wie Panikattacken, Angststörungen und depressive Verstimmungen.
- **Auch Muskel- und Gelenkbeschwerden**, vaginale Trockenheit, rezidivierende Harnwegsinfektionen sowie sexuelle Probleme treten gehäuft auf.
- **Die effektivste Therapie** zur Reduktion vasomotorischer Beschwerden ist die menopausale Hormontherapie (MHT).
- **Für Frauen mit Kontraindikationen oder dem Wunsch nach Alternativen** zu den hormonalen Ansätzen gibt es mittlerweile ein breites Spektrum an nicht hormonalen Therapieansätzen mit unterschiedlich guter Wirksamkeit.

Frauen betroffen, etwa 20% dieser Frauen klagen über ausgeprägte Beschwerden (2, 3). Die mittlere Dauer solcher Beschwerden liegt bei 5 bis 7 Jahren. Einige Frauen zeigen jedoch auch nach einer Zeitdauer von 20 Jahren noch Beschwerden. Zu den Differenzialdiagnosen, die ebenfalls Hitzewallungen hervorrufen, gehören andere hormonelle Störungen wie zum Beispiel der Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen oder das Phäochromozytom, aber auch neurologische Erkrankungen sowie maligne Erkrankungen und Infektionen mit B-Symptomatik. Kausal können auch bestimmte Medikamente wie Kalziumkanalblocker oder Kortikoide sein. An diese potenziellen Ursachen sollte vor allem bei Nichtansprechen oder plötzlichem Versagen der Östrogen-therapie gedacht werden.

Therapie

Hormonelle Therapie

Die effektivste Therapie zur Reduktion vasomotorischer Beschwerden, ist die menopausale Hormontherapie (MHT) (4, 5). Die zur Verfügung stehenden Östrogenpräparate sind als Tabletten, Pflaster, Ring oder Gel erhältlich. Auch Tibolon als ein gewebsselektives, synthetisches Steroid mit einem partiellen Östrogen-, Progesteron- und Androgeneffekt senkt vasomotorische Symptome signifikant. Alle Präparate weisen unterschiedliche Risiko- und Nutzenprofile auf. Die Therapie sollte individualisiert erfolgen und innerhalb eines günstigen Zeitfensters, das heisst in den ersten 10 Jahren nach der Menopause respektive vor dem 60. Lebensjahr, begonnen werden.

Bei unkomplizierten Fällen ist eine niedrige Dosierung des Östradiols von 1 mg/Tag per os beziehungsweise transdermal mit 25 µg/Tag als Patch und 0,5 bis 0,75 mg als Gel zumeist schon ausreichend.

Bei Patientinnen mit Uterus in situ ist zusätzlich die sequenzielle (über mindestens 12 Tage) oder kontinuierliche Gabe eines Gestagens zum Schutz des Endometriums obligat.

Die Gestagene können hierzu oral, transdermal oder über eine gestagenhaltige Spirale mit mindestens 0,02 mg Levonorgestrel appliziert werden. Tibolon steht nur in der Dosierung von 2,5 mg/Tag zur Verfügung. Unter der Therapie sind jährliche Kontrollen sinnvoll (6).

Nicht hormonelle Therapie

Für Frauen mit Kontraindikationen wie bei Status nach Thromboembolie, Mammakarzinom oder bei Wunsch nach Alternativen zu den hormonalen Ansätzen gibt es ein breites Spektrum an nicht hormonalen Therapieansätzen mit unterschiedlich guter Wirksamkeit. Hierzu gehören vor allem die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) sowie die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin und das

Tabelle 1:

Mögliche Symptome des klimakterischen Syndroms

Vasomotorische Symptome	Hitzewallungen
Schlafstörungen	Schweissausbrüche
Herzbeschwerden	Ein- und Durchschlafstörungen
	Tachykardie
	Palpationen
	Herzbecklemmung
Stimmungsschwankungen	Depressive Stimmungslage
	Antriebslosigkeit
	Panikattacken
	Reizbarkeit
	Nervosität
Leistungsminderung	Geistige und körperliche Erschöpfung
	Konzentrationsschwäche
	Vergesslichkeit
Gelenk- und Muskelbeschwerden	Rückenschmerzen
	Gelenkschmerzen
Vaginale Atrophie	Trockenheitsgefühl
	Brennen
Harnwegsbeschwerden	Dysurie
	Pollakisurie
	Belastungsinkontinenz
Sexuelle Beschwerden	Libidominderung
	Dyspareunie
	Störungen der sexuellen Erregung

Antihypertensivum *Clonidin*. Auch diese können Hitzewallungen signifikant senken. Der Einsatz dieser Medikamente unterliegt dem off label use. Mögliche dosisabhängige Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Benommenheit und Übelkeit. Es empfiehlt sich deshalb, eine niedrige Anfangsdosis zu wählen mit sukzessiver Steigerung bei Bedarf. Zur Vermeidung von Entzugserscheinungen soll kein abruptes Stoppen, sondern ein Ausschleichen der Behandlung über 1 bis 2 Wochen erfolgen. Zudem ist es wichtig zu wissen, dass der Serotonin-Reuptake-Inhibitor Paroxetin die Aktivierung von Tamoxifen zum aktiven Metaboliten hemmt. Es sollte deshalb nicht bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie eingesetzt werden.

Weitere nicht hormonale wirksame Therapieoptionen sind: *Phytoöstrogene*, *Cimicifuga racemosa* sowie die *Ganglion-stellatum-Blockade*.

Nicht medikamentöse Ansätze, die zur Reduktion von Hitzewallungen empfohlen werden können, sind die *kognitive Verhaltenstherapie*, die *Hypnose* und die *Akupunktur* (7).

Schlafstörungen

Schlafstörungen gehören neben den vasomotorischen Symptomen zu den häufigen klimakterischen Beschwerden und werden von mehr als 40% der Frauen in dieser Lebensphase angegeben. Es scheint ein Zusammenhang zwischen schlechtem Schlaf, Häufigkeit der Hitzewallungen und niedrigen Östro-

Tabelle 2:

Verschiedene Östrogenapplikationen und -dosierungen (nach [6])

Applikation	Dosierung			
	hoch	mittel	niedrig	ultraniedrig
Östradiol (oral, mg)	40	2,0	1,0	0,5
Östradiol-Patch (transdermal, µg)	100	50	25	
Östradiol-Gel (transdermal, mg)		1,0–1,5	0,5–0,75	

Tabelle 3:

**Nicht hormonelle Pharmakotherapie (nach [16]):
Medikamente mit Dosierungen**

SSRI (mg/Tag)		
Paroxetin	10–25 mg/Tag	Beginn mit 10 mg/Tag
Citalopram	10–20 mg/Tag	Beginn mit 10 mg/Tag
Escitalopram	10–20 mg/Tag	Beginn mit 10 mg/Tag (für sensitive oder ältere Frauen Beginn mit 5 mg/Tag; (diese Dosis ist bezüglich ihrer Effektivität nicht getestet)
SNRI		
Desvenlafaxin	100–150 mg/Tag	Beginn mit 25–50 mg/Tag
Venlafaxin	37,5–150 mg/Tag	Beginn mit 37,5 mg/Tag
Gabapentinoide	900–2400 mg/Tag	Beginn mit 300 mg am Abend
Gabapentin		
Pregabalin	150–300 mg/Tag	

genspiegeln zu bestehen (8). Hitzewallungen treten häufiger in der ersten Nachthälfte auf, korrelieren mit vermehrtem Non-REM-Schlaf und werden durch REM-Schlaf unterdrückt. Aufwachreaktionen gehen hierbei den «hot flashes» häufig voraus (9). Bestehen diese über längere Zeit fort, führt dies zu chronischer Übermüdung sowie körperlicher und geistiger Erschöpfung bis hin zu depressiver Stimmungslage. Sekundär resultieren sozialer Rückzug sowie berufliche und partnerschaftliche Probleme. Da Schlafstörungen aber auch ein erstes Symptom einer depressiven Episode oder eines Burn-out-Syndroms sein können, sollten eine Schlafanamnese sowie eine körperliche Untersuchung erfolgen und differenzialdiagnostisch psychosoziale, psychiatrische, pharmakologische sowie organische Ursachen ausgeschlossen werden.

Therapie

Primär sollte eine Beratung zu normalem Schlafverhalten sowie zur Schlafhygiene stattfinden. Stehen vasomotorische Beschwerden als Ursache für die Schlafstörung im Vordergrund, kann die Schlafqualität mit einer *menopausalen Hormontherapie* rasch und nachhaltig wieder verbessert werden. *Entspannungsverfahren* wie autogenes Training oder progressive Muskelentspannung nach Jacobson wirken sich zudem zusätzlich positiv auf den Schlaf aus. Hypnotika sollten erst nach Ausschöpfung aller anderen Möglichkeiten in tiefster noch wirksamer Dosierung und nur kurzzeitig angewendet werden, da sie mit ei-

ner erhöhten Mortalität und Morbidität sowie einem Abhängigkeitspotenzial verbunden sind.

Psychische Symptome

Zu den psychischen Veränderungen, die vermehrt in der Perimenopause auftreten, gehören: depressive Verstimmungen, Angststörungen, Panikattacken sowie körperliche und geistige Erschöpfung (1). Östrogene haben neuro- und psychoprotektive Effekte, verbessern das neuronale Wachstum sowie die Synapsendichte und modulieren unsere serotonergen, dopaminergen, glutaminergen, noradrenergen und cholinergen Neurotransmittersysteme im Zentralnervensystem, welche für unsere Stimmungslage sowie die kognitiven Funktionen wichtig sind (10). So ist es nicht verwunderlich, dass die Inzidenz und Prävalenz einer Depression in der Perimenopause in Korrelation mit den hormonellen Veränderungen steigen. Die Abklärung einer depressiven Stimmungslage bei Frauen in der Lebensmitte sollte deshalb unbedingt sowohl die körperlichen als auch die hormonellen und psychosozialen Aspekte miteinfassen.

Therapie

An nicht medikamentösen Optionen in der Perimenopause stehen die *Verhaltenstherapie*, *Psychotherapie* sowie eine vermehrte *sportliche Betätigung* im Vordergrund. Medikamentös bietet sich in der Perimenopause der Einsatz von *transdermalen Östrogenen* an. In der Postmenopause hingegen ist eine primäre antidepressive Therapie sinnvoller (1). Bei schwerer Depression oder gar Suizidalität sollte direkt eine psychiatrische Betreuung in die Wege geleitet werden.

Genitale Beschwerden

Bei genitaler Atrophie äussern die Patientinnen häufig Symptome wie vaginale Trockenheit, Brennen, Juckreiz und Dyspareunie. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter und dem Abstand zur Menopause zu. Auch unter systemischer Hormontherapie können vaginale Beschwerden auftreten. Differenzialdiagnostisch sollten ein Lichen sclerosus, Malignome oder Infektionen ausgeschlossen werden. Eine Untersuchung ist deshalb unabdingbar. Klinisch präsentiert sich die vaginale Atrophie mit atrophien, weisslichen, vulnerablen Vaginalwänden und wenig gelblich-weissem Vaginalsekret. Im Nativpräparat findet sich eine vaginale Mischflora statt der Laktobazillen.

Therapie

Therapie der ersten Wahl sind *topische Östrogenpräparate* in niedriger bis ultraniedriger Dosierung. Hierzu stehen verschiedene Produkte in Form von Cremes, Zäpfchen, Gels, Tabletten oder als Ring zur Verfügung. Die Behandlung ist in der Regel langfristig. Bezüglich der Reduktion der Symptome sind

bei bestehender vaginaler Atrophie lokal applizierte Östrogene effektiver (80–90%) als die orale (systemische) Gabe (75%) (11, 12). Eine zusätzliche Gestagen-gabe ist hier – bei Uterus in situ – nicht erforderlich. An nicht hormonalen Alternativen sind *Gleitgels und Befeuchtungsmittel* erhältlich. Seit wenigen Jahren werden bei vaginaler Atrophie auch *Laserbehandlungen* durchgeführt – mit vielversprechenden Resultaten sowohl bezogen auf die Symptome der vaginalen Atrophie als auch auf die sexuellen Funktionen. Randomisierte, kontrollierte Studien sowie Langzeitdaten fehlen derzeit jedoch noch.

Urogenitale Beschwerden

Da die Harnwege aus dem gleichen embryonalen Gewebe entstehen wie die Genitalorgane, besitzen sie sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren und sind damit ebenfalls hormonabhängig. Typische urogenitale Beschwerden, die von Patientinnen in der Peri- und Postmenopause angegeben werden, sind: Pollakisurie, Dysurie, rezidivierende Harnwegsinfekte sowie die Belastungsinkontinenz, die überaktive Blase oder Mischformen.

Therapie

Neben allgemeinen Massnahmen wie *Gewichtsreduktion, Beckenbodentraining* sowie der Behandlung internistischer Erkrankungen ist auch hier der Einsatz einer niedrig bis ultraniedrig dosierten *lokalen Hormontherapie* zumeist hilfreich (1, 12). Für weiterführende Behandlungen sei auf die urologisch-gynäkologische Fachliteratur verwiesen.

Sexualität

In der Peri- und Postmenopause kommt es neben hormonellen auch zu einschneidenden körperlichen und psychosozialen Veränderungen. Nicht selten treten deshalb in dieser Zeit auch sexuelle Funktionsstörungen auf.

Zum Spektrum der sexuellen Störungen gehören vor allem das verminderte sexuelle Verlangen und die Dyspareunie, aber auch Störungen der sexuellen Erregung und Störungen des Orgasmus (14). Neben hormonellen Faktoren sind die Gesundheit und Kohabitationsfähigkeit des Partners sowie die Intaktheit der Beziehung wesentliche Faktoren für eine erfüllte Sexualität im Alter. Vor Initiierung einer Therapie bei Sexualfunktionsstörungen sind eine ausführliche allgemeine und gynäkologische Anamnese sowie eine klinische Untersuchung obligat, da bei der Entstehung von Sexualstörungen von vielen verschiedenen Faktoren ausgegangen werden muss.

Therapie

Je nach Befund kann es sinnvoll sein, primär eine entsprechende *psychotherapeutische* oder *sexualtherapeutische* Option mit Einbezug des Partners einzuleiten. Viele Frauen im Klimakterium stellen sich aber primär nicht wegen Sexualproblemen in der ärztlichen Praxis vor, sondern berichten häufig über diverse östrogenmangelbedingte Ausfallserscheinungen. In diesem Fall ist es sinnvoll, diese primär zu behandeln, da sich damit die Lebensqualität bereits wieder verbessert und in der Folge zumeist auch die Sexualität. *Gestagene mit androgenem Partialeffekt* können sich dabei zusätzlich günstig auf die Sexualität auswirken.

Auch mit *Tibolon* kann die Sexualfunktion durch den partiellen Östrogen-, Progesteron- und Androgeneffekt signifikant verbessert werden. Eine Androgentherapie sollte nur in ausgewählten Fällen und nur unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erfolgen. Zudem sind derzeit auch praktisch keine für Frauen zugelassenen Testosteronpräparate auf dem Markt (15). ■

Dr. med. Kerstin Blickenstorfer
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Departement Frauenheilkunde
Universitätsspital Zürich
E-Mail: kerstin.blickenstorfer@usz.ch

Quellen:

1. Birkhäuser M: Das klimakterische Syndrom. In: Birkhäuser M (Hrsg.): Präventionskonzepte und aktuelle Therapieempfehlungen in der Peri- und Postmenopause. Uni-Med, Bremen. 2013; S. 30–156.
2. De Villiers TJ, et al.: International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–337.
3. Palacios S et al.: Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010; 13; 419–428.
4. Hickey M, Elliot J, Davison SL, et al.: Hormone replacement therapy. *BMJ* 2012; 334: e763.
5. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al.: Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–204.
6. Birkhäuser M, et al.: Expertenbrief SGGG No 42: Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT); 2015.
7. Stute P, Bürki R, Geissbühler V: Expertenbrief SGGG No 51: Nicht-hormonelle Therapie von menopausalen Hitzewallungen; 2017.
8. Hollander L et al.: Sleep quality, estradiol levels and behavioral factors in late reproductive age. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 391–397.
9. Joffe H et al.: Evaluation and Management of Sleep Disturbance during the Menopause Transition. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 401–418.
10. Riecher-Rössler A et al.: Psychische Störungen in Zeiten hormoneller Umstellung bei Frauen – eine selektive Übersicht. *Neuropsychiatrie* 2006; 20: 155–165.
11. Long CY et al.: A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 737–743.
12. The North American Menopause Society: Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888–902.
13. Basson R, et al.: Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000; 163: 888–893.
14. Blickenstorfer K: Sexualität und Menopause. *Gynäkologische Endokrinologie* 2017; 15: 200–204.
15. Sartorius G: Androgene und weibliche Libido. *Gynäkologische Endokrinologie* 2017; 15: 212–220.
16. North American Menopause Society: Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22 (11).