

# URSACHEN, DIAGNOSTIK UND THERAPIE- OPTIONEN VON VASOMOTORISCHEN SYMPTOMEN BEI FRAUEN IN DEN WECHSEL- JAHREN

Prof. Dr. med. Thomas Römer

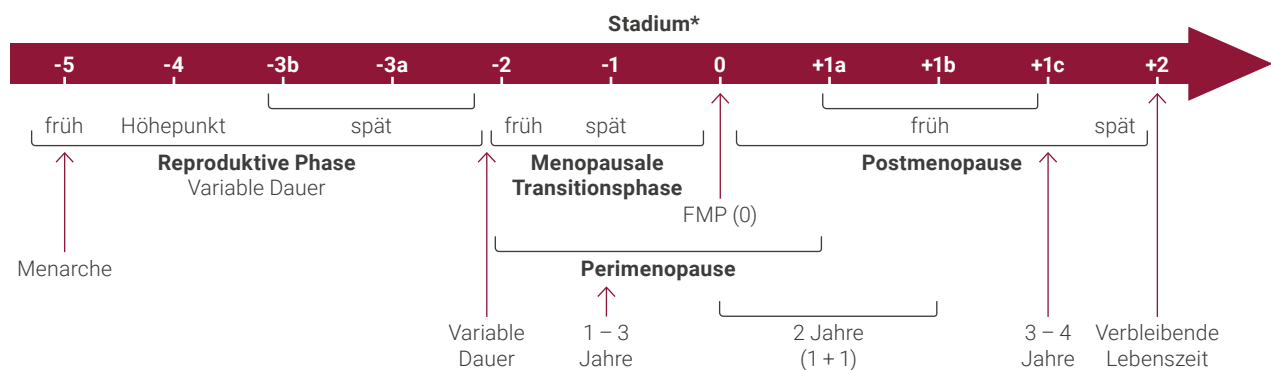
Evang. Klinikum Köln-Weyertal

VNR: 2760909013609160017 | Gültigkeit: 05.06.2024 – 05.06.2025

## 1 EINLEITUNG

Die Wechseljahre oder das Klimakterium bezeichnen den durch hormonelle Umstellung bedingten, zeitlichen Übergang des weiblichen Körpers vom Ende der fruchtbaren Phase in den postmenopausalen Lebensabschnitt. Als Perimenopause wird dabei der ein bis drei Jahre anhaltende Zeitraum bezeichnet, der mit der frühen menopausalen Transitionsphase beginnt und sich bis zum Ende des ersten postmenopausalen Jahres erstreckt. Der Begriff der Menopause definiert dabei den Zeitpunkt der letzten spontanen Menstruationsblutung (Abbildung 1) [Davis et al. 2015]. Die natürliche Menopause wird durch die Abnahme der

Follikelreserve in den Eierstöcken verursacht. Sie kann jedoch auch infolge einer Ovariektomie oder einer Ovarialinsuffizienz nach erfolgter Strahlen- oder Chemotherapie eintreten [Davis et al. 2015]. In Europa liegt das Alter von Frauen bei Eintritt der Menopause bei durchschnittlich 50,5 Jahren [Schoenaker et al. 2014]. Die sich anschließende Postmenopause erstreckt sich über einen Zeitraum von drei bis sechs Jahren mit einer frühen postmenopausalen Phase von ca. zwei Jahren. Die späte Postmenopause erstreckt sich über die verbleibende Lebenszeit (Abbildung 1) [Davis et al. 2015, Harlow et al. 2012].



**Abbildung 1:** Die Phasen des weiblichen reproduktiven Alterungsprozesses; definiert durch den *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)*; modifiziert nach [Davis et al. 2015].

\*STRAW+10-System zur Einstufung der reproduktiven Alterung bei Frauen. FMP: finale/letzte Menstruations-Periode

Vor allem die Perimenopause ist von starken Hormon- und Zyklusschwankungen geprägt [Davis et al. 2015, Su und Freeman 2009]. Diese sind auf die neuroendokrinen Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zurückzuführen, die den menstruellen Zyklus durch ein komplexes Ineinandergreifen von Hypothalamus, Hypophyse und der Ovarien reguliert. Während der reproduktiven Lebensphase einer Frau bewirkt die Freisetzung des GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) die Synthese und Sekretion von FSH (follikelstimulierendem Hormon) und LH (luteinisierendem Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen. FSH stimuliert die Synthese von Östradiol und Inhibin B in den Ovarien. Diese üben einen negativen Rückkopplungseffekt auf die Hypophyse und den Hypothalamus aus, wodurch die Synthese und Sekretion von GnRH, LH und FSH reguliert werden. Durch Einhaltung des komplexen Gleichgewichts der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse kommt es zu einem ungehinderten Ablauf des menstruellen Zyklus. In den Wechseljahren gerät die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse aus dem Gleichgewicht. Die Abnahme der Follikelreserve führt zu einer reduzierten Produktion von Östradiol und Inhibin B und folglich zu einem Ausbleiben des Eisprungs und der Menstruation. Der Verlust des negativen Rückkopplungseffekts resultiert in einer vermehrten Produktion und Sekretion von GnRH, FSH und LH [Davis et al. 2015]. So kommt es im Verlauf der frühen und späten menopausalen Transitionsphase u. a. zu erhöhten FSH-Werten, während die Inhibin-B-Werte bis zur Nachweisgrenze absinken können. Die Östradiol-Werte liegen in der frühen menopausalen Transitionsphase noch im Normbereich, sinken im weiteren Verlauf jedoch ebenfalls ab. Die anschließende Postmenopause ist durch einen dauerhaften Östradiolmangel und erhöhte FSH-Werte ge-

kennzeichnet, während Inhibin B nicht mehr nachweisbar ist [Su und Freeman 2009]. Insbesondere der Östrogenmangel führt bei den betroffenen Frauen häufig zu Symptomen, die während der Perimenopause am ausgeprägtesten in Erscheinung treten und postmenopausal anhalten können [Davis et al. 2015]. Vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen oder vermehrtes Schwitzen, in manchen Fällen gefolgt von Schüttelfrost, gehören zu den prominentesten klimakterischen Beschwerden [Monteleone et al. 2018]. Viele betroffene Frauen leiden außerdem unter Schlafstörungen bzw. Schlaflosigkeit und nicht selten unter Angstzuständen, Depressionen, Migräne und Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit [Monteleone et al. 2018]. Dabei stehen die zuletzt genannten Beschwerden nicht zwingend in einem direkten Zusammenhang mit den Wechseljahren, sondern können auch als indirekte Folge belastender klimakterischer Symptome auftreten und sich gegenseitig begünstigen. Folglich ist der Übergang in den postmenopausalen Lebensabschnitt häufig mit einer zum Teil starken Einschränkung der Lebensqualität verbunden. So zeigten Ergebnisse einer Studie, dass Frauen, welche unter Wechseljahrbeschwerden litten, signifikant niedrigere *Health-Related-Quality-of-Life* (HRQoL)-Werte aufwiesen, eine höhere Beeinträchtigung bei der Arbeit erfuhren und eine höhere Inanspruchnahme des Gesundheitswesens benötigten als Frauen, die die Wechseljahre ohne Beschwerden durchlebten [Whiteley et al. 2013a].

Diese zertifizierte Fortbildung soll einen Überblick über die Entstehung, Diagnostik und Therapie vasomotorischer Symptome bieten, welche die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen maßgeblich beeinflussen.

## 2 VASOMOTORISCHE SYMPTOME

### 2.1 CHARAKTERISTIKA DER VASOMOTORISCHEN SYMPTOME

Mit einer Prävalenz von 50 – 82 % gehören vasomotorische Symptome zu den primären Wechseljahresbeschwerden [ACOG 2014, Avis et al. 2018]. Die geschätzte Häufigkeit des Auftretens variiert dabei in den unterschiedlichen Phasen des Klimakteriums. So leiden Frauen in der späten reproduktiven Phase seltener unter vasomotorischen Symptomen, während die geschätzte relative Häufigkeit in der späten menopausalen Transitionsphase und der Postmenopause deutlich zunimmt (Tabelle 1) [Avis et al. 2018]. Diese Verteilung spiegelt den Zusammenhang auftretender vasomotorischer Symptome mit den unregelmäßiger werdenden Östrogenspiegeln wider. Während sich die reproduktive Phase durch zyklische und vorhersehbare

Östrogen-Konzentrationen auszeichnet, werden diese in der Perimenopause azyklisch, was ein vermehrtes Auftreten meist vorübergehender vasomotorischer Symptome mit sich bringen kann. In der Literatur wird diskutiert, ob weitere Symptome, wie Schlafstörungen, verminderte Konzentrationsfähigkeit und Verstimmungen (Niedergeschlagenheit), in der Perimenopause auf die starken hormonellen Schwankungen (u. a. periodisch hohe und niedrige Östrogenspiegel) zurückzuführen sind. In der anschließenden postmenopausalen Phase können sich die vasomotorischen Symptome entsprechend des niedrigen Östrogenspiegels intensiveren und länger persistieren [Deecher und Dorries 2007]. Nach Ergebnissen der SWAN-Studie (*The Study of Women’s Health Across the Nation*) leiden Frauen insgesamt 7,4 Jahre (Median) ihres Lebens an vasomotorischen Symptomen [Avis et al. 2015].

**Tabelle 1:** Häufigkeit vasomotorischer Symptome in den unterschiedlichen Stadien des Klimakteriums; modifiziert nach [Avis et al. 2018, Harlow et al. 2012, Woods und Mitchell 2005]. STRAW: *Stages of Reproductive Aging Workshop*

Einteilung des Klimakteriums in verschiedene Phasen nach dem STRAW+10-Stufensystem	Geschätzte relative Häufigkeit vasomotorischer Beschwerden
Spätes reproduktives Stadium: mögliche subtile Veränderungen der Länge des Menstruationszyklus oder des Menstruationsflusses	6 – 13 %
Frühe menopausale Transitionsphase: Veränderung der Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus	4 – 46 %
Späte menopausale Transitionsphase: Ausbleiben von Menstruationsblutungen	33 – 63 %
Postmenopause: > 1 Jahr ohne Menstruationsblutung	41 – 79 %

Bei einer Hitzewallung kommt es zu einer starken Wahrnehmung von Wärme im oberen Teil des Körpers, welche vor allem im Gesicht, am Hals und im Brustbereich spürbar ist. Die Episoden können sowohl am Tag als auch in der Nacht auftreten, dauern typischerweise ein bis fünf Minuten und können von Schweißausbrüchen, Erröten, Schüttelfrost sowie von Angstzuständen begleitet werden [ACOG 2014, Freedman 2001, Kronenberg 2010]. Darüber hinaus kann es in Verbindung mit den Hitzeepisoden auch zu einem Druckgefühl im Kopf und im Brustkorb, Übelkeit oder einer Veränderung der Herzfrequenz und der Atmung kommen [Deecher und Dorries 2007]. Die Frequenz des Auftretens vasomotorischer Beschwerden und ihre Intensität sind sehr variabel. Bei einigen Frauen kommt es stündlich oder täglich zu Hitzewallungen, während andere diese nur gelegentlich wahrnehmen [Kronenberg 2010]. Im Rahmen einer Studie wurden 4.402 US-amerikanische 40- bis 65-jährige Frauen zur Häufigkeit und dem Schweregrad ihrer vasomotorischen Symptome pro Tag befragt. Demnach waren bei Frauen mit täglich auftretenden vasomotorischen Beschwerden im Durchschnitt 2,5 leichte, 2,5 mittelschwere, 2,5 schwere und 1,4 sehr schwere Hitzewallungen zu verzeichnen. Insgesamt berichteten 9 % der Frauen in der Perimenopause und 7 % der Frauen in der Postmenopause über sieben und mehr mittelschwere bis schwere vasomotorische Symptome innerhalb eines gewöhnlichen Tages. Frauen, die über nächtliche Schweißausbrüche berichteten, gaben an, durchschnittlich 2,4 mittelschwere, 3,2 schwere und 2,7 sehr schwere Nachtschweiß-Episoden in einer gewöhnlichen Nacht durchzumachen [Williams et al. 2008].

## 2.2 RISIKOFAKTOREN UND EINFLUSS VASOMOTORISCHER SYMPTOME AUF DIE LEBENSQUALITÄT

Adipositas gilt als Hauptrisikofaktor für vasomotorische Symptome. Im Rahmen der SWAN-Studie konnte dies bestätigt werden. Frauen, welche nie oder selten über vasomotorische Symptome berichteten, wiesen einen durchschnittlichen BMI (Body-Mass-Index) von 28 kg/m<sup>2</sup> auf, während der durchschnittliche BMI bei Frauen, die an mindestens sechs Tagen innerhalb eines Zeit-

raums von zwei Wochen unter Beschwerden litten, im adipösen Bereich, bei 31 kg/m<sup>2</sup>, lag [Gold et al. 2006]. Als weiterer Risikofaktor für vasomotorische Symptome ist Nikotinkonsum zu nennen. So berichteten Raucherinnen im Laufe der sechsjährigen Beobachtungszeit mit 60 % höherer Wahrscheinlichkeit über vasomotorische Symptome als Nichtraucherinnen [Gold et al. 2006, Thurston und Joffe 2011]. Auch psychologische Faktoren, wie bestehende Ängstlichkeit, depressive Symptome sowie wahrgenommener Stress, werden mit dem Auftreten vasomotorischer Beschwerden in Verbindung gebracht. So zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der genannten Faktoren zu Studienbeginn und der höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens vasomotorischer Symptome in den folgenden sechs Jahren [Gold et al. 2006, Thurston und Joffe 2011].

Die genauen Mechanismen, wie die genannten Risikofaktoren auf die Entstehung vasomotorischer Symptome Einfluss nehmen, sind noch nicht geklärt und Gegenstand der Forschung.

Vasomotorische Symptome können das alltägliche Leben maßgeblich belasten und werden aufgrund des zufälligen Auftretens als besonders unangenehm empfunden [Nappi et al. 2021]. Darüber hinaus beeinträchtigen mögliche Begleiterscheinungen, wie Schlafstörungen, eine negative Gemütslage und eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität der Frauen um ein Weiteres [Thurston und Joffe 2011]. Der Schweregrad der vasomotorischen Symptome hat dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Schlafqualität. Dies zeigten Ergebnisse einer Studie, in der 619 Frauen in der Peri- oder Postmenopause zum Schweregrad vorliegender vasomotorischer Symptome und zur Schlafqualität befragt wurden. Ein höherer Schweregrad ging demnach u. a. mit vermehrten Schlafstörungen, einer verschlechterten Schlafqualität sowie einer Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten einher [DePree et al. 2023]. Passend dazu zeigten Ergebnisse einer retrospektiven Studie, in der Daten von Frauen in der Postmenopause analysiert wurden, dass sich schwergradige vasomotorische Symptome negativ auf den Gesundheitsstatus der Frauen und die Produktivität bei der Arbeit auswirken [Whiteley et al. 2013b].

### 3 ENTSTEHUNG VASOMOTORISCHER SYMPTOME

Vasomotorische Symptome gehören zu den am besten untersuchten Symptomen während der Wechseljahre [Santoro et al. 2015]. Dennoch ist über den genauen Mechanismus der Entstehung noch wenig bekannt [Rance et al. 2013]. Es wird vermutet, dass multiple Faktoren zu ihrer Entwicklung beitragen [Krause und Nakajima 2015]. Demnach scheint die Störung der Thermoregulation in einer Unterbrechung oder Fehlkommunikation in der Signalverarbeitung und Informationsverarbeitung zwischen der Körperkern-temperatur, dem Gehirn und den peripheren Blutgefäßen begründet zu sein [Deecher und Dorries 2007]. Die rapide Umstellung des Hormonhaushalts in den Wechseljahren, insbesondere die Konzentrationsveränderungen unterschiedlicher Östrogenarten, scheint bei der fehlerhaften Regulierung der Körpertemperatur eine entscheidende Rolle zu spielen [Krause und Nakajima 2015, Modi und Dhillon 2019]. Zur Pathophysiologie vasomotorischer Symptome bestehen mehrere Hypothesen, welche Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung sind [Deecher und Dorries 2007]. So wird angenommen, dass es ab der Perimenopause im weiblichen Körper zu einer Verengung der thermoneutralen Zone kommt bzw. deren Schwellenwerte falsch kommuniziert werden. Unter der thermoneutralen Zone wird dabei der homöostatische Bereich der Körpertemperatur verstanden. Erreicht die Temperatur den oberen Schwellenwert der thermoneutralen Zone, kommt es zu Wärmeableitungsreaktionen, wie Transpiration. Wird der untere Schwellenwert überschritten, so reagiert der Körper mit Frösteln, um mit der Körpertemperatur wieder in die thermoneutrale Zone zu gelangen. Die Verengung der thermoneutralen Zone führt dazu, dass die obere und die untere Schwelle schneller überschritten werden, wodurch betroffene Frauen rascher schwitzen bzw. frösteln [Deecher und Dorries 2007, Krause und Nakajima 2015].

Eine zweite Hypothese zur Ursache vasomotorischer Symptome steht im Zusammenhang mit dem Verlust der Reaktionsfähigkeit des peripheren Gefäßsystems. Für die normale Thermoregulation ist die Reaktion auf thermische Reize in der Hautzirkulation essenziell und

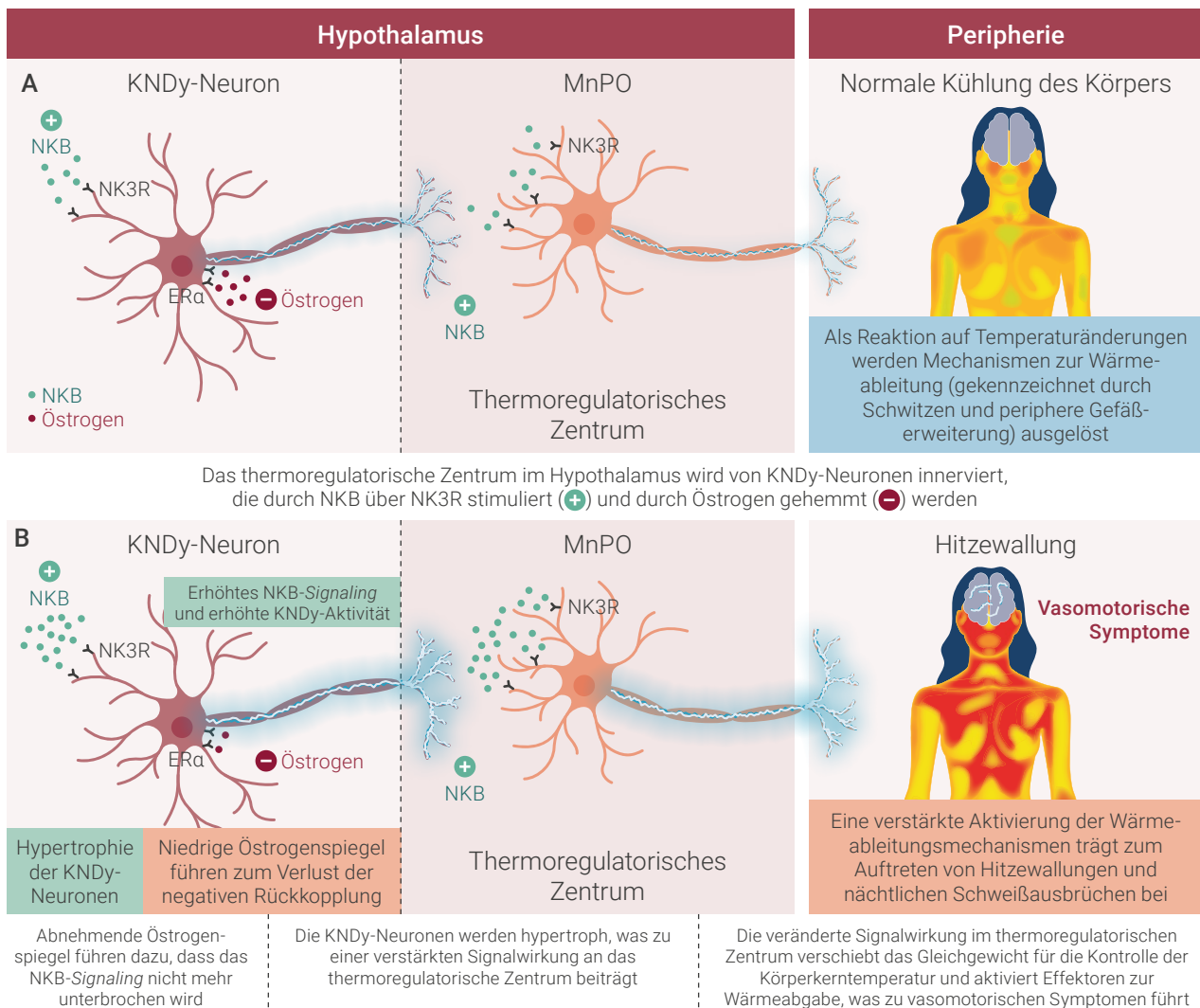
beinhaltet eine Rückkopplungsschleife zum und vom Gefäßsystem, um auf Veränderungen der inneren Körpertemperatur zu reagieren. Demnach könnte es sein, dass sich Störungen der thermoregulatorischen Kontrolle der Hautdurchblutung negativ auf die Thermoregulation auswirken [Deecher und Dorries 2007]. Eine weitere Hypothese beschäftigt sich mit Wechseljahrs-assoziierten neurochemischen Ungleichgewichten im Gehirn und den hormonellen Schwankungen, die zur Entstehung thermoregulatorischer Störungen beitragen können [Deecher und Dorries 2007].

Demnach scheinen Neurotransmitter wie Noradrenalin an der Regulierung der thermoneutralen Zone beteiligt zu sein. Sinkende Östrogenspiegel führen zu steigenden Noradrenalin-konzentrationen, was eine Zunahme der Serotoninrezeptoren im Hypothalamus zur Folge hat und eine sinkende Konzentration des zirkulierenden Serotonins im Gehirn bewirkt. Es wird vermutet, dass dies zu einer Verengung der thermoneutralen Zone führt [Krause und Nakajima 2015].

Im Hypothalamus werden direkte Wärmereize, Nervenreize und endokrine Signale durch mehrere Neuronenpopulationen koordiniert und aktivieren somit Mechanismen zur Wärmeerhaltung und -abgabe. Kisspeptin/Neurokinin-B/Dynorphin-(KNDy)-Neuronen, welche mitunter im *Nucleus arcuatus* des Hypothalamus (ARC) angesiedelt sind, wird ebenfalls eine zentrale Rolle in der Wärmeregulation zugeschrieben. Sie projizieren in das thermoregulatorische Zentrum des *Nucleus preopticus medianus* (MnPO), wodurch nachgeschaltete Nervenafferenzen des autonomen Nervensystems aktiviert werden und das thermische Gleichgewicht stabil bleibt. Darüber hinaus sind sie an der Regulation des hypothalamischen GnRH beteiligt. Es kommt infolge von Wärmereizen zu physiologischen Wärmeableitungsreaktionen, wie peripheren Gefäßerweiterungen und Transpiration (Abbildung 2A). KNDy-Neuronen werden durch die Bindung des Proteins Neurokinin B (NKB) an den Neurokinin-3-Rezeptor (NK3R) stimuliert und durch Östradiol gehemmt. Die fehlende Hemmung der KNDy-Neuronen bei einem

Abfall des Östradiolspiegels führt dabei zu einer vermehrten neuronalen Aktivität, wodurch es zu einer Verstärkung der Wärmeableitungsreaktionen, wie peripheren Gefäßerweiterungen, und somit zu Hitzewallungen und Nachtschweißepisoden kommt (Abbildung 2B) [Anderson und Millar 2022, Depypere et al. 2021, González-García und López 2023, Mittelman-Smith et al. 2012, Uenoyama et al. 2021]. Der Abfall des Östrogenspiegels führt darüber hinaus zu einer Hypertrophie des KNDy-Signalsystems. In Tiermodellen konnte in diesem Zusammenhang infolge einer Ovariectomie eine erhöhte NKB- und Kisspeptin-Genexpression nachgewiesen werden. Eine daran an-

schließende Östrogensubstitution bewirkte die Wiederherstellung normaler NKB- und Kisspeptin-Genexpressionslevel. Dementsprechend wurde bei Frauen in der Postmenopause in einer Neuronenpopulation des Hypothalamus, welche Östrogenrezeptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), NKB, Substanz P (SP) und KISS-1-(Kisspeptin-1-)mRNA exprimieren, eine hypertrophe Morphologie festgestellt. Die damit einhergehende mögliche Veränderung der Genexpression deutet darauf hin, dass die stimulierende Wirkung von Kisspeptin und NKB bei Frauen in den Wechseljahren durch die Hypertrophie des KNDy-Signalsystems zusätzlich verstärkt wird [Koyasombat et al. 2024].



**Abbildung 2:** Die normale Thermoregulation des Körpers auf neuronaler Ebene (A) und der mögliche Einfluss eines fallenden Östrogenspiegels auf die Entstehung von Hitzewallungen während der Wechseljahre (B); modifiziert nach [Depypere et al. 2021]. KNDy-Neuron: Kisspeptin/Neurokinin-B/Dynorphin-Neuron; MnPO: *Nucleus praeopticus medianus*; NK3R: Neurokinin-3-Rezeptor; NKB: Neurokinin B; ER $\alpha$ : Östrogenrezeptor  $\alpha$

## 4 DIE DIAGNOSE DER PERI- UND POSTMENOPAUSE

Die Diagnose der Peri- bzw. Postmenopause erfolgt nach den Leitlinienempfehlungen der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [AWMF 2020] in Anlehnung an die *Guideline* des NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [NCC-WCH 2015]. Demnach soll die Diagnose bei gesunden Frauen ab einem Alter von 45 Jahren anhand klinischer Parameter im Rahmen eines ausführlichen Anamnesegesprächs erfolgen. Dazu gehört das Erfassen typischer Wechseljahrbeschwerden, wie vasomotorischer Symptome, Schlafstörungen oder vaginaler Trockenheit, und die Dokumentation von Zyklusveränderungen. Unregelmäßige Blutungen, die verkürzt oder verlängert sein können, sowie Zwischenblutungen und ggf. das Vorliegen von vasomotorischen Symptomen weisen darauf hin, dass sich die Frau in der Perimenopause befindet. Besteht bereits mindestens ein Jahr keine Blutung mehr, so kann davon ausgegangen werden,

dass die Postmenopause eingetreten ist. Dabei sollten andere Gründe für das Vorliegen einer Amenorrhoe, wie hormonelle Verhütung oder eine durchgeführte Endometriumresektion, zuvor ausgeschlossen werden. Hormonelle Tests, die antrale Follikelzählung zur ovariellen Reserve sowie die Bestimmung des Ovarvolumens werden aufgrund der unsicheren Evidenz für die routinemäßige Diagnosestellung der Peri- und Postmenopause bei Frauen  $\geq 45$  Jahren nicht empfohlen. Die Untersuchung des FSH sollte nur bei Frauen im Alter von 40 bis 45 Jahren mit klimakterischen Beschwerden und/oder Veränderungen des Zyklus bzw. bei Frauen unter 40 Jahren mit Hinweis auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz in Betracht gezogen werden. Dabei sollte beachtet werden, dass sich die FSH-Bestimmung nicht für Frauen eignet, welche Östrogen- oder Gestagenpräparate einnehmen oder Gestagene in ovulationshemmenden Dosierungen zur Empfängnisverhütung nutzen.

## 5 BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN VASOMOTORISCHER BESCHWERDEN

### 5.1 HORMONERSATZTHERAPIEN (HRT)

Mithilfe von Hormonersatztherapien (HRT) können menopausale Veränderungen des Hormonhaushalts ausgeglichen und somit eine Linderung klimakterischer, insbesondere vasomotorischer, Beschwerden bewirkt werden [Kiesel et al. 2015]. Die klassische HRT basiert auf der Gabe von Östrogen, welches bei nicht hysterektomierten Frauen in Kombination mit Gestagen verabreicht wird, um ein erhöhtes Risiko für eine Hyperplasie des Endometriums nach Östrogenmonotherapie zu vermeiden [Grady et al. 1995, Mueck und Seeger 2011]. In Deutschland sind HRT für Frauen in den Wechseljahren zur Behandlung von klimakterischen und urogenitalen Beschwerden zugelassen [Kiesel et al. 2015]. Die entsprechenden Präparate sind in unterschiedlichen Darreichungsformen erhältlich. Dazu gehört Östradiol, welches in oraler Form oder zur

transdermalen Anwendung verfügbar ist. Östriol wird hingegen überwiegend als Creme, Salbe, Ovula oder Vaginalzäpfchen verabreicht [AWMF 2020]. Gestagene werden meist oral verabreicht. Einige Gestagene können auch vaginal (Progesteron) oder transdermal (Levonorgestrel, Norethisteronacetat) angewendet werden [Mueck und Seeger 2011].

HRT sind eine der wichtigsten wirksamen Optionen zur Behandlung vasomotorischer Symptome [Khan et al. 2023]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von MacLennan *et al.* wurde u. a. die Wirksamkeit verabreichten Östrogens allein oder in Kombination mit Gestagen zur Behandlung von Hitzewallungen untersucht. Die Untersuchung, welche 24 Studien mit 3.329 Teilnehmerinnen einschloss, belegte die hohe Wirksamkeit der HRT bei der Behandlung von Hitzewallungen und Nachtschweiß-Episoden. Statistischen Ana-

lysen zufolge lässt sich die Frequenz der Hitzewallungen pro Woche durch die HRT um 75 % reduzieren [AWMF 2020, Maclennan et al. 2004].

Transdermale Darreichungsformen der HRT stellen eine Alternative zur oralen Applikationsart dar. Die Wirksamkeit eines, auch in Deutschland zugelassenen, transdermalen Sprays konnte in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie belegt werden. Das Östradiol-Spray (1,53 mg Östradiol pro Sprühstoß) wurde von Frauen in der Postmenopause mit mindestens acht Hitzewallungen pro Tag einmal, zweimal oder dreimal täglich angewendet. Die Häufigkeit und Intensität der Hitzewallungen konnten über den Behandlungszeitraum von zwölf Wochen signifikant verbessert werden [Buster et al. 2008].

Der mit der HRT verbundene deutliche Rückgang vasomotorischer Symptome kann sich auch positiv auf die Schlafqualität der Frauen auswirken. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurde dazu die Wirksamkeit der HRT in Bezug auf die von Patientinnen angegebene Schlafqualität untersucht. Die Analyse schloss randomisierte Studien ein, welche die Wirkung der HRT in den Wechseljahren über einen minimalen Zeitraum von acht Wochen untersuchten und Angaben der Patientinnen zu ihrer Schlafqualität enthielten. Die Ergebnisse zeigten, dass die HRT die Schlafqualität bei Frauen, die zu Beginn der Studien unter vasomotorischen Symptomen litten, verbessern konnte [Cintron et al. 2017]. Neben der guten Wirksamkeit der HRT bei der Behandlung vasomotorischer Beschwerden sind auch die positiven Effekte auf das Osteoporoserisiko zu nennen. So führt eine HRT nachweislich zu einer deutlichen Erniedrigung des Risikos Osteoporose-bedingter Frakturen und wird in Deutschland als Sekundärprophylaxe der Osteoporose empfohlen. Der positive Effekt erfolgte Untersuchungen zufolge bereits nach einer kurzen Einnahmedauer von weniger als einem Jahr und ungeachtet des Alters der Patientin [AWMF 2020]. Darüber hinaus erweist sich die HRT auch bei der Behandlung anderer klimakteri-

scher Beschwerden, wie der vulvovaginalen Atrophie, als wirksam [AWMF 2020].

Ungeachtet der guten Wirksamkeit bei der Behandlung vasomotorischer Symptome kann die Anwendung der HRT mit einer geringen Erhöhung des Brustkrebsrisikos einhergehen [AWMF 2020]. Dies trifft in erster Linie auf die Kombinationstherapie von Östrogen mit Gestagen zu und ist sowohl von der Anwendungsdauer abhängig als auch mit dem klimakterischen Status der Frau zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns assoziiert. Demnach zeigte sich das erhöhte Brustkrebsrisiko ab einer Anwendungsdauer von fünf Jahren. Außerdem scheint das Risiko höher zu sein, wenn Frauen die Therapie im menopausalen Alter oder kurz zuvor aufnehmen, als wenn sie die Behandlung fünf Jahre nach Eintritt der Menopause beginnen. Studien deuten jedoch darauf hin, dass das Brustkrebsrisiko innerhalb weniger Jahre nach Absetzen der Therapie wieder sinkt und mit dem von Frauen vergleichbar ist, welche sich keiner HRT unterzogen. Die alleinige Einnahme von Östrogen ohne Gestagenzusatz wird im Gegensatz zur Kombinationstherapie mit einer geringeren Steigerung des Brustkrebsrisikos in Verbindung gebracht [AWMF 2020, NCC-WCH 2015]. Zusammenfassend ist nach Ansicht von Experten die Erhöhung des Brustkrebsrisikos sowohl für die Mono- als auch für die kombinierte HRT als gering einzustufen. Es muss jedoch in die Nutzen-Risiko-Bewertung der HRT eingehen und somit bei der Entscheidung für eine Behandlung von Frauen mit klimakterischen Beschwerden berücksichtigt werden [AWMF 2020].

Neben der geringen Erhöhung des Krebsrisikos ist auch das mit der HRT in Verbindung stehende erhöhte Thromboembolie- und Thromboserisiko zu nennen. Dies betrifft sowohl die orale Einnahme von Östrogen-Monopräparaten als auch die Verabreichung von Östrogen-Gestagen-Kombinationen. Studien zufolge ist dabei das Risiko für Thrombosen in den ersten beiden Jahren der HRT um das Drei- bis Vierfache erhöht und sinkt anschließend auf das Zweifache

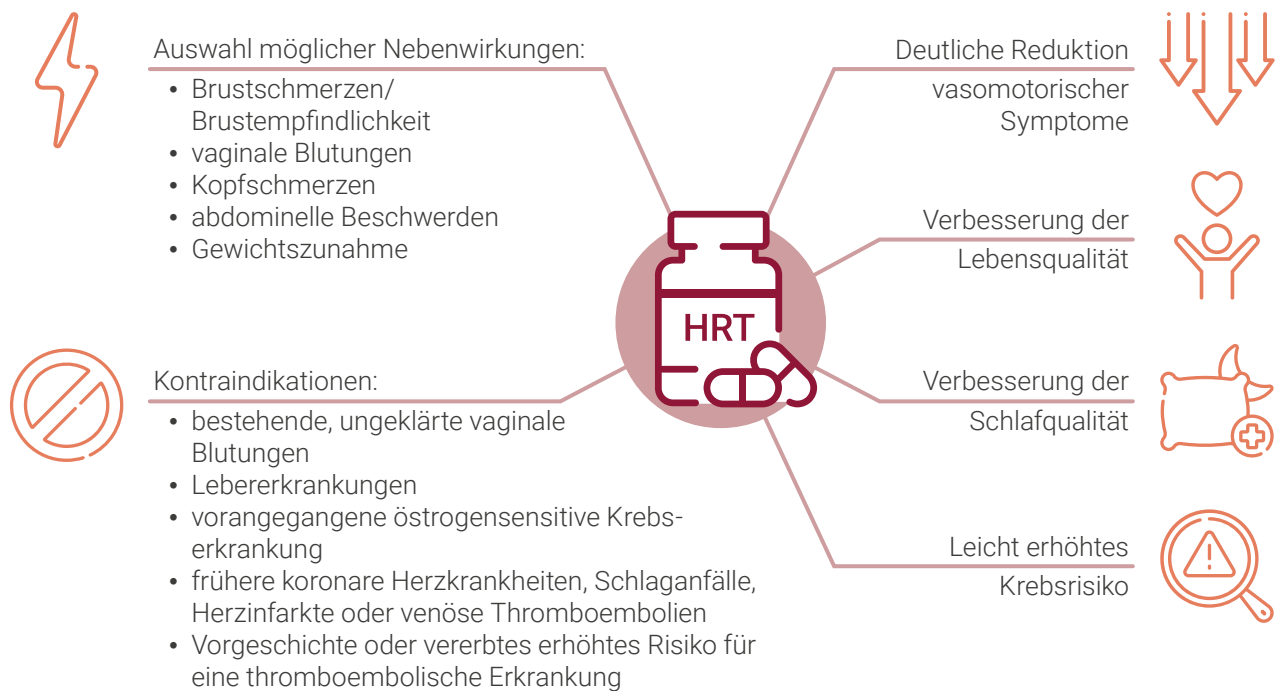


[AWMF 2020, Cushman et al. 2004, Hulley et al. 1998]. Es wird vermutet, dass transdermale HRT-Darreichungsformen nicht mit einem zusätzlichen Thromboserisiko in Verbindung stehen und vor allem bei Frauen mit einem hohen BMI bevorzugt zu verwenden sind [Canonico et al. 2008]. Experten empfehlen, Frauen über das gesteigerte Thromboembolierisiko, welches die orale gegenüber der transdermalen Darreichungsform der HRT mit sich bringt, zu informieren [AWMF 2020].

Ogleich die HRT für viele Frauen mit vasomotorischen Beschwerden von Nutzen ist, kommt sie nicht für alle Betroffenen infrage. Dies ist u. a. bei Vorliegen von Kontraindikationen der Fall, welche für die Anwendung oraler und transdermaler Hormontherapien besteht. Dazu zählen bestehende vaginale Blutungen, Lebererkrankungen, eine vorangegangene östrogensensitive Krebserkrankung, frühere koronare Herzkrankheiten, Schlaganfälle, Herzinfarkte oder venöse Thromboembolien sowie eine Vorgeschichte oder ein vererbtes erhöhtes Risiko für eine thromboembolische Erkrankung

[NAMS 2022]. Darüber hinaus geht die Verabreichung der Hormonpräparate mit möglichen Nebenwirkungen einher. Dazu zählen beispielsweise Brustschmerzen, Brustempfindlichkeit, vaginale Blutungen, Kopfschmerzen, abdominelle Beschwerden oder eine Gewichtszunahme [Fachinfo-Service 2024].

Folglich besteht ein ungedeckter Bedarf an wirksamen, pharmakologischen Behandlungsoptionen für Frauen mit vasomotorischen Beschwerden, die eine HRT-Kontraindikation aufweisen, eine HRT nicht gut vertragen oder diese aus persönlichen Gründen nicht anwenden möchten. So haben einige Frauen Vorbehalte gegen die Einnahme von Hormonen oder leiden gar unter einer Hormonphobie. Auch wenn keine evidenten Gründe vorliegen, die die Vorbehalte gegen eine HRT argumentativ stützen, bleibt diese Patientinnengruppe unterversorgt. Eine Übersicht über mögliche Argumente für und gegen die Behandlung vasomotorischer Beschwerden mit HRT sind in Abbildung 3 dargestellt [AWMF 2020, Fachinfo-Service 2024, Maclennan et al. 2004, Pinkerton et al. 2016].



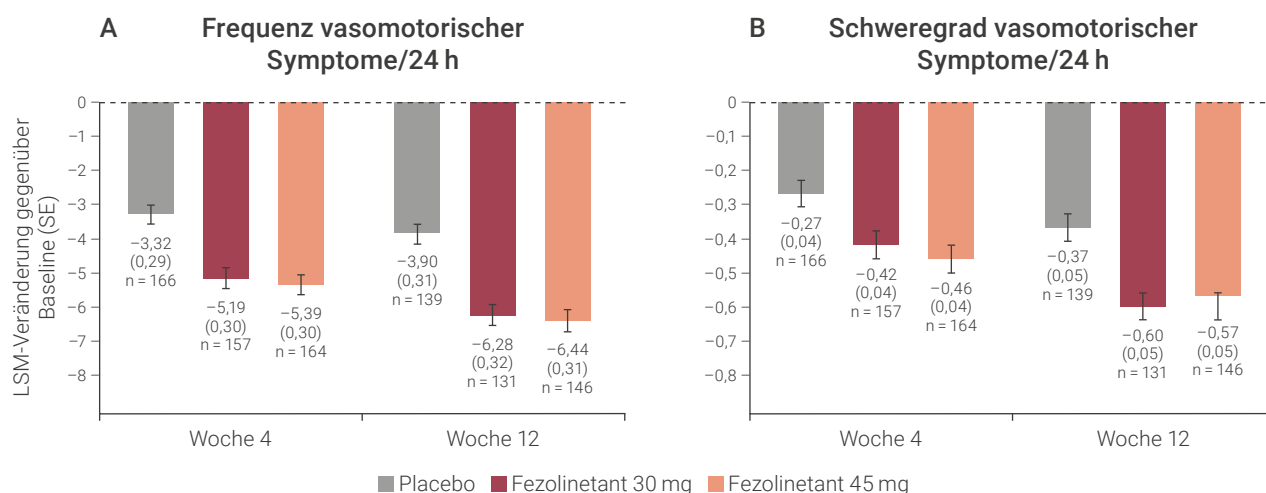
**Abbildung 3:** Mögliche Argumente für und Vorbehalte gegen die Behandlung vasomotorischer Beschwerden mit HRT, modifiziert nach [AWMF 2020, Fachinfo-Service 2024, Maclennan et al. 2004, Pinkerton et al. 2016]. HRT: Hormonersatztherapie

## 5.2 NICHTHORMONELLE THERAPIEVERFAHREN

### 5.2.1 Zugelassene nichthormonelle Therapien

Im Jahr 2023 wurde der selektive Neurokinin-3-(NK3-) Rezeptor-Antagonist Fezolinetant für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind, zugelassen [EMA 2024, Fachinfo-Service 2024]. Somit steht Frauen in den Wechseljahren erstmalig eine nichthormonelle, pharmakologische Therapieoption zur Verfügung. In der reproduktiven Phase sorgen Östrogen und NKB über die KNDy-Neuronenaktivität für ein Gleichgewicht, um die normale Temperatursensitivität aufrechtzuerhalten. Während des Übergangs zur Menopause wird dieses Gleichgewicht durch den Östrogenabfall empfindlich gestört. Ungehemmt verursachen die NKB-Signale eine verstärkte Aktivität der KNDy-Neuronen. Fezolinetant bindet selektiv an die NK3-Rezeptoren, welche sich auf den KNDy-Neuronen im Hypothalamus befinden. Es wird angenommen, dass durch die Blockade der Bindung von NKB am KNDy-Neuron die Östrogenmangel-bedingte, fehlende Hemmung der KNDy-Neuronen ausgeglichen und die vermehrte neuronale Aktivität eingeschränkt wird. Folglich kommt es zur Wiederherstellung des Gleichgewichtes der neuronalen KNDy-Aktivität im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus und zu einer Verbesserung der vasomotorischen Symptome [Depypere et al. 2021, González-García und López 2023]. In den randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudien SKYLIGHT 1 (NCT04003155) und SKYLIGHT 2 (NCT04003142) identischen Designs

wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant in zwei unterschiedlichen Studienkohorten untersucht. Die Studien schlossen Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren ein, welche unter durchschnittlich mindestens sieben moderaten bis schweren Hitzewallungen pro Tag litten. In einem Behandlungszeitraum von zwölf Wochen erhielten die Frauen 30 bzw. 45 mg Fezolinetant pro Tag, gefolgt von einem um 40 Wochen verlängerten Behandlungszeitraum [Johnson et al. 2023, Lederman et al. 2023]. Die Anwendung beider Dosierungen von Fezolinetant führte in beiden Studienkohorten verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Frequenz vasomotorischer Symptome. Überdies verbesserte sich auch der Schweregrad in beiden Populationen signifikant und war nach der vier- und der zwölfwöchigen Anwendung deutlich erkennbar (SKYLIGHT 1: Abbildung 4). Die Wirksamkeit von Fezolinetant konnte bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn festgestellt werden und wurde insgesamt über einen Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten [Johnson et al. 2023, Lederman et al. 2023]. Während des Beobachtungszeitraums von SKYLIGHT 1 und 2 kam es zu einer geringen Inzidenz einzelner behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse und Leberenzym erhöhungen (drei Frauen in den Placebogruppen, sieben Frauen in der Fezolinetant-Gruppe 30 mg und drei Frauen in der Fezolinetant-Gruppe 45 mg zeigten Alanin-Aminotransferase-[ALT-] bzw. Aspartat-Aminotransferase-[AST-]Werte  $> 3 \times$  *Upper Limit of Normal* [ULN]). Es traten nur wenige schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse auf und das Sicherheitsprofil war in beiden Studien ähnlich [Johnson et al. 2023, Lederman et al. 2023].



**Abbildung 4:** Abnahme der Frequenz (A) und des Schweregrads (B) vasomotorischer Symptome innerhalb von 24 Stunden nach der vier- bzw. zwölfwöchigen Anwendung von Fezolinetant oder Placebo im Vergleich zu Baseline im Rahmen der SKYLIGHT-1-Studie; modifiziert nach [Lederman et al. 2023]. LSM: Least Square Mean; SE: Standardfehler

In der Studie SKYLIGHT 4 konnte auch die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Fezolinetant über einen Zeitraum von 52 Wochen nachgewiesen werden. Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten keine relevanten Sicherheitssignale auf [Neal-Perry et al. 2023]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant, die im Rahmen der SKYLIGHT-Studien bei einer Dosierung von 45 mg auftraten, zählten Diarrhoe (3,2 %) und Schlaflosigkeit (3,0 %). Nur in wenigen Fällen war ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen notwendig. Zu den Gründen zählten eine Erhöhung des Leberenzym ALT (0,3 %) und Schlaflosigkeit (0,2 %). In der gesamten Studienpopulation wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einer Inzidenz über 1 % gemeldet [Fachinfo-Service 2024].

### 5.2.2 Nichtzugelassene nichthormonelle Therapien

Neben Fezolinetant bestehen auch andere nichthormonelle pharmakologische Therapieoptionen, die für die Behandlung klimakterischer Symptome in Betracht kommen, jedoch nicht dafür zugelassen sind (Tabelle 2) [Böttcher und Wildt 2021]. So haben sich zur pharma-

kologischen Therapie vasomotorischer Symptome unter anderem Antidepressiva, wie SSRI (selektive Serotonin-*Reuptake*-Inhibitoren) und SNRI (selektive Noradrenalin-*Reuptake*-Inhibitoren), als mögliche Alternative zur HRT erwiesen [Stubbs et al. 2017]. Insbesondere bei Frauen mit Brustkrebs in der Anamnese konnten diese erfolgreich gegen Hitzewallungen eingesetzt werden [Barton et al. 2002, Loprinzi et al. 1998]. Der genaue Wirkmechanismus, wie SSRI und SNRI zur Linderung vasomotorischer Symptome beitragen, ist nicht genau bekannt. SSRI hemmen die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin am Serotonintransporter im Zentralnervensystem [Edinoff et al. 2021]. Es wird angenommen, dass dies zu einer Erhöhung des zirkulierenden Serotonins im Gehirn führt. Folglich kommt es zu einer Ausweitung der thermoneutralen Zone und zu einer Verbesserung der vasomotorischen Symptome [Krause und Nakajima 2015]. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, welche elf randomisierte Studien mit insgesamt 2.069 Frauen in der Postmenopause einschloss, gelangte zu dem Ergebnis, dass SSRI zu einer moderaten Verbesserung des Schweregrads und der Häufigkeit vasomotorischer Symptome führen können. Die in den

Analysen eingeschlossenen Patientinnen litten unter moderaten bis schweren Hitzewallungen mit einer durchschnittlichen Frequenz von zehn Episoden am Tag. Durch die Behandlung mit SSRI konnte die Frequenz auf durchschnittlich eine Hitzewallung pro Tag reduziert werden. Escitalopram schien dabei den anderen SSRI hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen zu sein [Shams et al. 2014]. Auch die Wirksamkeit von SNRI zur Behandlung von Hitzewallungen konnte wissenschaftlich belegt werden. Eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie untersuchte dazu die Wirksamkeit des SNRI Venlafaxin bei Frauen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte oder die eine HRT ablehnten. Nach vier Anwendungswochen konnte im Vergleich zur Baseline ein Rückgang der Hitzewallungen durch die Anwendung von Venlafaxin beobachtet werden [Loprinzi et al. 2000]. Auch beim Einsatz von Antidepressiva muss mit Nebenwirkungen gerechnet werden. In Abhängigkeit der verwendeten Substanz kann es beispielsweise zu Übelkeit, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit sowie möglicher sexueller Dysfunktion kommen [Al-Safi und Santoro 2014].

Antikonvulsiva sind zur symptomatischen Behandlung epileptischer Anfälle, neuropathischer Schmerzen (Gabapentin und Pregabalin) sowie zur Behandlung generalisierter Angststörungen (Pregabalin) zugelassen [Fachinfo-Service 2024]. Sie haben sich bei der Behandlung vasomotorischer Symptome ebenfalls als wirksam erwiesen [Böttcher und Wildt 2021]. So wird vermutet, dass die Substanz Gabapentin einen Einfluss auf das thermoregulatorische Zentrum des Hypothalamus hat. Es bindet an die dortigen Kalziumkanäle, was zu einer Erweiterung der thermoregulatorischen Zone führt und somit möglicherweise eine Verringerung von Hitzewallungen bewirkt [Yoon et al. 2020]. In einer Metaanalyse, welche sieben randomisierte, kontrollierte Studien einschloss, wurde die Wirksamkeit von Gabapentin für die Behandlung von vasomotorischen Symptomen nachgewiesen. Frauen berichteten über eine deutlich geringere Frequenz,

Dauer und einen reduzierten Schweregrad (zusammengesetzter Score) der Hitzewallungen [Yoon et al. 2020]. Die Einnahme von Gabapentin kann u. a. mit Erbrechen, Übelkeit, Anorexie, gesteigertem Appetit, dem Auftreten von Virusinfektionen und Verwirrtheitszuständen einhergehen [Fachinfo-Service 2024].

Eine ähnliche Wirksamkeit konnte in einer Phase-III-Studie für Pregabalin gezeigt werden. Dabei reduzierte sich der Score für Hitzewallungen über einen Anwendungszeitraum von sechs Wochen um 65 % bei einer zweimal täglichen Dosis von 75 mg bzw. um 71 % bei einer zweimal täglichen Dosis von 150 mg [Loprinzi et al. 2010]. Zu den möglichen Nebenwirkungen von Pregabalin zählen u. a. Erbrechen, Übelkeit, das Auftreten von Nasopharyngitis und Verwirrtheit [Fachinfo-Service 2024].

Das Antihypertensivum Clonidin ist u. a. für die Behandlung von Bluthochdruck zugelassen [Fachinfo-Service 2024]. Clonidin wirkt im Zentralnervensystem und stimuliert dort die postsynaptischen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren. Es wird vermutet, dass die damit gekoppelte Verringerung der peripheren Gefäßaktivität zu einer Reduzierung vasomotorischer Symptome führt. Darüber hinaus senkt Clonidin den Noradrenalin Spiegel, was mit einer Anhebung des Schwellenwertes für die Transpiration bei symptomatischen Frauen in der Postmenopause in Verbindung gebracht wird [Al-Safi und Santoro 2014, Fachinfo-Service 2024, Freedman und Dinsay 2000]. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, welche zehn Studien einschloss, konnte die Wirksamkeit von Clonidin in der Behandlung vasomotorischer Symptome belegt werden [Nelson et al. 2006]. Mit der Einnahme von Clonidin können u. a. Mundtrockenheit, Schlafstörungen und Schwindel einhergehen [Fachinfo-Service 2024]. In den Leitlinien werden SSRI, SNRI, Gabapentin und Clonidin nicht empfohlen. Es wird davon abgeraten, sie routinemäßig als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung vasomotorischer Symptome anzubieten [AWMF 2020].

**Tabelle 2:** Nichthormonelle nichtzugelassene pharmakologische Therapieoptionen zur Behandlung klimakterischer Symptome; modifiziert nach [Böttcher und Wildt 2021, Fachinfo-Service 2024]. SSRI: Selektive Serotonin-*Reuptake*-Inhibitoren; SNRI: Selektive Noradrenalin-*Reuptake*-Inhibitoren

Antidepressivum (SSRI)	Antidepressivum (SNRI)	Antikonvulsivum	Antihypertensivum
Paroxetin	Venlafaxin	Gabapentin	Clonidin
Sertralin		Pregabalin	
Citalopram			
Escitalopram			

### 5.2.3 Alternative Therapieoptionen

Neben den pharmakologischen Therapieoptionen bestehen auch alternative Interventionen, die bei der Behandlung vasomotorischer Symptome diskutiert werden. Die wissenschaftliche Evidenz dieser Optionen ist fraglich und Patienten müssen die Kosten für die Behandlungen meist selbst tragen. Die Verabreichung von pflanzlichen Präparaten, welche Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) oder Johanneskraut enthalten, wurde mit der Verbesserung vasomotorischer Symptome in Verbindung gebracht. Auch von Phytoöstrogenen (wie z. B. Soja- und Rotkleisoflavone) können Frauen in den Wechseljahren profitieren. Experten gehen von einem möglichen Nutzen aus, die Studienlage hinsichtlich dieser Optionen ist jedoch gemischt,

sodass keine klare Aussage zur Wirksamkeit bei vasomotorischen Beschwerden gemacht werden kann [AWMF 2020]. Der Nutzen chinesischer Kräuter im Rahmen traditioneller chinesischer Medizin wird als unwahrscheinlich eingestuft. Darüber hinaus ist das Risiko einer schädlichen Wirkung bisher nicht ausreichend untersucht worden [AWMF 2020]. Auch die Wirkung von Sport sowie Übungen zur Tiefenentspannung werden mit einem geringen Nutzen zur Verbesserung der vasomotorischen Symptome in Verbindung gebracht [AWMF 2020]. Psychologische Interventionen, wie die kognitive Verhaltenstherapie, haben sich hingegen bei der Behandlung von Hitzewallungen als nützlich erwiesen [AWMF 2020].

## 6 FAZIT

Der Übergang in den postmenopausalen Lebensabschnitt geht bei vielen Frauen mit einer Einschränkung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit einher. Auftretende vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen oder Nachtschweiß-Episoden, spielen dabei eine tragende Rolle. Obwohl sich mit einer HRT eine deutliche Verbesserung der vasomotorischen Symptome und Begleiterscheinungen, wie Schlafstörungen, verbessern lassen, besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für Frauen, die aufgrund vorliegender Kontraindikationen nicht für eine HRT infrage

kommen oder aus anderen Gründen von einer Behandlung absehen. Die Anwendung von nichthormonellen Substanzen, wie Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antihypertensiva, kann zu einer Symptomlinderung führen; der Einsatz ist jedoch *off-label*. Mit der Zulassung des NK3-Rezeptor-Antagonisten Fezolinetant steht erstmalig eine zugelassene, nichthormonelle, wirksame und sichere Behandlungsoption für die Therapie vasomotorischer Symptome zur Verfügung, welche die Versorgung von Frauen in den Wechseljahren maßgeblich verbessern kann.

## 7 LITERATUR

- ACOG.** ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):202 – 16
- Al-Safi ZA** und Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril* 2014;101(4):905 – 15
- Anderson RA** und Millar RP. The roles of kisspeptin and neurokinin B in GnRH pulse generation in humans, and their potential clinical application. *J Neuroendocrinol* 2022;34(5):e13081
- Avis NE,** Crawford SL und Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45(4):629 – 40
- Avis NE,** Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175(4):531 – 9
- AWMF.** Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. 2020. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062L\\_S3\\_HT\\_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062L_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf). Abgerufen am 22.01.2024
- Barton D,** La Vasseur B, Loprinzi C, et al. Venlafaxine for the control of hot flashes: results of a longitudinal continuation study. *Oncol Nurs Forum* 2002;29(1):33 – 40
- Böttcher B** und Wildt L. [Evidence-based facts of non-hormonal treatment of menopausal symptom]. *Ther Umsch* 2021;78(8):473 – 81
- Buster JE,** Koltun WD, Pascual ML, et al. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1343 – 51
- Canonica M,** Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2008;336(7655):1227 – 31
- Cintron D,** Lipford M, Larrea-Mantilla L, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55(3):702 – 11
- Cushman M,** Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama* 2004;292(13):1573 – 80
- Davis SR,** Lambrinoudaki I, Lumsden M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15004
- Deecher DC** und Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007;10(6):247 – 57
- DePreé B,** Shiozawa A, King D, et al. Association of menopausal vasomotor symptom severity with sleep and work impairments: a US survey. *Menopause* 2023;30(9):887 – 97
- Depypere H,** Lademacher C, Siddiqui E, et al. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs* 2021;30(7):681 – 94
- Edinoff AN,** Akuly HA, Hanna TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. *Neurol Int* 2021;13(3):387 – 401
- EMA.** Veeza. 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veeza>. Abgerufen am 22.01.2024
- Fachinfo-Service.** Fachinformationsverzeichnis Deutschland. 2024
- Freedman RR.** Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001;13(4):453 – 64
- Freedman RR** und Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000;74(1):20 – 3
- Gold EB,** Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006;96(7):1226 – 35
- González-García I** und López M. Fezolinetant for menopausal hot flashes and night sweats. *Trends Pharmacol Sci* 2023;44(9):635 – 6
- Grady D,** Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85(2):304 – 13
- Harlow SD,** Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1159 – 68
- Hulley S,** Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998;280(7):605 – 13
- Johnson KA,** Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(8):1981 – 97
- Khan SJ,** Kapoor E, Faubion SS, et al. Vasomotor symptoms during menopause: a practical guide on current treatments and future perspectives. *Int J Womens Health* 2023;15:273 – 87
- Kiesel L,** Mueck AO und Stute P. Hormone des Berufsverbands der Frauenärzte; Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. *Gynäkologische Endokrinologie* 2015;13(4):270 – 3
- Koysombat K,** McGown P, Nyunt S, et al. New advances in menopause symptom management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2024;38(1):101774

- Krause MS** und Nakajima ST. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42(1):163 – 79
- Kronenberg F.** Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *The Journal of Nutrition* 2010;140(7):1380S- 5S
- Lederman S,** Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet* 2023;401(10382):1091 – 102
- Loprinzi CL,** Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9247):2059 – 63
- Loprinzi CL,** Pisansky TM, Fonseca R, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2377 – 81
- Loprinzi CL,** Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010;28(4):641 – 7
- MacLennan AH,** Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(4):Cd002978
- Mittelman-Smith MA,** Williams H, Krajewski-Hall SJ, et al. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(48):19846 – 51
- Modi M** und Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism: a novel treatment for menopausal hot flashes. *Neuroendocrinology* 2019;109(3):242 – 8
- Monteleone P,** Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology* 2018;14(4):199 – 215
- Mueck AO** und Seeger H. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten in der Menopause. *Gynäkologische Endokrinologie* 2011;9(3):151 – 7
- NAMS.** The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29(7):767 – 94
- Nappi RE,** Kroll R, Siddiqui E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause* 2021;28(8):875 – 82
- NCC-WCH.** Menopause – full guideline; methods, evidence and recommendations. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/fullguideline-pdf-559549261>. Abgerufen am 22.01.2024
- Neal-Perry G,** Cano A, Lederman S, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2023;141(4):737 – 47
- Nelson HD,** Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2006;295(17):2057 – 71
- Pinkerton JV,** Abraham L, Bushmakin AG, et al. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause* 2016;23(10):1060 – 6
- Rance NE,** Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol* 2013;34(3):211 – 27
- Santoro N,** Epperson CN und Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(3):497 – 515
- Schoenaker DA,** Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol* 2014;43(5):1542 – 62
- Shams T,** Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2014;29(1):204 – 13
- Stubbs C,** Mattingly L, Crawford SA, et al. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *J Okla State Med Assoc* 2017;110(5):272 – 4
- Su HI** und Freeman EW. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecol* 2009;61(6):483 – 9
- Thurston RC** und Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38(3):489 – 501
- Uenoyama Y,** Inoue N, Nakamura S, et al. Kisspeptin neurons and estrogen-estrogen receptor  $\alpha$  signaling: unraveling the mystery of steroid feedback system regulating mammalian reproduction. *Int J Mol Sci* 2021;22(17)
- Whiteley J,** DiBonaventura M, Wagner JS, et al. The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes. *J Womens Health (Larchmt)* 2013a;22(11):983 – 90
- Whiteley J,** Wagner JS, Bushmakin A, et al. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause* 2013b;20(5):518 – 24
- Williams RE,** Kalilani L, DiBenedetti DB, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric* 2008;11(1):32 – 43
- Woods NF** und Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:14 – 24
- Yoon SH,** Lee JY, Lee C, et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in menopause: a meta-analysis. *Menopause* 2020;27(4):485 – 93



[www.cmemedipoint.de/gynaekologie/wechseljahre/](http://www.cmemedipoint.de/gynaekologie/wechseljahre/)

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1. Welche Aussage zum weiblichen reproduktiven Alterungsprozess ist **falsch**?

- A) Die Perimenopause dauert ein bis drei Jahre, beginnt mit der frühen menopausalen Transitionsphase und erstreckt sich bis zum Ende der späten Postmenopause.
- B) Der Begriff der Menopause definiert den Zeitpunkt der letzten spontanen Menstruationsblutung.
- C) Die natürliche Menopause wird durch die Abnahme der Follikelreserve in den Eierstöcken verursacht.
- D) Die Menopause kann auch infolge einer Ovariectomie oder einer Ovarialinsuffizienz eintreten.
- E) Die Perimenopause ist von starken Hormon- und Zyklusschwankungen geprägt.

### 2. Wie hoch ist das **durchschnittliche Alter** von Frauen bei Eintritt der Menopause in Europa?

- A) 39,5 Jahre
- B) 45,5 Jahre
- C) 50,5 Jahre
- D) 58,5 Jahre
- E) 60,5 Jahre

### 3. Wie hoch ist die **Prävalenz vasomotorischer Symptome** in den Wechseljahren?

- A) 25 – 30 %
- B) 30 – 45 %
- C) 35 – 40 %
- D) 50 – 82 %
- E) 70 – 90 %

### 4. Welche Aussage zur **Charakteristik vasomotorischer Symptome** ist **richtig**?

- A) Nach Ergebnissen der SWAN-Studie leiden Frauen insgesamt 7,4 Jahre (Median) ihres Lebens an vasomotorischen Symptomen.
- B) Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten vasomotorischer Symptome und unregelmäßiger werdenden Östrogenspiegeln.
- C) Die geschätzte relative Häufigkeit vasomotorischer Beschwerden beträgt im späten reproduktiven Stadium 41 – 79 %.
- D) Hitzewallungen treten ausschließlich am Tag auf und dauern typischerweise höchstens eine Minute.
- E) Vasomotorische Beschwerden sind immer von selber Intensität.

### 5. Welche Aussage zur **Entstehung vasomotorischer Symptome** ist **falsch**?

- A) Es wird vermutet, dass multiple Faktoren zur Entwicklung vasomotorischer Symptome beitragen.
- B) Ab der Postmenopause kommt es im weiblichen Körper zu einer Erweiterung der thermoneutralen Zone.
- C) KNDy-(Kisspeptin/Neurokinin-B/Dynorphin-) Neuronen werden durch die Bindung des Proteins NKB (Neurokinin B) an den NK3R (Neurokinin-3-Rezeptor) stimuliert.
- D) Durch den Abfall des Östradiolspiegels kommt es zu einer vermehrten neuronalen Aktivität der KNDy-Neuronen und damit zu einer Verstärkung der Wärmeableitungsreaktionen.
- E) Der Abfall des Östrogenspiegels führt zu einer Hypertrophie des KNDy-Signalsystems.



**6. Welche Aussage zu HRT (Hormonersatztherapien) ist falsch?**

- A) Mithilfe von HRT können menopausale Veränderungen des Hormonhaushalts ausgeglichen werden.
- B) Die klassische HRT basiert auf der Gabe von Östrogen, welches bei nicht hysterektomierten Frauen in Kombination mit Gestagen verabreicht wird.
- C) Eine systemische Übersichtsarbeit belegte eine eher geringe Wirksamkeit der HRT bei der Behandlung von Nachtschweiß-Episoden.
- D) Eine HRT wirkt sich positiv auf das Osteoporose-Risiko aus.
- E) Das mit der HRT in Zusammenhang stehende Brustkrebsrisiko ist nach Ansicht von Experten als gering einzustufen.

**7. Welcher der folgenden Punkte zählt nicht zu den Kontraindikationen einer HRT?**

- A) Lebererkrankungen
- B) Vorangegangene östrogensensitive Krebserkrankung
- C) Frühere koronare Herzkrankheiten
- D) Vererbtes Risiko für thromboembolische Erkrankungen
- E) Depressionen

**8. Welche Aussage zu Fezolinetant ist richtig?**

- A) Fezolinetant wurde 2019 zur Behandlung von Schlafstörungen in Verbindung mit der Menopause zugelassen.
- B) Fezolinetant ist ein NK3R-Agonist.
- C) Fezolinetant bindet nichtselektiv an verschiedene Rezeptoren auf den KNDy-Neuronen im Hypothalamus.
- D) Die Anwendung von Fezolinetant führte im Rahmen der Zulassungsstudien zu einer signifikanten Verbesserung der Frequenz und des Schweregrads vasomotorischer Symptome.
- E) Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Fezolinetant, die im Rahmen der SKYLIGHT-Studien auftraten, zählten Nasenbluten (3,2 %) und Schwindel (3,0 %).

**9. Welche der folgenden Substanzen zählt zu den nichthormonellen pharmakologischen Therapieoptionen, die für die Behandlung vasomotorischer Symptome off-label eingesetzt werden?**

- A) Venlafaxin
- B) Methotrexat
- C) Sulfasalazin
- D) Baricitinib
- E) Adalimumab

**10. Welche Aussage über alternative Optionen zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden ist falsch?**

- A) Die wissenschaftliche Evidenz alternativer Präparate zur Behandlung vasomotorischer Symptome ist fraglich.
- B) Die Verabreichung von pflanzlichen Präparaten, welche Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) enthalten, wurde mit der Verbesserung vasomotorischer Symptome in Verbindung gebracht.
- C) Frauen in den Wechseljahren können von Phytoöstrogenen profitieren.
- D) Das Risiko einer schädlichen Wirkung chinesischer Kräuter im Rahmen traditioneller chinesischer Medizin ist bisher nicht ausreichend untersucht worden.
- E) Psychologische Interventionen, wie die kognitive Verhaltenstherapie, haben grundsätzlich keinen Nutzen bei der Behandlung von Hitzewallungen.

## IMPRESSUM

AUTOR

**Prof. Dr. med. Thomas Römer**

Evangelisches Klinikum Köln Weyertal  
Weyertal 76  
50931 Köln

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Vorträge und Advisory Boards in den letzten 3 Jahren von:

Aristo, Astellas, Besins Healthcare, Gedeon Richter, Exeltis, Jenapharm, Hexal, Hormosan, Theramex

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Juliane Röper & Christian Adler  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Astellas Pharma GmbH mit insgesamt 24.174,- € finanziert. 800,- € entfallen davon auf Honorare für Autor und Gutachter\*innen.

Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede\*r Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.

Bildnachweis: © Adobe Stock/Sintrax