

MENOPAUSEN-MANAGEMENT: BASISWISSEN FÜR EINE OPTIMIERTE PATIENTINNENBERATUNG

Prof. Dr. med. Petra Stute

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
Bern, Schweiz

1 EINLEITUNG

Im Leben einer Frau gibt es natürlicherweise verschiedene Phasen gravierender hormoneller Umstellungen. Neben der Menarche und eventuellen Schwangerschaften gehört dazu auch die Zeit um die Menopause, welche als Klimakterium oder Wechseljahre bezeichnet wird. Die Menopause selbst ist als die letzte funktionelle Menstruationsblutung definiert und kann erst retrospektiv nach einer mindestens zwölfmonatigen Amenorrhoe festgestellt werden [Noss und Ortman 2013]. Im Durchschnitt sind Frauen beim Eintritt der Menopause 51 Jahre alt, jeweils 5 % sind jedoch älter als 55 Jahre oder zwischen 40 und 45 Jahre alt. Etwa eine von hundert Frauen erlebt die Menopause sogar in einem Alter von unter 40 Jahren [ESHRE 2015]. Die hormonellen Veränderungen während des Klimakteriums können mit zahlreichen physischen und psychischen Symptomen verbunden sein. Um gesellschaftliche und politische Aufmerksamkeit für das Thema zu generieren, hat sich im Jahr 2023 die Initiative #WirSind9Millionen gegründet. Der Name nimmt Bezug darauf, dass in Deutschland ca. neun Millionen Frauen zwischen 40 und 55 Jahren und damit potenziell im Klimakterium sind (<https://wirsindneunmillionen.de/>, abgerufen am 18.06.2024). Diese Frauen übernehmen sowohl in der Familie als auch im Beruf unverzichtbare Aufgaben. Gleichzeitig leiden etwa zwei Drittel dieser Frauen an klimakterischen Beschwerden [Noss und Ortman 2013], welche sich nicht nur negativ auf die Lebensqualität, sondern auch auf ihre berufliche Rolle und damit die Gesamtwirtschaft auswirken können.

Trotz dieser Bedeutung ist die Versorgungssituation in Deutschland unzureichend, wie eine im Jahr 2022 veröffentlichte Untersuchung von Versichertendaten zeigte. Demnach erhielten 79 % der Frauen mit diagnostizierten klimakterischen Symptomen keine Hormonersatztherapie (*Hormone Replacement Therapy, HRT*) [Stute et al. 2022b], welche in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) als erste Wahl bei vasomotorischen Symptomen (VMS) empfohlen wird [DGGG et al. 2020]. Bei Frauen, die mit einer HRT behandelt wurden, betrug die Dauer von der Diagnose bis zum Therapiebeginn im Median 17,8 Monate. In einer zusätzlich durchgeführten repräsentativen Umfrage unter 1.000 Frauen zwischen 45 und 60 Jahren fühlten sich 50 % der Befragten mäßig bis schlecht/sehr schlecht über die verschiedenen Behandlungsoptionen informiert [Stute et al. 2022b]. Dazu trägt unter anderem auch bei, dass die Ausbildung der medizinischen Fachkräfte hinsichtlich der Grundlagen und Symptome des Klimakteriums sowie des Menopausen-Managements unzureichend ist. Daher soll die vorliegende CME-Fortbildung zum einen die Aufmerksamkeit auf dieses Thema lenken, welches einen starken Einfluss auf das Leben bzw. die Lebensqualität der betroffenen Frauen ausüben kann, und zum anderen die Beratungskompetenz der ärztlichen Fachkräfte stärken.

2 PHYSIOLOGIE DES KLIMAKTERIUMS

Die Ursache der Menopause ist die Erschöpfung der ovariellen Follikelreserve, die das Ende der reproduktiven Phase bedeutet. Bereits in den Jahren vor der Menopause treten in diesem Zusammenhang hormonelle Veränderungen sowie veränderte Blutungsmuster auf. Anhand dieser Kriterien wurde von Expert*innen im Rahmen des *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) ein Einteilungssystem (STRAW +10) für die Stadien des reproduktiven Alterns entwickelt, das eine einheitliche Einstufung von Frauen sowohl in klinischen Studien als auch im Praxisalltag erleichtern soll (Abbildung 1). Demnach beschreibt die menopausale Transition den Zeitraum zwischen dem Ende der reproduktiven Phase und der Menopause. Der ebenfalls gebräuchliche Begriff der Perimenopause umfasst sowohl die menopausale Transition als auch die zwölf Monate nach der Menopause [Harlow et al. 2012].

Etwa ab einem Alter von 40 Jahren beginnt sich als Anzeichen der späten reproduktiven Phase bei vielen Frauen die Follikelphase der Menstruationszyklen zu verkürzen. Darauf folgt durchschnittlich im Alter von 47 Jahren die Phase der frühen menopausalen Transition, in der die Zyklen länger (bis zu 40–50 Tage), zunehmend unregelmäßig und anovulatorisch werden. In der sich anschließenden späten menopausalen Transition treten vermehrt anovulatorische Zyklen und damit Amenorrhoe-Episoden auf, die sich bei manchen Frauen noch mit starken oder anhaltenden Blutungen abwechseln, bis Ovulation und Menstruation mit Eintritt der Menopause schließlich ausbleiben und die Postmenopause beginnt [Stute vor Veröffentlichung].

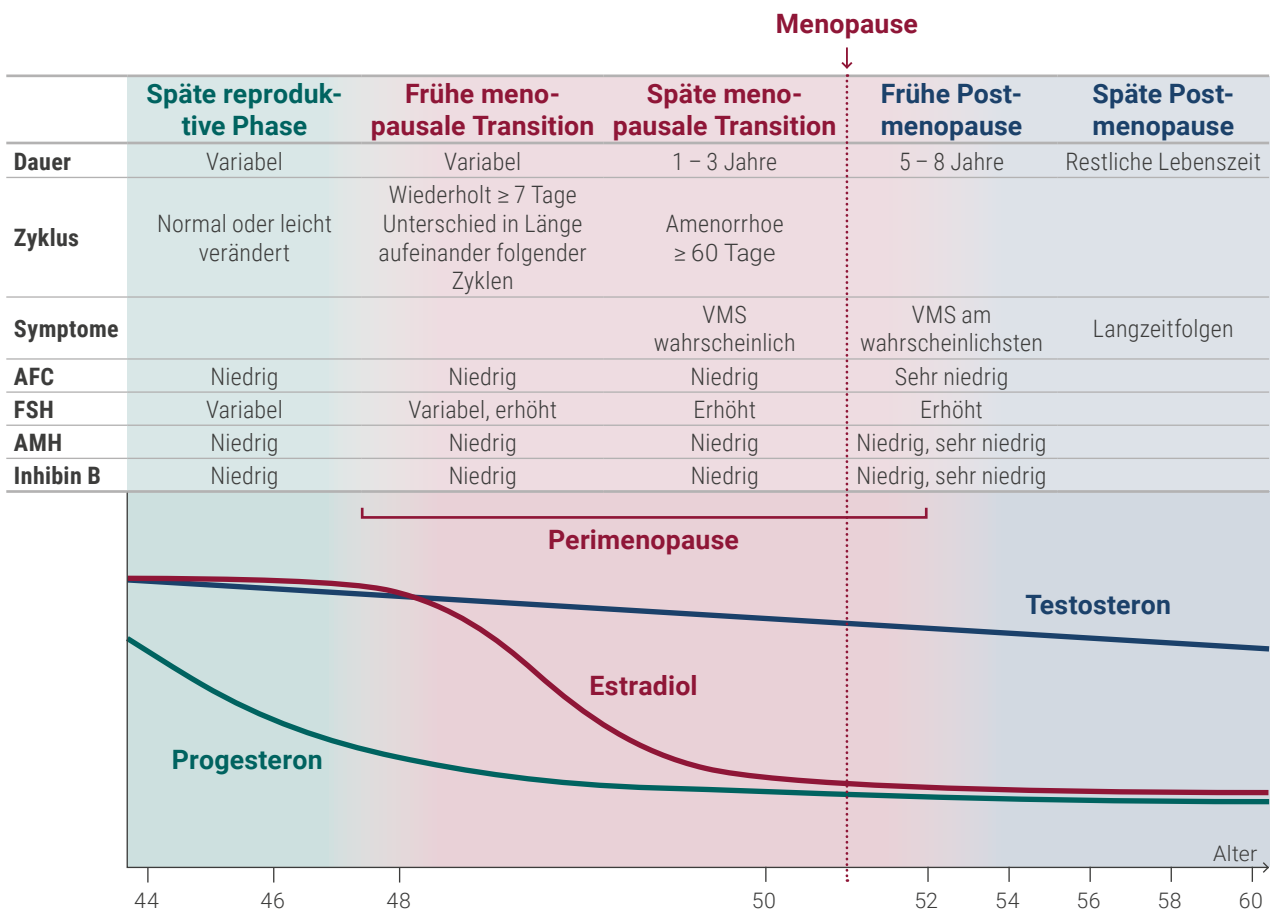


Abbildung 1: Ausschnitt aus dem Einteilungssystem (STRAW +10) für die Stadien des reproduktiven Alterns mit charakteristischen endokrinen und Zyklusveränderungen; modifiziert nach [Harlow et al. 2012]. AFC: antrale Follikelzahl, AMH: Anti-Müller-Hormon, FSH: Follikel-stimulierendes Hormon, STRAW: *Stages of Reproductive Aging Workshop*, VMS: vasomotorische Symptome.

3 KLIMAKTERISCHES SYNDROM

Der während der menopausalen Transition eintretende Abfall der Östrogenproduktion kann mit einer Vielzahl an physischen und psychischen Beschwerden einhergehen (Abbildung 2), die unter der Bezeichnung klimakterisches Syndrom zusammengefasst werden. Am häufigsten und am stärksten ausgeprägt sind diese Symptome während der ersten ein bis zwei Jahre nach der Menopause [Harlow et al. 2012]. Eine

Subgruppenanalyse der US-amerikanischen longitudinalen Beobachtungsstudie SWAN (*Study of Women's Health Across the Nation*) zeigte, dass ein früher Eintritt in die menopausale Transition mit einer längeren Dauer derselben und damit einer potenziell längeren Symptombdauer verbunden ist [Avis et al. 2015]. So haben manche Frauen über bis zu zwölf Jahre beeinträchtigende Symptome [Paramsothy et al. 2017].

Zyklusstörungen/Blutungsstörungen:

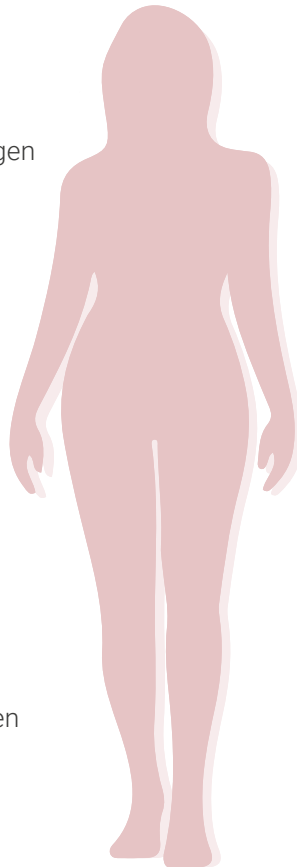
- Verkürzte oder verlängerte Zyklen
- Verlängerte und/oder verstärkte Blutungen

Mögliche Begünstigung von Erkrankungen durch lang anhaltenden Östrogenmangel:

- Osteoporose
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Morbus Alzheimer

Somatisch-tropische Beschwerden:

- Trockenheit von Haut und Schleimhäuten
- Trockene Scheide
- Juckreiz und Brennen der Vulva
- Harnwegsbeschwerden
- Muskel- und Gelenkbeschwerden
- Reduzierte Elastizität und Dicke der Haut, Faltenbildung
- Haarausfall
- Gewichtszunahme, Zunahme von Viszerafett und Hüftumfang



Psychische Beschwerden:

- Schlafstörungen
- Depressive Verstimmungen
- Konzentrationsschwäche
- Verminderte geistige Leistungsfähigkeit

Vegetative Beschwerden:

- Schweißausbrüche
- Hitzewallungen
- Schwindel
- Herzrasen

Sexuelle Funktionsstörungen:

- Reduzierte Libido
- Dyspareunie

Abbildung 2: Übersicht der klimakterischen Symptome; modifiziert nach [Kuhl und Wiegratz 2008, Monteleone et al. 2018].

3.1 CHARAKTERISTISCHE SYMPTOME

VMS sind mit einer Prävalenz von > 80 % das wichtigste klinische Merkmal des Klimakteriums [Bansal und Aggarwal 2019]. Darunter werden Hitzewallungen und Schweißausbrüche zusammengefasst, die durch neurobiochemische Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) verursacht werden, welche einen plötzlichen Anstieg der Körpertemperatur verbunden mit einer Vasodilatation hervorrufen [Santoro et al. 2021]. Bei Frauen, die in der SWAN-Studie regelmäßig VMS aufwiesen, hielten diese Symptome im Median über sieben Jahre an, davon vier bis fünf Jahre in der frühen Postmenopause [Avis et al. 2015].

Ebenfalls zu den ZNS-bezogenen Symptomen gehören Schlafstörungen, die von 40 – 60 % der Frauen im Klimakterium berichtet werden. Typisch sind nächtliches Erwachen und Einschlafprobleme [Baker et al. 2018]. Psychische Symptome können daraus resultieren oder auch isoliert auftreten und umfassen depressive Verstimmungen, Angstgefühle, Stimmungsschwankungen und Reizbarkeit. Neben den ZNS-bezogenen Symptomen treten Veränderungen auch in anderen Organen bzw. Funktionen auf: Dazu gehören die Haut, Muskeln und Gelenke, das Urogenitalsystem sowie sexuelle und metabolische Funktionen wie Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, aber auch kardiovaskuläre und knöcherne Veränderungen [Monteleone et al. 2018].

3.2 LEIDENSDRUCK UND LEBENSQUALITÄT

Klimakterische Symptome können die betroffenen Frauen persönlich mitunter stark belasten und die Lebensqualität beeinträchtigen. Darüber hinaus können die Beschwerden das Arbeitsleben negativ beeinflussen, was aufgrund der Vielzahl an Betroffenen bemerkenswerte gesamtwirtschaftliche Auswirkungen zur Folge hat. So zeigte eine amerikanische Studie, die repräsentative Umfrageergebnisse von Frauen zwischen 40 und 64 Jahren aus dem Jahr 2005 ana-

lysierte, dass Frauen mit klimakterischen Symptomen im Vergleich zu Frauen ohne solche Beschwerden eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität, eine signifikant stärkere Beeinträchtigung im Beruf und in Alltagsaktivitäten sowie eine höhere Anzahl an Ärzt*innenbesuchen aufwiesen [Whiteley et al. 2013]. Die bereits oben erwähnte Umfrage zur Versorgungssituation in Deutschland unter 1.000 Frauen im Alter von 45 – 60 Jahren ergab, dass zwei Drittel der Befragten eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität aufgrund der klimakterischen Symptome empfanden; jede siebte Frau (14 %) berichtete sogar von einer starken Einschränkung [Stute et al. 2022b]. Zwei größere Umfragen unter Frauen zwischen 40 und 65 Jahren aus fünf europäischen Ländern und den USA widmeten sich speziell dem Einfluss von VMS. Zum einen waren diese Symptome bei den befragten Frauen innerhalb der zurückliegenden Woche mit einer mäßigen bis starken Beeinträchtigung der Lebensqualität (23,6 % der Teilnehmerinnen) sowie der Arbeit (15,4 % der Teilnehmerinnen) verbunden und im Vergleich zu Frauen mit schwach ausgeprägten VMS hatten Frauen mit mäßigen bis starken VMS eine größere Beeinträchtigung von Lebensqualität, Beruf, sozialen Aktivitäten, Selbstbewusstsein, Freizeitaktivitäten, Beziehungen und Lebensfreude [Stute et al. 2022a]. Zum anderen stellte das Trio aus VMS, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen eine größere Belastung der Lebensqualität und Alltagsaktivitäten dar als VMS allein [Kingsberg et al. 2024]. Dass klimakterische Symptome ein Prädiktor für eine schlechte Lebensqualität am Arbeitsplatz sind, zeigte auch ein systematisches Review, das aus seinen Ergebnissen Empfehlungen an Arbeitgeber ableitete, um den Bedürfnissen von beschäftigten Frauen im Klimakterium besser gerecht zu werden [Theis et al. 2023]. Solche Maßnahmen, in Kombination mit einer verbesserten therapeutischen Versorgung, dürften auch aus ökonomischen Gründen sinnvoll sein, denn durch einen Ausfall von Arbeitskraft aufgrund klimakterischer Beschwerden entsteht z. B. in den USA nach neuesten Schätzungen ein wirtschaftlicher Gesamtschaden von 1,8 Mrd. Dollar pro Jahr [Faubion et al. 2023].

3.3 LANGZEITFOLGEN DER MENOPAUSE

Neben den oben beschriebenen klimakterischen Symptomen, die insbesondere während der späten menopausalen Transition und der frühen Postmenopause auftreten, ist die Menopause auch mit verschiedenen langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen verbunden. Beispielsweise wurde ein Zusammenhang zwischen VMS und der langfristigen **kardiovaskulären Gesundheit** postmenopausaler Frauen gefunden. Wichtige Ergebnisse hierzu lieferten erneut die epidemiologische SWAN-Studie sowie die klinischen Studien MsHeart und MsBrain. Diese zeigten, dass regelmäßige und/oder persistierende VMS im späteren Leben mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (*Cardiovascular Disease*, CVD), darunter Hypertonie, Insulinresistenz und ungünstige Lipidprofile, sowie einem erhöhten Risiko für subklinische CVD und klinische CVD-Ereignisse, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und CVD-bedingte Mortalität, assoziiert sind [Thurston 2024].

Eine weitere wichtige Langzeitfolge der Menopause, mit einer Prävalenz von 27 – 84 % bei postmenopausalen Frauen, ist das **genitourinäre Menopausensyndrom** (*Genitourinary Syndrome of Menopause*, GSM) [Sarmiento et al. 2021]. Dies kann sich u. a. in Form von vaginaler Trockenheit, einem brennenden oder juckenden Gefühl, Dyspareunie, Harndrang, Dysurie und wiederkehrenden Harnwegsinfektionen präsentieren. Ursächlich hierfür sind eine östrogenmangelbedingte Atrophie des Vaginal- und Blasenepithels, eine Degeneration von Kollagen und Elastin im Bindegewebe sowie eine Reduktion der Milchsäureproduktion mit daraus folgendem Anstieg des vaginalen pH-Werts [Sarmiento et al. 2021]. Betroffenen Frauen ist der Zusammenhang der Symptome mit der Menopause oft nicht bewusst und zusätzlich besteht eine Scheu,

im ärztlichen Gespräch von den Beschwerden zu berichten [Kingsberg et al. 2017, Kingsberg et al. 2013]. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil im Gegensatz zu VMS eine Verbesserung des GSM ohne eine Behandlung unwahrscheinlich ist.

Die Zeit um die Menopause ist eine Phase, in der eine schnelle Abnahme der Knochendichte zu beobachten ist [Greendale et al. 2012]. Infolgedessen erkranken 25 – 30 % der Frauen über 50 Jahre an **Osteoporose** [DGGG et al. 2020]. Diese systemische Skeletterkrankung ist durch eine unzureichende Knochenstabilität infolge einer Reduktion der Knochendichte und eine Veränderung der Knochenmikroarchitektur charakterisiert. Dabei spielt u. a. ein Ungleichgewicht des Knochenmetabolismus aufgrund der postmenopausalen Östrogenmangeldefizienz eine wichtige Rolle [Khosla und Pacifici 2021]. Dementsprechend zeigen mehrere Studien, dass auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VMS und einer geringeren Knochendichte besteht [Crandall et al. 2009, Gast et al. 2009].

Demnzerkrankungen könnten ebenfalls zu den Langzeitfolgen der Menopause gehören. So erkranken Frauen häufiger an Demenz als Männer, und dieser geschlechtsspezifische Unterschied bleibt auch nach Berücksichtigung des Alters als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Demnzerkrankungen und der längeren Lebenserwartung von Frauen bestehen [Pertesi et al. 2019]. Hormonelle Einflüsse könnten daher eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen. So fanden mehrere Studien eine Verbindung zwischen einer früh eintretenden Menopause und einem erhöhten Risiko für Demnzerkrankungen im Lebensverlauf [Gilsanz et al. 2019, Hao et al. 2023, Yoo et al. 2020]. Es werden jedoch noch weitere Untersuchungen benötigt, um die Zusammenhänge vollständig aufzuklären.

Es bleibt festzuhalten, dass der mit der Menopause einhergehende Östrogenmangel sowohl mit zahlreichen Symptomen während der menopausalen Transition und frühen Postmenopause als auch mit langfristigen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf- und Urogenitalsystem sowie auf Knochen und Gehirn verbunden ist.



4 DIAGNOSTIK

Um die Versorgung von Frauen, die unter klimakterischen Symptomen leiden, zu verbessern, ist es im ersten Schritt erforderlich, die Diagnosestellung zu optimieren. So ist bei Vorstellung einer Patientin mit typischen Beschwerden das folgende Vorgehen empfehlenswert (siehe auch Checkliste): Zunächst sollte vom Praxisteam eine Erfassung von Blutdruck, Puls, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI) und Bauchumfang durchgeführt werden. Dies sind wichtige Parameter zur Bestimmung des individuellen kardiometabolischen Risikos, welches ggf. bei der Beratung über die Behandlungsoptionen relevant wird [Lambrinouadaki et al. 2022]. Darüber hinaus sollte die Patientin bereits vor einem Beratungsgespräch eine Selbstbeurteilung mithilfe der *Menopause Rating Scale* (MRS) vornehmen (Download: https://zeg-berlin.de/wp-content/uploads/2017/01/MRS_German.pdf). Dieser Fragebogen erfasst die empfundene Intensität der elf wichtigsten klimakterischen, somatovegetativen, psychologischen und urogenitalen Symptome auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 4 (sehr starke Beschwerden). Inzwischen ist die MRS ein international etabliertes Instrument und ermöglicht die standardisierte Erfassung klimakterischer Symptome im zeitlichen und auch im therapeutischen Verlauf [Heinemann et al. 2004]. Im Rahmen der ärztlichen Konsultation sollte schließlich das reproduktive Stadium (STRAW +10) der Patientin erfasst werden [Harlow et al. 2012]. Gemäß der S3-Leitlinie der DGGG sollte dabei die Diagnose der Peri- und Postmenopause primär anhand klinischer Parameter erfolgen. Hormonelle Parameter in Form einer labordiagnostischen Messung des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) sollen lediglich bei Frauen mit klimakterischen Symptomen im

Alter von 40 – 45 Jahren und bei Frauen < 40 Jahren mit Anzeichen einer prämaternen Ovarialinsuffizienz hinzugezogen werden [DGGG et al. 2020].

Zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen kann eine Labordiagnostik, z. B. Schilddrüsenparameter, jedoch auch bei älteren Patientinnen hilfreich sein. Bildgebende Verfahren sind in der Regel für die Diagnosestellung des klimakterischen Syndroms nicht erforderlich, eine gynäkologische Untersuchung inkl. transvaginaler Ultraschalluntersuchung (TVUS) ist jedoch bei Frauen mit auffälligen Blutungsmustern indiziert. Zudem kann die TVUS vor Beginn einer HRT sinnvoll sein, um ein unauffälliges Aussehen von Uterus und Ovarien sicherzustellen. Der von der Europäischen Menopause- und Andropause-Gesellschaft (EMAS) vorgeschlagene Versorgungspfad für Frauen mittleren Alters weist zudem auf die Rolle der TVUS und Mammografie in Abhängigkeit von dem individuellen Zervix-, Endometrium-, Ovarial- und Mammakarzinomrisiko sowie den jeweiligen Empfehlungen der nationalen Leitlinien hin [Lambrinouadaki et al. 2022]. Da es die spätere Therapiewahl beeinflussen kann, ist bei Frauen mit klimakterischen Symptomen auch eine Bestimmung des individuellen Osteoporose-Risikos ratsam. Die Osteoporose-Leitlinie empfiehlt hierfür einen neuen Risikorechner, der das Alter, das Geschlecht, die Knochendichte und bis zu zwei weitere klinische Risikofaktoren berücksichtigt [DVO 2023]. Zusammen können diese Maßnahmen dabei helfen, Frauen mit klimakterischem Syndrom besser zu identifizieren und sowohl mögliche Langzeitfolgen der Menopause als auch Nutzen und Risiken der Therapieoptionen besser einschätzen zu können.

CHECKLISTE DIAGNOSTIK

- ✓ Erfassung von Blutdruck, Puls, Gewicht, Größe, BMI und Bauchumfang
- ✓ Selbstbeurteilung der Patientin mithilfe der MRS
- ✓ Erfassung des reproduktiven Stadiums gemäß STRAW +10
- ✓ FSH-Messung bei Frauen mit klimakterischen Symptomen im Alter von 40 – 45 Jahren und bei Frauen < 40 Jahren mit Anzeichen einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz
- ✓ Ggf. Labordiagnostik zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen: FSH, Östradiol (E₂), Thyrotropin (TSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), Anti-Thyreoperoxidase-(TPO-) Antikörper, Prolaktin (PRL), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS), Gesamttestosteron, Kortisol, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Kreatinin, Lipide, Lipoprotein a, 25-Hydroxyvitamin-D3 (25OHD3), Holotranscobalamin, Ferritin, C-reaktives Protein (CRP), kleines Blutbild, Transferrinsättigung
- ✓ TVUS bei auffälligen Blutungen oder zum Sicherstellen eines unauffälligen Aussehens von Uterus und Ovarien vor Beginn einer HRT
- ✓ Bestimmung des individuellen Osteoporose-Risikos

5 THERAPIE

Zur Linderung der klimakterischen Symptome stehen verschiedene Behandlungsstrategien zur Verfügung, die in der Reihenfolge ihrer Aufzählung in ihrer Wirksamkeit und den positiven Effekten auf die Langzeitfolgen der Menopause abnehmen: HRT, nicht hormonelle Pharmakotherapien und pflanzliche/alternative Therapien.

5.1 HORMONERSATZTHERAPIE

Die HRT gilt als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung von VMS und soll gemäß der Leitlinienempfehlung Frauen mit VMS nach einer Aufklärung über deren Nutzen und Risiken angeboten werden [DGGG et al. 2020]. Kernelement der HRT ist eine Östrogenkomponente (vornehmlich systemisches Östradiol [E₂]/Östradiolvalerat [E₂V] oder lokales Östriol [E₃], E₂ und Dehydroepiandrosteronsulfat [DHEA]), welche die Ursa-

che der Beschwerden, den Östrogenmangel, kompensieren soll. Während für hysterektomierte Frauen eine Östrogen-Monotherapie geeignet ist, ist bei Frauen mit intaktem Uterus und systemischer Östrogentherapie ein adäquater Gestagenzusatz erforderlich. Dieser dient dem Schutz vor einer Östrogen-induzierten Endometriumhyperplasie und der möglichen Entwicklung eines Endometriumkarzinoms. Eine solche kombinierte HRT kann in einem sequenziellen oder kontinuierlichen Schema angewendet werden. Ersteres umfasst eine kontinuierliche Östrogengabe mit sequenzieller Gestagengabe über jeweils 10 – 14 Tage in den letzten beiden Zykluswochen und wird bevorzugt bei Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause eingesetzt. Beim kontinuierlichen Schema, das primär bei Frauen in der Postmenopause eingesetzt wird, werden beide Komponenten durchgehend angewendet [DGGG et al. 2020].

In Deutschland sind verschiedene Östrogene und Gestagene in unterschiedlichen Formulierungen für die Behandlung peri- und postmenopausaler Frauen zugelassen. So gibt es Östrogene in oraler, transdermaler und vaginaler Applikationsform. Während die systemische, d. h. orale oder transdermale, Anwendung zur Behandlung von VMS empfohlen wird, sollte die lokale vaginale Anwendung bei Beschwerden im Zusammenhang mit dem GSM bevorzugt werden [Santoro et al. 2021]. Gestagene sind wiederum in oraler oder transdermaler Applikationsform ver-

füßbar, letztere jedoch nur in Form eines fix kombinierten Östrogen-Gestagen-Pflasters. Bei der Wahl des Gestagens können auch die unterschiedlichen androgenen, antiandrogenen, glukokortikoiden oder antimineralokortikoiden Partialwirkungen eine Rolle spielen. Hinsichtlich der Dosierungen von Östrogenen und Gestagenen gilt, dass die Östrogendosis auf die wirksame Dosis eingestellt werden sollte (Tabelle 1), wohingegen Gestagene in ihrer jeweiligen Transformationsdosis in Abhängigkeit von der Östrogendosis einzusetzen sind (Tabelle 2).

Tabelle 1: Tagesdosis von Östrogenen für die Behandlung peri- und postmenopausaler Frauen; modifiziert nach [Davis et al. 2023].

Östrogene	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
17β-Östradiol	0,5 mg	1,0 mg	1,5 – 2,0 mg
Östradiolvalerat	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
Östriol [#]	1,0 – 2,0 mg		
Transdermales Östradiol-Pflaster	25 – 37,5 µg	50 µg	75 – 100 µg
Östradiol-Gel [#]	0,5 mg	1,0 mg	1,5 mg
Östradiol-Hemihydrat-Gel [#]	0,75 mg	1,5 mg	2,25 – 3,0 mg
Transdermales Östradiol-Hemihydrat-Spray [#]	1,53 mg	3,06 mg	4,59 mg

[#]Nur als Monopräparat verfügbar.

Tabelle 2: Tagesdosis von Gestagenen für die Behandlung peri- und postmenopausaler Frauen; modifiziert nach [Davis et al. 2023].

Gestagene	Sequenzielles Schema		Kontinuierliches Schema	
	Mit niedrig dosiertem Östrogen	Mit mittel bis hoch dosiertem Östrogen	Mit niedrig dosiertem Östrogen	Mit mittel bis hoch dosiertem Östrogen
Chlormadinon [#]	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Cyproteronacetat [§]		1 mg		
Dienogest [§]	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Drospirenon [§]			2 mg	
Dydrogesteron	5 mg	10 mg	2,5 – 5 mg	5 – 10 mg
Mikronisiertes Progesteron	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg bei mittlerer Östrogendosis ⁺
Medroxyprogesteronacetat [§]	5 mg	5 – 10 mg	2,5 mg	2,5 – 5 mg
Norethisteronacetat [§]	1,25 – 2,5 mg	2,5 – 5 mg	0,1 mg mit 0,5 mg Östradiol, 0,5 mg mit 1,0 mg Östradiol	1,0 – 2,5 mg
Transdermales Norethisteronacetat/ Östradiol-Pflaster		0,14 – 0,25 mg		0,14 – 0,25 mg
Levonorgestrel/Östradiol-Pflaster				0,015 mg
Levonorgestrel-Intrauterinsystem [‡]			20 µg	20 µg

[#]Nur als Monopräparat verfügbar. [§]Nur in kombinierten Präparaten verfügbar. ⁺Diese Dosis könnte in Kombination mit der hohen Östrogendosis nicht immer für einen ausreichenden Endometriumschutz sorgen. [‡]Off-Label-Anwendung in Deutschland.

Neben der Östrogen-basierten HRT ist auch das synthetische Steroid Tibolon zur Behandlung klimakterischer Beschwerden bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Die Metaboliten des oral verabreichten Tibolon haben sowohl östrogene als auch gestagene und androgene Eigenschaften, sodass es eine alternative Therapieoption unabhängig vom Hysterektomie-Status darstellt [Lambrinoudaki et al. 2022].

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Östrogen-basierten HRT wurde in den letzten 20 Jahren in zahlreichen klinischen Studien und Beobachtungsstudien untersucht und lässt sich wie folgt zusammenfassen (Tabelle 3): In erster Linie stellt die HRT die wirksamste Behandlung von VMS und Symptomen des GSM dar. So reduziert die HRT die Häufigkeit von Hitzewallungen laut einer Cochrane-Analyse um 75 % und verringert zudem deren Intensität [Maclennan et al. 2004]. Darüber hinaus kann die Therapie auch die Schlafqualität verbessern und positive Effekte auf die Psyche sowie die Haut und Sinnesorgane ausüben [Cintron et al. 2017, NAMS 2022]. Zusätzlich hat die HRT einen positiven Einfluss auf einige Langzeitfolgen der Menopause, da sie mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für Osteoporose-assoziierte Frakturen verbunden ist und das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, verringert [DGGG et al. 2020, NAMS 2022].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der HRT gehören Brustspannen, Ödeme und psychologische Symptome [Maclennan et al. 2004]. Darüber hinaus stehen bei einer Nutzen-Risiko-Bewertung das Malignomrisiko,

insbesondere für Mammakarzinome, und das kardiovaskuläre Risiko im Fokus. Hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos schlussfolgert die Leitlinie der DGGG, dass die HRT bei Frauen ohne entsprechende Vorerkrankung mit einer geringen oder keiner Risikoerhöhung verbunden ist. Jedoch ist zu beachten, dass Frauen, die bereits ein Mammakarzinom haben oder hatten, keine Form der systemischen HRT erhalten sollen. Insgesamt steht das Mammakarzinomrisiko in Zusammenhang mit der Zusammensetzung der HRT sowie der Art und Dauer der Anwendung. So gilt bei einer vaginalen Östrogentherapie eine Erhöhung des Risikos als unwahrscheinlich und im Rahmen einer kombinierten HRT wird Progesteron und Dydrogesteron eine geringere Risikoerhöhung zugeschrieben als anderen Gestagenen. Zudem geht nach Beendigung der Therapie das Mammakarzinomrisiko zurück [DGGG et al. 2020]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten vor Beginn einer HRT gründlich abgeklärt und ggf. behandelt werden, da sich hieraus Kontraindikationen ergeben können. Eine orale HRT ist im Gegensatz zur transdermalen Anwendung mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden und könnte das Schlaganfallrisiko ebenfalls erhöhen. Letzteres ist bei jüngeren Frauen in absoluten Zahlen aber sehr gering [DGGG et al. 2020]. Insgesamt wird die HRT bei Frauen ohne bestehende koronare Herzkrankheit oder Mammakarzinom in der Vorgeschichte als sicher angesehen, wenn sie in einem Alter von unter 60 Jahren und innerhalb von zehn Jahren nach Eintritt der Menopause begonnen wird [Santoro et al. 2021].

Tabelle 3: Zusammenfassung von Nutzen und Risiken der HRT bei gesunden Frauen < 60 Jahren.

Nutzen	Risiken
<ul style="list-style-type: none"> • Klimakterische Symptome ↓ • Knochengesundheit • Kardiovaskuläre Gesundheit • Prävention von Diabetes Typ II • Positive Effekte auf Haut und Haare • Kognitive Gesundheit • Gewichtsstabilisierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Evtl. Ovarialkarzinomrisiko ↑ • Mammakarzinomrisiko ↑ bei kombinierter HRT über > 5 Jahre • VTE-/Schlaganfall-Risiko ↑ bei oraler Östrogenkomponente

VTE: venöse Thromboembolien, HRT: Hormonersatztherapie

5.2 NICHT HORMONELLE THERAPIEN

Als nicht hormonelle pharmakologische Therapieoptionen kommen Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen infrage, darunter Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) (beides Antidepressiva) und Gabapentin (Antikonvulsivum). Es gibt gute und konsistente Evidenz für die Wirksamkeit dieser Substanzen in Bezug auf die Reduktion von VMS [NAMS 2023], im Vergleich zur HRT sind sie jedoch in jedem Fall weniger wirksam und sollen daher nicht als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden. Vielmehr dienen sie als Behandlungsoption für Frauen, bei denen eine Kontraindikation für die HRT vorliegt [DGGG et al. 2020]. Handelt es sich dabei um Frauen mit einem Mammakarzinom, die mit Tamoxifen behandelt werden, so ist aber zu beachten, dass einige SSRI die Aktivität des Enzyms Cytochrom P450 inhibieren und dadurch die Metabolisierung von Tamoxifen beeinflussen. Daneben sind alle genannten Therapieoptionen auch mit einem nennenswerten Nebenwirkungsrisiko verbunden. Bei der Anwendung von Gabapentin sind zudem ein potenzieller Missbrauch und eine mögliche Abhängigkeit zu bedenken [Lambrinoudaki et al. 2022].

Auch Befeuchtungs- und Gleitmittel stellen eine wichtige nicht hormonelle Behandlungsoption dar, wenn sich die klimakterischen Beschwerden auf vulvovaginale Symptome des GSM beschränken. Laut Leitlinie der DGGG soll diesen Betroffenen eine Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit einer vaginalen Östrogentherapie empfohlen werden [DGGG et al. 2020].

Eine neue nicht hormonelle Therapiestrategie zur spezifischen Behandlung von VMS ist der Einsatz von Neurokinin-3-(NK3-)Rezeptor-Antagonisten. Diese Wirkstoffe verhindern die Bindung von Neurokinin B an den NK3-Rezeptor auf östrogensensitiven Neuronen im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus und verhindern eine östrogenmangelbedingte Hyperaktivierung thermoregulatorischer Signalwege. Seit Dezember 2023 ist mit Fezolinetant der erste Wirkstoff dieser Klasse zur Behandlung von Frauen mit mäßigen bis schweren menopausalen VMS zugelassen. In zwei Phase-III-Studien, die Frauen im Alter von 40 – 65

Jahren mit mindestens sieben mäßigen bis schweren VMS pro Tag einschlossen, zeigte sich unter Fezolinetant eine signifikante Reduktion der Häufigkeit und Intensität der VMS gegenüber Placebo in Woche 4 und 12. Die Verbesserung der Symptome begann bereits in Woche 1 und hielt bis Woche 52 an [Johnson et al. 2023, Lederman et al. 2023]. Darüber hinaus führte die Therapie im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Arbeitsproduktivität [Cano et al. 2024]. Weitere NK3-Rezeptor-Antagonisten befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung; am weitesten fortgeschritten ist dabei Elinzanetant, welches neben dem NK3- auch den NK1-Rezeptor bindet. In Phase-II- und Phase-III-Studien zeigte Elinzanetant ebenfalls eine schnelle, dosisabhängige und signifikante Verbesserung von VMS sowie eine Verbesserung von Schlaf und Lebensqualität [Pinkerton et al. 2024, Sassarini und Anderson 2024]. Vor kurzem wurde auf Basis des OASIS-Studienprogramms die Zulassung von Elinzanetant zur Behandlung von VMS im Zusammenhang mit der Menopause bei der *Food and Drug Administration* (FDA) beantragt [Pressemitteilung 2024]. Zusammengefasst stellen NK3-Rezeptor-Antagonisten eine neue, vielversprechende Therapieoption für Frauen dar, die eine hormonelle Behandlung ablehnen oder eine Kontraindikation aufweisen. Dabei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus primär auf VMS und ggf. damit assoziierte Beschwerden beschränkt ist, jedoch hier bisherigen alternativen Therapien überlegen ist und vergleichbar zur HRT sein könnte [Morga et al. 2024].

5.3 PFLANZLICHE UND ALTERNATIVE THERAPIEN

Es gibt eine ganze Reihe an pflanzlichen Präparaten und alternativen Therapiestrategien, wie kognitive Verhaltenstherapie, Akupunktur und Hypnose, die zur Linderung klimakterischer Beschwerden angeboten oder diskutiert werden. Die zugehörigen klinischen Studien sind allerdings häufig qualitativ unzureichend oder die Datenlage ist nicht eindeutig. Die Leitlinie der DGGG kommt zu dem Schluss, dass Cimicifuga-Präparate, Isoflavone und kognitive Verhaltenstherapie bei VMS angewendet werden können.

Im Einzelnen wird dazu ausgeführt, dass die Wirksamkeit von Extrakten der Cimicifuga-(Traubensilberkerze-)Wurzeln mangels qualitativ hochwertiger Studien zwar nicht gesichert, ein Nutzen aber möglich ist. Da erhebliche Unterschiede in der Zubereitung der Präparate bestehen können, ist die Sicherheit ebenso ungewiss. Es wird in jedem Fall empfohlen, solche Produkte zu verwenden, die als Arzneimittel registriert sind und damit festgelegte Standards und Qualitätskriterien erfüllen [DGGG et al. 2020].

Isoflavone sind sekundäre Pflanzenstoffe mit einer östrogenähnlichen chemischen Struktur (Phytoöstrogene), die insbesondere in Soja und Rotklee vorkommen. Eine Dosis von > 30 mg/Tag war in einigen Studien wirksam zur Behandlung von VMS, andere Studien konnten dies wiederum nicht bestätigen [Lethaby et al. 2013]. Da Phytoöstrogene mit dem humanen Östrogenrezeptor interagieren können, ist die Einnahme von Isoflavon-Präparaten nicht für Frauen geeignet, die ein Mammakarzinom haben oder hatten [DGGG et al. 2020].

Die kognitive Verhaltenstherapie etablierte sich ursprünglich als Intervention für Menschen mit Angst-

störungen und Depression, wurde inzwischen aber speziell für Frauen mit klimakterischen Symptomen weiterentwickelt. Neben den biologischen Ursachen der Symptome, d. h. dem Östrogenmangel, berücksichtigt sie auch psychologische und soziale Einflussfaktoren und vermittelt Strategien zum Umgang mit VMS, Stress und Schlafstörungen. Die Datenlage zeigt insgesamt, dass die kognitive Verhaltenstherapie zu einer signifikanten Reduktion von VMS und Begleitbeschwerden führt. Sie kann sowohl als Einzel- oder Gruppentherapie als auch als Selbsthilfe angeboten werden [DGGG et al. 2020, Hunter 2021].

Auch die Nordamerikanische Menopause-Gesellschaft (*North American Menopause Society*, NAMS) empfiehlt die kognitive Verhaltenstherapie als Behandlungsoption für Frauen mit VMS. Im Gegensatz zur deutschen Leitlinie werden im Positionspapier der NAMS hingegen pflanzliche Präparate zur Behandlung von VMS nicht empfohlen [NAMS 2023]. Es herrscht diesbezüglich also auch zwischen den Fachverbänden kein Konsens. Entscheidend ist, dass sich die Empfehlungen speziell auf die Behandlung von VMS beziehen, positive Effekte auf einzelne andere klimakterische Beschwerden sind dennoch möglich.

6 PATIENTINNENBERATUNG

Frauen mittleren Alters wünschen sich Informationen und Beratung zum Thema Menopause. Dementsprechend empfiehlt die Leitlinie der DGGG, Betroffene zu den folgenden Aspekten zu beraten: (i) den Phasen der Peri- und Postmenopause inkl. deren Diagnose, (ii) den typischen klimakterischen Symptomen, (iii) den langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen der Menopause, (iv) den Lebensstilveränderungen und anderen Maßnahmen zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit und des Wohlbefindens sowie (v) Nutzen und Risiken der unterschiedlichen Behandlungsoptionen [DGGG et al. 2020]. Das Beratungsbedürfnis wird jedoch zu häufig nicht zufriedenstellend adressiert, wie die eingangs erwähnte Umfrage in Deutschland unter Frauen zwischen 45 und 60 Jahren zeigte, in der sich 37 % der Befragten von ihren Gynäkolog*innen mittel-

mäßig oder schlecht/sehr schlecht zur Menopause beraten fühlten. In Bezug auf die Beratung zu Therapieoptionen betrug dieser Anteil sogar 50 % [Stute et al. 2022b]. Dabei führt bereits die Aufklärung der Frauen mithilfe spezieller Informationsprogramme zu einer Verbesserung der Lebensqualität [Keye et al. 2023].

Im Rahmen des Beratungsgesprächs ist es wichtig, sowohl die individuellen Fragen als auch die persönlichen Wünsche der Frauen zu berücksichtigen und in einen Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung einzubeziehen. So sollten für jede Patientin gemeinsam die individuellen Therapieziele definiert werden, wobei z. B. die Erstellung einer „Wunschliste“, sortiert nach Priorität, ein gutes Hilfsmittel sein kann. Für diese einzelnen Ziele können anschließend

die jeweiligen Therapieoptionen mit ihren Vor- und Nachteilen besprochen werden. Dabei gilt es eine ganze Reihe von Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Neben der Patientinnen- und Familienanamnese, dem Alter und dem menopausalen Status gehört dazu auch der Kontrazeptionsbedarf. So sollten Frauen < 50 Jahren mit Amenorrhoe über weniger als zwei Jahre und Frauen > 50 Jahre mit Amenorrhoe über weniger als ein Jahr weiterhin verhüten [DGGG et al. 2020]. Auch Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Bewegung sowie Nikotin- und Alkoholkonsum beeinflussen die Therapieoptionen. Gleichzeitig kann eine

Modifikation des Lebensstils bei der Bewältigung klimakterischer Symptome und der Prävention chronischer Erkrankungen im Zusammenhang mit der Menopause und dem Altern Unterstützung leisten und entsprechende Maßnahmen sollten den betroffenen Frauen dargestellt werden. Weitere bei der Beratung zu berücksichtigende Einflussfaktoren sind die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Malignomen sowie Osteoporose und nicht zuletzt der Patientinnenwunsch. Wie die verschiedenen Aspekte die Therapiewahl beeinflussen können, verdeutlichen die beiden nachfolgenden fiktiven Fallbeispiele.

FALLBEISPIEL 1 43-JÄHRIGE PATIENTIN



Eine 43 Jahre alte Frau sucht die Praxis aufgrund klimakterischer Symptome auf. Weiterer Grund für die Konsultation ist eine Beratung zur Kontrazeption. Der Menstruationszyklus hat eine Länge von 35 – 50 Tagen und der FSH-Wert ist erhöht, sodass als reproduktives Stadium die **frühe menopausale Transition** festgestellt werden kann. Die Patientin ist Nichtraucherin mit einem BMI von 20, hat keine Komorbiditäten und wird nicht medikamentös behandelt. Sie berichtet jedoch, dass ihre Mutter an einem Mammakarzinom erkrankte. Auf der „Wunschliste“ der Patientin steht: keine Hitzewallungen, bessere Stimmung, besserer Schlaf und keine „Chemie“. Da die HRT die wirksamste Therapie zur Linderung von VMS darstellt und sich positiv auf die Stimmung und den Schlaf auswirken kann, wird die Patientin ausführlich über deren Vor- und Nachteile informiert. Um ihrem Wunsch nach „keiner Chemie“ zu entsprechen, wird der Patientin erklärt, dass bioidentische Hormone, wie E_2 , E_3 , Östetrol (E_4) und Progesteron, die gleiche chemische und molekulare Struktur wie die vom menschlichen Körper produzierten Hormone haben. Des Weiteren wird erläutert, dass das individuelle Mammakarzinomrisiko bedingt

durch Alter, familiäre Vorgeschichte etc. und die Anwendung einer HRT keinen additiven Effekt auf die Inzidenz von Mammakarzinomen zu haben scheint [NAMS 2022]. In Bezug auf den Kontrazeptionsbedarf wird die Patientin darüber aufgeklärt, dass in der frühen menopausalen Transition eine Verhütung erforderlich ist. Dabei ist zu beachten, dass mit dem Alter das Risiko für VTE und arterielle Thromboembolien steigt. Für Frauen > 35 Jahre eignen sich daher besonders Gestagen-Monopräparate, Spiralen oder die Kombinationen E_2V /Dienogest (E_2V /DNG), E_2 /Nomegestrolacetat (E_2 /NOMAC) oder E_4 /Drospirenolon (E_4 /DRSP). **Unter Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren wird der Patientin schließlich eine niedrig dosierte sequenzielle HRT vorgeschlagen. Der Applikationsmodus (oral oder transdermal) kann dabei von der Patientin frei gewählt werden, da sowohl die Eigen- als auch Familienanamnese unauffällig für Herz-Kreislauf-Erkrankungen war und zwischen beiden Applikationsarten kein Unterschied hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos besteht. Mit Einbeziehung einer kontrazeptiven Wirkung kommen E_2V /DNG, E_2 /NOMAC oder E_4 /DRSP infrage.**



FALLBEISPIEL 2 48-JÄHRIGE PATIENTIN

Eine 48-jährige Frau wird aufgrund klimakterischer Symptome in der Praxis vorstellig. Ihr Menstruationszyklus ist auf vier Monate verlängert, d. h. ihr reproduktives Stadium entspricht der **späten menopausalen Transition**. Die Patientin ist Nichtraucherin mit einem BMI von 20 und nimmt keine Medikamente ein. In der Vergangenheit hatte sie eine tiefe Venenthrombose erlitten, weist jedoch keine Thrombophilie auf. Die Familienanamnese ergibt, dass der Vater eine Herzerkrankung hatte. Nach ihren Therapiezielen gefragt, gibt die Patientin an, sich weniger Hitzewallungen, bessere Stimmung, besseren Schlaf und keinen Einfluss auf das VTE-Risiko zu wünschen. Unter Berücksichtigung der zu Beginn des vorliegenden Kapitels genannten Einflussfaktoren wird die Patientin zu den Thera-

pieoptionen beraten. Dabei wird die Empfehlung der Leitlinie berücksichtigt, dass Frauen mit VMS eine HRT angeboten werden und ausführlich über deren Vor- und Nachteile aufgeklärt werden soll. Zwar stellen VTE in der eigenen oder familiären Vorgeschichte eine Kontraindikation für die orale HRT dar, aber transdermal appliziertes Östrogen kann nach sorgfältiger Risikoabwägung in Betracht gezogen werden. Des Weiteren haben mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron ein günstigeres VTE-Risikoprofil als andere Gestagene [Tremollieres et al. 2011]. **Vor diesem Hintergrund wird der Patientin eine sequenzielle HRT in Standarddosierung unter Verwendung eines transdermalen Östrogens in Kombination mit mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron vorgeschlagen.**

7 FAZIT

Die Menopause kennzeichnet das Ende der reproduktiven Phase einer Frau und geht mit gravierenden hormonellen Umstellungen einher, wobei die nachlassende Östrogenproduktion als Ursache des klimakterischen Syndroms im Mittelpunkt des klinischen Interesses steht. Das wichtigste Merkmal klimakterischer Symptome stellen VMS mit den Leitsymptomen Hitzewallungen und Nachtschweiß dar, aber auch andere Beschwerden, die die sexuelle Funktion, das Urogenitalsystem, Muskeln und Gelenke, Haut und Haare oder das Gewicht und den Metabolismus betreffen, gehören dazu. Darüber hinaus sind verschiedene Langzeitfolgen der Menopause bekannt. Die klimakterischen Symptome können die betroffenen Frauen stark belasten, die Lebensqualität beeinträchtigen und damit auch

zu Einschränkungen im Arbeitsleben führen. Dafür sollte sowohl in der Gesellschaft als auch unter den medizinischen Fachkräften eine größere Aufmerksamkeit geschaffen werden. Bei den Frauen besteht wiederum ein Bedarf an qualifizierter Aufklärung und Beratung zu Symptomen, Diagnostik und Therapieoptionen. Letztere setzen sich aus der klassischen HRT, nicht hormonellen Therapien und pflanzlichen/alternativen Therapien zusammen. Fundierte Kenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit der Therapien sowie den möglichen Einflussfaktoren stellen die Basis für eine gelungene Patientinnenberatung dar, in der unter Berücksichtigung der individuellen Wünsche der Frauen gemeinsam eine Therapieentscheidung getroffen werden kann.

8 LITERATUR

- 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
- Baker FC**, Lampio L, Saaresranta T, et al. Sleep and sleep disorders in the menopausal transition. *Sleep Med Clin* 2018;13(3):443 – 56
- Bansal R** und Aggarwal N. Menopausal hot flashes: a concise review. *J Midlife Health* 2019;10(1):6 – 13
- Cano A**, Nappi RE, Santoro N, et al. Fezolinetant impact on health-related quality of life for vasomotor symptoms due to the menopause: pooled data from SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 randomised controlled trials. *BJOG* 2024; 10.1111/1471 – 0528.17773
- 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
- Crandall CJ**, Zheng Y, Crawford SL, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009;16(2):239 – 46
- Davis SR**, Taylor S, Hemachandra C, et al. The 2023 practitioner's toolkit for managing menopause. *Climacteric* 2023;26(6):517 – 36
- DGGG**, OEGGG und SGGG. S3-Leitlinie: Peri- und Postmenopause – Diagnose und Interventionen. 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>. Abgerufen am 18.04.2023
- DVO**. S3-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001>. Abgerufen am 24.06.2024
- ESHRE**. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency. 2015. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>. Abgerufen am 17.08.2024
- Faubion SS**, Enders F, Hedges MS, et al. Impact of menopause symptoms on women in the workplace. *Mayo Clinic Proceedings* 2023;98(6):833 – 45
- Gast GC**, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause* 2009;16(2):231 – 8
- Gilsanz P**, LZ Lee C, Corrada MM, et al. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology* 2019;92(17):e2005-e14
- Greendale GA**, Sowers M, Han W, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* 2012;27(1):111 – 8
- Hao W**, Fu C, Dong C, et al. Age at menopause and all-cause and cause-specific dementia: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Hum Reprod* 2023;38(9):1746 – 54
- 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. *Menopause* 2012;19(4):387 – 95
- Heinemann K**, Ruebig A, Potthoff P, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:45
- Hunter MS**. Cognitive behavioral therapy for menopausal symptoms. *Climacteric* 2021;24(1):51 – 6
- 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
- Keye C**, Varley J und Patton D. The impact of menopause education on quality of life among menopausal women: a systematic review with meta-analysis. *Climacteric* 2023;26(5):419 – 27
- Khosla S** und Pacifici R. Chapter 32 – Estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis. In: Dempster DW, Cauley JA, Bouxsein ML, et al. (Hrsg.), *Marcus and Feldman's Osteoporosis (Fifth Edition)*. Academic Press, 2021;773 – 97
- Kingsberg S**, Banks V, Caetano C, et al. Real-world clinical evaluation of natural and induced vasomotor symptoms in the USA and Europe. *Climacteric* 2024; 10.1080/13697137.2024.2340472:1 – 9
- Kingsberg SA**, Krychman M, Graham S, et al. The women's EMPOWER survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med* 2017;14(3):413 – 24
- Kingsberg SA**, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013;10(7):1790 – 9
- Kuhl H** und Wiegatz I. *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*. UNI-MED Science, 2008
- Lambrinoudaki I**, Armeni E, Goulis D, et al. Menopause, wellbeing and health: a care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas* 2022;163:1 – 14
- 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
- Lethaby A**, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(12):CD001395
- Maclennan AH**, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(4):Cd002978
- Monteleone P**, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(4):199 – 215
- Morga A**, Ajmera M, Gao E, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause. *Menopause* 2024;31(1):68 – 76
- NAMS**. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29(7):767 – 94
- NAMS**. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2023;30(6):573 – 90
- Noss D** und Ortmann O. *Klimakterium und Menopause*. In: Kaufmann M, Costa SD und Scharl A (Hrsg.), *Die Gynäkologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013;80 – 90
- Paramsothy P**, Harlow SD, Nan B, et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2017;24(2):142 – 9
- Pertesi S**, Coughlan G, Puthusseryppady V, et al. Menopause, cognition and dementia – a review. *Post Reprod Health* 2019;25(4):200 – 6
- Pinkerton JV**, Simon JA, Joffe H, et al. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA* 2024; 10.1001/jama.2024.14618

Pressemitteilung. Journal of the American Medical Association veröffentlicht Elinzanetanant Phase-III-Studiendaten. 2024. <https://www.bayer.com/media/journal-of-the-american-medical-association-veroeffentlicht-elinzanetanant-phase-iii-studiendaten/>. Abgerufen am 22.08.2024

Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(1):1 – 15

Sarmento ACA, Costa APF, Vieira-Baptista P, et al. Genitourinary syndrome of menopause: epidemiology, physiopathology, clinical manifestation and diagnostic. *Front Reprod Health* 2021;3:779398

Sassarini J und Anderson RA. Elinzanetanant: a phase III therapy for postmenopausal patients with vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 2024;33(1):19 – 26

Stute P. Kapitel 2 – Reproduktive Stadien. (Hrsg.). Springer Verlag, vor Veröffentlichung

Stute P, Cano A, Thurston RC, et al. Evaluation of the impact, treatment patterns, and patient and physician perceptions of vasomotor symptoms associated with menopause in Europe and the United States. *Maturitas* 2022a;164:38 – 45

Stute P, Eversheim H, Ortius-Lechner D, et al. Care reality of menopausal women in Germany: healthcare research using quantitative (SHI claims data) and qualitative (survey) data collection. *Arch Gynecol Obstet* 2022b;306(2):513 – 21

Theis S, Baumgartner SJ, Janka H, et al. Quality of life in menopausal women in the workplace – a systematic review. *Climacteric* 2023;26(2):80 – 7

Thurston RC. Vasomotor symptoms and cardiovascular health: findings from the SWAN and the MsHeart/MsBrain studies. *Climacteric* 2024;27(1):75 – 80

Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69(2):195 – 8

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)* 2013;22(11):983 – 90

Yoo JE, Shin DW, Han K, et al. Female reproductive factors and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol* 2020;27(8):1448 – 58



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemedipoint.de/gynaekologie/menopausenmanagement/> beantworten.

LERNKONTROLLFRAGEN

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

VNR: 2760909013872380011 | Gültigkeit: 15.10.2024 – 15.10.2025

1. Etwa **wie viele** Frauen in Deutschland sind zwischen 40 und 55 Jahre alt und damit potenziell im Klimakterium?
 - A) 6 Millionen
 - B) 7 Millionen
 - C) 8 Millionen
 - D) 9 Millionen
 - E) 10 Millionen

2. Was ist ein Merkmal für die Phase der **späten menopausalen Transition**?
 - A) Wiederholt ≥ 7 Tage Unterschied in der Länge aufeinander folgender Zyklen
 - B) Amenorrhoe ≥ 60 Tage
 - C) Hohe antrale Follikelzahl (AFC)
 - D) Niedriger Spiegel des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH)
 - E) Sehr hoher Spiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH)

3. Welche Aussage zu klimakterischen Symptomen ist **falsch**?
 - A) Die Symptome sind während der ersten ein bis zwei Jahre nach der Menopause am häufigsten und stärksten ausgeprägt.
 - B) Ein früher Eintritt in die menopausale Transition ist mit einer kurzen Dauer derselben und einer potenziell kürzeren Symptombdauer verbunden.
 - C) Vasomotorische Symptome (VMS) sind mit einer Prävalenz von $> 80\%$ das wichtigste klinische Merkmal des Klimakteriums.
 - D) Es gibt einen Zusammenhang zwischen VMS und der langfristigen kardiovaskulären Gesundheit postmenopausaler Frauen.
 - E) Das genitourinäre Menopausensyndrom kann sich u. a. in Form von vaginaler Trockenheit, Dyspareunie, Harndrang, Dysurie und Harnwegsinfektionen präsentieren.

4. Was ist **nicht** Teil der empfohlenen Standard-Diagnostik bei einer 43-jährigen Patientin mit typischen klimakterischen Beschwerden?
 - A) Erfassung von Blutdruck, Puls, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index und Bauchumfang
 - B) Selbstbeurteilung der Patientin mithilfe der *Menopause Rating Scale*
 - C) Erfassung des reproduktiven Stadiums
 - D) FSH-Messung
 - E) Mammografie

5. Was gilt als **Therapie der ersten Wahl** zur Behandlung von VMS?
 - A) Hormonersatztherapie (HRT)
 - B) Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
 - C) Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)
 - D) Gabapentin
 - E) Cimicifuga-Präparate

6. Welche Aussage zur Anwendung der HRT ist **falsch**?
 - A) Für hysterektomierte Frauen ist eine Östrogen-Monotherapie geeignet.
 - B) Bei der sequenziell kombinierten HRT erfolgt die Gestagengabe über 10 – 14 Tage in den letzten beiden Zykluswochen.
 - C) Die kontinuierliche HRT wird primär bei Frauen in der Perimenopause eingesetzt.
 - D) Bei der Wahl des Gestagens können unterschiedliche Partialwirkungen eine Rolle spielen.
 - E) Gestagene werden in der jeweiligen Transformationsdosis in Abhängigkeit von der Östrogendosis eingesetzt.

7. Welche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit der HRT ist falsch?

- A) Die HRT kann positive Effekte auf die Psyche ausüben.
- B) Die HRT ist mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für Osteoporose-assoziierte Frakturen verbunden.
- C) Die HRT verringert das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln.
- D) Frauen, die ein Mammakarzinom haben oder hatten, sollen keine Form der systemischen HRT erhalten.
- E) Eine transdermale HRT ist im Gegensatz zur oralen Anwendung mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien verbunden.

8. Bei welcher dieser Wirkstoffklassen handelt es sich um eine erstmalig zugelassene nicht hormonelle Therapie zur spezifischen Behandlung von VMS?

- A) Anti-Neurokinin-B-Antikörper
- B) Anti-Substanz-P-Antikörper
- C) Anti-Neurokinin-5-Rezeptor-Antikörper
- D) Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonisten
- E) Neurokinin-1-Rezeptor-Agonisten

9. Welche Aussage zu pflanzlichen und alternativen Therapien ist richtig?

- A) Die Sicherheit aller verfügbaren Cimicifuga-Präparate wurde in qualitativ hochwertigen Studien belegt.
- B) Isoflavone haben eine progesteronähnliche chemische Struktur.
- C) Isoflavon-Präparate sind auch für Frauen geeignet, die ein Mammakarzinom haben oder hatten.
- D) Die kognitive Verhaltenstherapie führt zu einer signifikanten Reduktion von VMS und Begleitbeschwerden.
- E) Positive Effekte pflanzlicher Therapien auf andere klimakterische Beschwerden abgesehen von VMS können ausgeschlossen werden.

10. Welche der folgenden Frauen sollte weiterhin verhüten?

- A) 48-jährige Frau mit Amenorrhoe über 2,5 Jahre
- B) 49-jährige Frau mit Amenorrhoe über 1 Jahr
- C) 51-jährige Frau mit Amenorrhoe über 2 Jahre
- D) 53-jährige Frau mit Amenorrhoe über 1 Jahr
- E) 55-jährige Frau mit Amenorrhoe über 1,5 Jahre

IMPRESSUM

AUTORIN

Prof. Dr. med. Petra Stute

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
Bern, Schweiz

INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN

Referentenhonorare von Astellas, Besins Healthcare, Exeltis, Gedeon Richter, Jenapharm, Theramex

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Christian Adler
KW MEDIPOINT, Bonn

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

Diese Fortbildung wurde von Jenapharm GmbH & Co. KG mit insgesamt 19.316 € finanziert.
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 online verfügbar.