Menopause

Martin Birkhäuser

Universität Bern

Die vorliegende Nummer zum Thema «Menopause» greift Fragen auf, die für die Lebensqualität der älter werdenden Frau mitentscheidend sind, die aber in der oft emotionalen und monothematischen Diskussion der letzten Jahre zum Thema «Hormontherapie – ja oder nein» zu kurz kamen. Sie ist ein Gemeinschaftswerk der Mitglieder des «Zürcher Gesprächskreises», der sich 1886 in Zürich gebildet hatte und heute aus zehn universitären Vertretern des Gebietes Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin besteht, die aus Deutschland (Ariane Germeyer, Joseph Neulen, Alfred Mueck, Christian Thaler), Österreich (Bettina Böttcher, Ludwig Wildt) und der Schweiz (Petra Stute, Bruno Imthurn, Martin Birkhäuser) stammen (siehe <http://www.zuercher-kreis-hormone.eu/>). Der Zürcher Gesprächskreis trifft sich zweimal jährlich, um Stellung zu den neuesten Entwicklungen in den Gebieten Menopause-Hormonersatztherapie und Kontrazeption zu nehmen und dazu Empfehlungen für die Praxis zu publizieren. 1993 wurde beschlossen, die anfänglich zehn Punkte umfassenden jeweils aktualisierten Empfehlungen durch Addenda mit ausführlichen Stellungnahmen zu ausgewählten Themen zu ergänzen, wie es auch hier der Fall ist. Auf ein Sponsoring wird bewusst verzichtet, so dass keine Interessenskonflikte bestehen. Daher werden die Kosten aller Treffen von den Mitgliedern selbst übernommen. Für diese Nummer darf der «Zürcher Gesprächskreis» auf die Unterstützung von Johannes Bitzer als Experten für das Fach Sexualmedizin zählen.

Der erste Beitrag [1] befasst sich mit dem immer späteren Kinderwunsch, der sich wegen des gesellschaftlichen Wandels und aus beruflichen Gründen bis zum Ende der fertilen Lebensphase verschieben kann. Was hier therapeutisch noch möglich ist, wird leider weniger durch die ethischen und medizinischen Grenzen als durch die je nach Land sehr unterschiedlichen rechtlichen Vorgaben bestimmt. Wie für den Autor [1] ist es auch für den Schreibenden unverständlich, warum die Schweiz und Deutschland die heterologe Eizellspende mit heute unhaltbaren (und zum Teil scheinheiligen) Argumenten immer noch verbieten, trotzdem die heterologe Samenzellspende seit Jahrzehnten erlaubt ist. Dies verletzt Gleichberechtigung und Chancengleichheit von Frau und Mann, widerspricht damit dem Sinne der Verfassung und drängt zudem eine weltweit etablierte und erfolgreiche Methode in die Illegalität. Nur eine Legalisierung kann die Kontrolle der Behandlungszentren durch den lokalen Gesetzgeber erlauben und die zum Teil exorbitanten Kosten senken, die unseren Patientinnen im Ausland entstehen.

Die nächsten drei Beiträge zum Genitourinären Syndrom der Menopause, zur Sexualität älterer Menschen und zur depressiven Verstimmung in der menopausalen Übergangszeit [2–4] haben zwei wesentliche Punkte gemeinsam:

1. Alle drei Aspekte sind für eine gute Lebensqualität der älteren Frau resp. des Paares entscheidend.
2. Alle drei werden oft unterbewertet oder von der Patientin in der Sprechstunde übergangen, da sie auch heute noch tabuisiert sein können. Sexuelles Wissen und persönliche Moralvorstellungen sind nicht nur bei Migrantinnen oft den Vorstellungen des 19. näher als denjenigen des 21. Jahrhunderts. Eine psychische Erkrankung kann im Gegensatz zu somatischen Leiden vor allem in konservativen und in bildungsferneren Gruppen heute noch als unehrenhaft empfunden werden.

Der Anstoss zum Besprechen von Themen der vaginalen Gesundheit oder der Sexualität und von psychischen Leiden muss somit oft vom Arzt oder der Ärztin ausgehen. Die meisten Frauen gehen dankbar auf ein Gesprächsangebot ein. Wenn die Patientin zu Beginn der Konsultation abwehrt, sollte nach der klinischen Untersuchung oder am Ende des Gesprächs nochmals nachgefragt werden, besonders wenn somatische Hinweise wie Anzeichen einer vaginalen Atrophie vorliegen. Oft ist es auch schwer zu vermitteln, dass zum Beispiel bei einer Vaginalatrophie eine kurzfristige «Kur» nicht ausreicht, sondern dass eine Behandlung solange wie nötig und oft lebenslanglich durchgeführt werden soll [2]. Die sexualmedizinische Betreuung soll sich an den individuell unterschiedlichen alters- und krankheitsbedingten Faktoren ausrichten: Heute sollte das Ziel sein, eine neue andere Sexualität zu finden [3]. Einen Hinweis dafür, dass dies leider noch nicht bei allen betroffenen Paaren angekommen ist, gibt allerdings die Tatsache, dass in der Schweiz 87% der im Jahr 2020 illegal eingeführten Medikamente Erektionsförderer sind (Mitteilung Swissmedic vom 4. März 2021). Die nächstfolgende Gruppe ist mit 5% Beruhigungs- und Schlafmittel. Dies zeigt aber auch, dass viele Betroffene vermutlich aus Scham den anonymen Weg übers Internet dem ärztlichen Gespräch mit dem Hausarzt, mit dem Urologen oder mit dem Gynäkologen der Partnerin vorziehen.

Seit rund 90 Jahren ist es gesichert, dass die lebenslangliche Prävalenz von depressiven Störungen bei Frauen doppelt so hoch ist wie beim Manne und im Mittel 18–21% erreicht [4]. Die menopausale Übergangszeit ist ein «Fenster mit erhöhter (psychischer) Verletzlichkeit».

Der Östradiolabfall im Klimakterium wurde als unabhängiger Risikofaktor für die Auslösung einer depressiven Störung anerkannt. Dieses «Window of increased Vulnerability» ist aber gleichzeitig ein «Window of Opportunity» für den Einsatz von Östradiol. Bei peri- und früh postmenopausalen Frauen gelten Östrogene als Therapie der Wahl für depressive Störungen, vor allem beim gleichzeitigen Vorliegen vasomotorischer Symptome. Nutzen und Risiken von Östradiol müssen auch immer gegen das Suchtpotential von Tranquillizern abgewogen werden. Allerdings verbessern Östrogene Depressionen in der späten Postmenopause nicht mehr. Hier bleiben SSRI/SNRI und Antidepressiva das Mittel der ersten Wahl. Jede pharmakologische Behandlung, ob Östradiol oder Psychopharmaka, muss immer in ein globales therapeutisches Konzept inklusive Psychotherapie eingebettet werden.

Die nächsten beiden Artikel sind zwei somatischen Problemen der klimakterischen Frau gewidmet: Osteoporose [5] und Endometriose [6]. Über Osteoporose glauben wir oft bereits alles zu wissen, obwohl uns das Prinzip der Sequenztherapie noch nicht genügend vertraut ist. Die Gynäkologen sind die «Gate keeper» aller Frauen mit Osteoporose, da sie die Patientin beim Beginn klimakterischen Symptome sehen, die auf einen möglichen beschleunigten Knochenverlust hinweisen können. Zusammen mit den Hausärzten sind sie verantwortlich für die Planung der optimalen Therapie mit verschiedenen Sequenzen, von denen eine die Menopausale Hormontherapie (MHT) sein kann. Frakturprävention ist ein langfristiges Ziel, bei dem eine regelmässige Betreuung der Patientin und eine dauerhafte Behandlung entscheidend sind.

Während bei der Osteoporose keine Zweifel über ihre Bedeutung in der Postmenopause bestehen, ist dies bei der Endometriose anders. Oft wird fälschlicherweise davon ausgegangen, dass die Endometriose nur eine Erkrankung der reproduktiven Phase ist. Endometrioseläsionen können in der Menopause durch eine MHT reaktiviert werden und erneut zu Beschwerden führen. Wie in der Perimenopause vorzugehen ist, und wie danach das heikle Gleichgewicht zwischen der für die Endometriose günstigen Hypoöstrogenermie und der zur Behandlung von Wallungen und Vaginalatrophie nötigen Östrogengabe gefunden werden kann, zeigt der Beitrag «Endometriose und Klimakterisches Syndrom: wie vorgehen?» [6].

Die anschliessende drei Beiträgen versuchen, drei Kernfragen zur Menopausalen Hormontherapie (MHT) zu beantworten: «Welches Gestagen für welche Frau?» [7], «MHT: wie und wie lange bei älteren gesunden Frauen?» [8] und «MHT: wer profitiert? Wer nicht?» [9]. Seit der WHI-Studie, dem grössten je durchgeführten RCT zur MHT, ist klar geworden, wozu die Wahl eines ungünstigen Gestagens wie im WHI-Trial des Medroxy-Progesteron-Azetats (MPA) führen kann. Die Wahl des Gestagens entscheidet über mehrere Langzeitnebenwirkungen, insbesondere beim metabolischen Syndrom, am vaskulären Gefässsystem und an der Brust. Ein Gestagen soll nicht primär nach seiner protektiven Wirkung auf das Endometrium ausgewählt werden (seinem einzigen Zweck nach der

Menopause in Kombination mit einem Östrogen), sondern nach seinem metabolischen Langzeitpotential. Progesteron hat zwar die geringste endometriale Effektivität, wird jedoch in mikronisierter Form zunehmend wegen seiner vaskulären und metabolischen Neutralität und seinem möglicherweise geringeren Brustkrebsrisiko ausgewählt und als günstige Kombination zusammen mit transdermalem Estradiol eingesetzt. Dem Progesteron weitgehend vergleichbar ist Dydrogesteron. Dydrogesteron ist ein Ret-roisomer des Progesterons, besitzt aber eine stärkere endometriale Wirkung. In der Postmenopause können jedoch gezielt auch andere Gestagene eingesetzt werden, um ihre androgenen, anti-androgenen und anti-mineralokortikoiden «Partialwirkungen» zu nutzen [7]. Aus der Sicht des Schreibenden sollte allerdings MPA nicht mehr eingesetzt werden.

Wie lange eine MHT bei gesunden älteren Frauen verabreicht werden soll und darf, kann heute nicht allgemeingültig definiert werden, da die Datenlage dünn ist [8]. Gerade in der WHI-Studie waren vasomotorische Beschwerden als Hauptindikation bei vielen Frauen im Prinzip ein Ausschlussgrund für die Teilnahme. Die Bedeutung vasomotorischer Symptome (VMS) wird gerade bei der älteren Frau meist unterschätzt [10], obwohl etwa 25 % aller Frauen mit 65 Jahren noch an VMS leiden, und VMS bis zum Alter von 80 bis 90 Jahren andauern können. VMS können auch die Lebensqualität älterer Frauen beeinträchtigen. In einer Gruppe 85-jähriger Frauen gaben 16 % noch Wallungen während des Tages und/oder nachts an, 6,5 % benutzten regelmässig eine MHT. Der Beitrag «Menopausale Hormontherapie: Wie und wie lange für gesunde Frauen über 65?» rät zu einem pragmatischen Vorgehen mit sorgfältigem individuellem Abwiegen von Nutzen und Risiken und jährlicher Re-Evaluation der Indikationen unter Berücksichtigung allfälliger neuer Kontraindikationen gemeinsam mit der Patientin. Frauen über 65 Jahre sollten bevorzugt eine transdermale MHT erhalten, die mit keiner beziehungsweise nur einer sehr geringen Zunahme des VTE- und Schlaganfallrisikos verbunden ist. Eine apodiktische Begrenzung der Dauer der MHT ist nicht sinnvoll.

Die Schlüsselfrage bleibt somit: «wer profitiert von einer MHT? Wer nicht?» [9]. Dem allgemeinen Gesundheitszustand kommt dabei eine entscheidende Rolle für die individuelle Beurteilung von Nutzen und Risiken einer MHT zu. Viele gesundheitlichen Probleme sind durch den Lebensstil verursacht und wären somit prinzipiell durch eine gesunde Lebensführung und eine günstige Veränderung des allgemeinen Gesundheitsbewusstseins zu vermeiden. Die leider weiter zunehmende Volkskrankheit Übergewicht und Adipositas führt zu Insulinresistenz (IR), Diabetes mellitus Typ II (DM II), Fettstoffwechselstörungen und arterieller Hypertonie. Jeder zweite Erwachsene in Deutschland ist übergewichtig (BMI 25–30), jeder fünfte ist adipös (BMI > 30) [11]. In der Schweiz hat sich das Vorkommen von Adipositas im Zeitraum von 1992 bis 2017 von 5 % auf 11 % verdoppelt [12]. Bei 45–54-jährigen Frauen sind 12,1 % adipös und 24,0 % übergewichtig, bei

Männern 14,4 % respektive 42,9 %. Dabei spielen die sozialen Faktoren eine Rolle: Frauen mit niedrigem Bildungsniveau haben im Vergleich zu Frauen mit Tertiärbildung ein 3,5-mal höheres Risiko, adipös und ein 1,9-mal höheres Risiko, übergewichtig zu werden. Das Bundesamt für Statistik (CH) hat auch die Folgen von Adipositas für nicht-übertragbare Krankheiten analysiert. Personen mit starkem Übergewicht weisen gegenüber Normalgewichtigen häufiger Bluthochdruck (39 % gegenüber 10 %), einen zu hohen Cholesterinspiegel (22 % gegenüber 9 %) und Diabetes (12 % gegenüber 2 %) auf. Sie leiden zudem auch häufiger unter Arthrose oder Arthritis (25 % gegenüber 11 %), chronischer Bronchitis (7 % gegenüber 2 %) und Depressionen (12 % gegenüber 8 %) [12]. Dadurch kann eine zusätzliche medikamentöse Therapie erforderlich werden, was wiederum Auswirkungen auf die Indikation und die Durchführung einer MHT hat [9]. Adipositas selbst ist ein Risikofaktor für eine MHT. Die Berücksichtigung von vorbestehenden internistischen Krankheiten für die Indikation und die Durchführung einer MHT wird in einer Kurzreview zusammengefasst [13].

Der abschliessende Beitrag [14] fasst die heutige Evidenz zu Alternativen zur MHT in der Behandlung klimakterischer Beschwerden zusammen. Bei einigen Frauen besteht eine Kontraindikation gegen eine MHT, andere möchten wegen klimakterischer Beschwerden keine Hormonpräparate einnehmen oder sind durch die Berichte zur MHT in den Medien verunsichert. Für die populären Phytopharmaka ist die Datenlage meist ungenügend, insbesondere fehlen Randomized Controlled Trials (RCTs). Die besten Daten gibt es für Isoflavone und Extrakte aus *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze), die beide im Vergleich zu Placebo signifikant Hitzewallungen reduzieren. Dagegen ist die Datenlage für die meisten pharmakologischen Substanzen ausreichend. Insbesondere Paroxetin, Venlafaxin, Gabapentin und Clonidin reduzieren vasomotorischer Symptome bei menopausalen Frauen gut. Studien zur Akupunktur umfassen auch RCTs [15] und zeigen teils vielversprechende Ergebnisse. Bei anderen komplementärmedizinischen Ansätzen wie Yoga, Sport, Hypnose und kognitiver Verhaltenstherapie ist die Studienlage knapp. Oft wurden keine placebokontrollierten Studien durchgeführt.

Die Grundfrage bleibt, wie der älteren Frau mit oder ohne MHT eine für sie optimale Lebensqualität bei möglichst guter allgemeiner Gesundheit garantiert werden kann. Dazu gibt es kein Rezept, das allen übergestülpt werden kann. Für den Erfolg zählt nur das genaue Eingehen auf jede einzelne Patientin sowie deren mitgebrachte Krankheiten, Schwächen und Risikofaktoren sowie das Festlegen des im Einzelfall besten Vorgehens zusammen mit der betroffenen Frau.

Literatur

1. Imthurn B. Kinderwunsch in der menopausalen Übergangszeit. *Therapeutische Umschau*. 2021;77:407–411.
2. Bitzer J. Sexualität beim älteren Paar – was hat sich seit 1970 geändert? *Therapeutische Umschau*. 2021;77:421–425.
3. Stute P. Moderne Behandlung des Genitourinären Syndroms der Menopause (GSM). *Therapeutische Umschau*. 2021;77:413–420.
4. Birkhäuser M. Depressionen und Angstzustände im Klimakterium. *Therapeutische Umschau*. 2021;77:427–434.
5. Thomasius F, Hadji P. Update zur Frakturprävention nach der Menopause. *Therapeutische Umschau*. 2021;77:435–439.
6. Weber M-L, Germeyer A. Endometriose und Klimakterisches Syndrom: Ein Update. *Therapeutische Umschau*. 2021;77:441–446.
7. Mueck AO. Klinische Beurteilung der Gestagene in der Menopausalen Hormontherapie (MHT). *Therapeutische Umschau*. 2021;77:447–455.
8. Wiegatz I. Menopausale Hormontherapie: Wie und wie lange für gesunde Frauen über 65? *Therapeutische Umschau*. 2021;77:457–464.
9. Neulen J. MHT: Wer profitiert? Wer profitiert nicht? *Therapeutische Umschau*. 2021;77:465–471.
10. Birkhäuser M (für den Zürcher Gesprächskreis). Die ältere Patientin mit Wallungen: Ist eine menopausale Hormontherapie erlaubt? *Gynäkologische Endokrinologie*. 2018;16:94–102.
11. Gesundheitsbericht des Bundes (BRD), Kapitel 3.9.2 Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen [Gesundheit in Deutschland, 2015], verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=20855193&p_uid=gast&p_sprache=D&p_knoten=FID&p_suchstring=25541#fid24397
12. Bundesamt für Statistik (Schweiz), Hrsg. Gesundheit – Taschenstatistik 2020. Neuchâtel: BFS; 2021.
13. Birkhäuser M. Kurzreview: Internistische Erkrankungen und Menopausale Hormontherapie. *Therapeutische Umschau*. 2021;77:483–485.
14. Böttcher B, Wildt L. «Hard facts» bei der nicht-hormonalen Therapie des klimakterischen Syndroms. *Therapeutische Umschau*. 2021;77:473–481.
15. Nedeljkovic M, Tian L, Ji P, Déglon-Fischer A, Stute P, Ocon E, et al. Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial. *Menopause*. 2014;21:15–24.

Prof. em. Martin Birkhäuser

Gartenstrasse 67

4052 Basel

martin.birkhaeuser@bluewin.ch