

## IV-4 Hormonsubstitution (HRT) im Klimakterium

F. MELCHERT, K. SCHMIDT-GOLLWITZER und K. MACHENS

Die Sexualsterioide, Estrogene, Gestagene und Androgene, beeinflussen pleiotrop den weiblichen Organismus. Der Verlust der estrogenen und gestagenen Aktivität im Klimakterium ist mit einer Reihe von Störungen verbunden, die unterschiedlich intensiv sein können, kurz dauernd, aber auch Jahre anhaltend mit Spätfolgen im Alter.

Immerhin spielt sich das letzte Drittel der Lebensphase der Frau in einem partiellen „Estrogenmangelzustand“ ab, der zusätzlich vom Alterungsprozess überlagert wird.

Ein hormoneller Mangelzustand, der zu Beschwerden führt, muss behandelt werden. Das gilt bei den anderen endokrinen Organen als Postulat. Das gleiche Behandlungsprinzip sollte auch bei Beschwerden als Folge des Verlustes der ovariellen Funktion gelten.

Bei der Hormonsubstitution der prä-, peri- und postmenopausalen Frau ist zu berücksichtigen, dass die Störungen durch den (partiellen) Estrogenmangel einen individuell sehr unterschiedlichen „Leidensdruck“ bewirken können.

An die medikamentöse Behandlung sind die Forderungen zu stellen, die *Compliance* der Medikation zu verbessern, d.h., die Hormonbehandlung der Frau in den Phasen Prämenopause, Perimenopause, Postmenopause und

Senium anzupassen und die Sicherheit zu erhöhen (Tab. 1). Diesen Forderungen wurde seit Markteinführung vor 40 Jahren nicht in erforderlichem Maße Rechnung getragen, z.B. waren die Dosierungen häufig für eine lang dauernde Behandlung der postmenopausalen Frau zu hoch, die Regime nicht angepasst.

### 1 Das Klimakterium

#### 1.1 Menopause, Perimenopause, Prämenopause, Postmenopause

Das Klimakterium ist der Zeitraum im Leben einer Frau, in welchem die Ovarien ihre generative und endokrine Funktion verlieren. Für die meisten Frauen vollziehen sich diese „Wechseljahre“ zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, doch besteht hier eine große individuelle Schwankungsbreite (s. auch Abb. 1).

Tritt die ovarielle Insuffizienz vor dem 40. Lebensjahr auf, so spricht man vom *Climax praecox*.

Menopause ist der Zeitpunkt der letzten Menstruation, dem retrospektiv ein Jahr lang keine weitere ovariell gesteuerte uterine Blutung folgt. Im Mittel tritt die Menopause im 51. Lebensjahr auf.

Tabelle 1: Compliance bei HRT (nach Strothmann und Schneider, Climacteric 2003)

Europäische epidemiologische Studie mit 8012 Frauen (Alter 45–75 Jahre)	
Land	Durchschnittliche Anwendungsdauer
Deutschland	9,7 Jahre
Großbritannien	7,9 Jahre
Frankreich	7,6 Jahre

Terminologie	Reproduktive Phase			Klimakterium		Menopause	Postmenopause	
	früh	Höhepunkt	spät	früh	spät*		früh*	spät
				Perimenopause				
Alter/Jahre	14–18	18–40	40–45	40	55–60	a) 1 Jahr	b) 4 Jahre	bis zum Tod > 65
Menstruationszyklen	variabel bis regelmäßig	regelmäßig			Amenorrhoe			
Endokrinologie	E2 Progesteron (Prog.) FSH LH	E2: „normal“ bis ↑ Prog.: „normal“ bis ↓ FSH: „normal“ bis ↑ LH: „normal“ (↑)	↓ E2 ↓ Progesteron ↑ FSH ↑ LH			↓ E2 ↓ Progesteron** ↑ FSH ↑ LH		

\* häufig Auftreten vasomotorischer Beschwerden; \*\* im Serum kaum noch nachweisbar

Abbildung 1: Altersphasen und hormoneller Status der Frau (Quelle: STRAW, Menopause 2001)

Nach der WHO *Definition 1996* umfasst die *Perimenopause* die Zeit 2–8 Jahre vor der Menopause und ein Jahr nach der letzten Menstruation. Sie ist gekennzeichnet durch Zyklusstörungen und andere physiologische Veränderungen.

Die *Postmenopause* ist der Zeitraum nach der Menopause und nach 12-monatiger Amenorrhoe, hormonell gekennzeichnet durch hohe Gonadotropinspiegel (FSH, LH) und niedrige Estrogenspiegel.

Als *Prämenopause* wird im deutschen Sprachraum die der Menopause unmittelbar vorhergehende Phase angesehen. Auch die International Menopause Society (IMS) definiert die Prämenopause als die ein bis zwei Jahre unmittelbar vor der Menopause, während nach der WHO-Definition die gesamte reproduktive Phase darunter verstanden wird.

Tabelle 2: Demographische Daten (Vereinte Nationen, 2003)

Anstieg der Anzahl der postmenopausalen Frauen (weltweit)		
• 1998:		mehr als 477 Mio.
• 2025:		ca. 1.1 Mrd.
• Menopausenalter (ø):		51 Jahre
• Lebenserwartung (Europa):	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>
– 2000–2005:	78,2 Jahre	70,1 Jahre
– 2005–2010:	78,8 Jahre	71,1 Jahre
– 2010–2015:	79,3 Jahre	72,0 Jahre
– 2015–2020:	79,9 Jahre	73,1 Jahre

## 1.2 Das Klimakterische Syndrom

### 1.2.1 Prämenopause

Nach dem 40. Lebensjahr treten häufig Zyklusstörungen auf. Ursache hierfür sind Veränderungen wie Gefäßsklerosierung am Ovar, Follikelverarmung und die eingeschränkte Enzymaktivität, die durch die Gonadotropine (FSH, LH) nicht mehr adäquat stimuliert wird. Die Biphasigkeit des Menstruationszyklus ist meist aufgehoben durch Follikelreifungsstörungen, Spätovulationen bzw. Anovulationen. Charakteristisch für die prämenopausale Phase sind die *Estrogendominanz* und die *Insuffizienz der Lutealphase*.

Die hormonelle Situation ist gekennzeichnet durch:

- relativ hohe Estradiolspiegel
- Anstieg der FSH-Werte
- LH normal bis gering erhöht
- Progesteronwerte häufig niedrig (verkürzte Corpus-luteum-Phase)

Die *klinischen* Merkmale dieser Phase sind:

- dysfunktionale Blutungen
- Polymenorrhoe, Oligomenorrhoe
- prämenstruelles Syndrom (Gewichtszunahme, Ödeme)
- vegetative Symptome (Erröten, Erblassen)
- vereinzelt Hitzewallungen, Schweißausbrüche

- psychische Veränderungen (Agitiertheit, depressive Verstimmungen)

### • Schlafstörungen

### Therapie

- prämenstruelle Gestagengabe\* für >10 Tage (Sovel®)
- sequenzielle Kombinationspräparate\* (Zyklusregulierung, z. B. mit Cyclo-Progynova®, Mericomb® 2mg; transdermal)
- Intrauterines System mit Gestagenfreisetzung (IUS) (Mirena®), kontrazeptive Wirkung!

Cave: Eine Konzeption ist in dieser Phase nicht ausgeschlossen!

### 1.2.2 Perimenopause

Die Perimenopause ist die Phase mit den typischen klinischen Merkmalen des klimakterischen Syndroms. Die klinische Symptomatik wird durch den *Mangel an Estrogen/Gestagen* bestimmt.

Die Bildung von 17-β-Estradiol im Ovar kommt gänzlich zum Erliegen.

Estron wird zur Estrogenquelle, das aus den Androgenen des Ovars, der Nebennierenrinde, der Muskulatur, der Leber und des Fettgewe-

\* keine kontrazeptive Wirkung

bes gebildet wird. Estron besitzt etwa ein Drittel der biologischen Aktivität von 17- $\beta$ -Estradiol.

Im Ovar werden weiterhin Androgene gebildet und in geringerem Maße ebenfalls in der Nebenniere.

Die typischen klinischen Merkmale des klimakterischen Syndroms sind:

- vegetativ-vasomotorische Störungen:  
Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Herzsensationen (Herzklopfen, Herzjagen), Erröten, Schwindel
- Durchschlafstörungen
- psychische Störungen:  
Affektinkontinenz, Ängste, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen, Konzentrationsschwäche, sexuelle Dysfunktion
- organische Störungen:  
Zyklusstörungen (Amenorrhoe, Dauerblutung), Kopfschmerzen, Harninkontinenz, Dysurie, gastrointestinale Beschwerden (Meteorismus, Obstipation), Hautatrophie, Haarwuchsstörungen, Gewichtszunahme, verminderte Lubrikation

Symptome eines länger andauernden Estrogenmangels sind:

- urogenitale Störungen
- Osteoporose
- arthritische Beschwerden
- ophthalmologische Störungen
- Hautatrophie

Die typische Symptomatik tritt bei 60–80 % der Frauen zwischen 45 und 60 Jahren auf. Etwa 20 % empfinden sie als schwach, etwa 40 % als mäßig stark, 20 % als stark und 10 % leiden so stark darunter, dass sie arbeitsunfähig sind. Etwa 10 % geben keine Beschwerden an.

Bei den meisten Frauen tritt die vegetative Symptomatik etwa fünf Jahre nach der Menopause nur noch selten auf und ist weniger intensiv. Es gibt jedoch auch Frauen, die bis ins hohe Alter unter vegetativen Störungen leiden.

Die *Pathogenese* der vegetativ-vasomotorischen Beschwerden und der Zusammenhang mit der Deprivation der Sexualsterioide sind nicht eindeutig; nachgewiesen ist, dass die physiologischen Spiegel von Estrogenen und Gestagenen die Konzentrationen der endogenen Opiatpeptide (Endorphine) in Hypothalamus und Hirnstamm aufrechterhalten. Mit deren Absinken im Klimakterium nimmt die Aktivität der Endorphine ab. Da die endogenen Opiate die Freisetzung der biogenen Amine (u. a. Noradrenalin) hemmen, tritt bei deren Verlust eine *sympathikotone Reaktionslage* auf. Die sympathikotone Innervation ist in den oberen Körperpartien vorherrschend. Daher spielen sich Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Erröten, Erblassen verstärkt hier ab.

„Hormonstatus“ in der Perimenopause:

- Estradiol < 30 pg/ml
- Progesteron unter Nachweisgrenze
- FSH erhöht (> 30 mIU/ml)
- LH erhöht (weniger ausgeprägt)
- Prolaktin im Normbereich
- Androgene, DHEA und DHEAS vermindert
- Testosteron\* bleibt konstant (im Normbereich)

### Therapie/Substitution

- Sequenzielle, zyklisch kombinierte Präparate (s. Tab. 19) (Akzeptanz von zyklischen Blutungen!)
- Kontinuierlich kombinierte Präparate, wenn Ziel der Behandlung Amenorrhoe; z. B. Climodien®, Kliogest® N, Mericomb® 1 mg, Estragest TTS®-Kombinationspflaster (Cave: Blutungen in den ersten Behandlungsmonaten!)
- IUS (Mirena®) = intrauterines Levonorgestrel-freisetzendes System plus Estrogengabe, z. B. oral: Prognova® mite; transdermal.

\* Der Befund konstanter Testosteronspiegel bei niedrigen Estrogenspiegeln wird klinisch sichtbar, wenn durch den Abfall der SHBG-Konzentration der Anteil des freien (wirksamen) Testosterons zunimmt und dadurch eine verstärkte Gesichtsbehaarung bzw. andere androgene Merkmale auftreten

### 1.3 Postmenopause/Senium

Mit dem langzeitigen Defizit an Estrogen/Gestagen in den sensiven Organsystemen und den Alterungsvorgängen kommt es zu morphologischen und funktionellen Störungen. Diese betreffen eine Reihe der Organe, die entwicklungsgeschichtlich dem Ektoderm zugeordnet werden sowie weitere Organsysteme. Hier sollen Beispiele häufiger Störungen vorgestellt werden:

- Atrophie von Haut und Schleimhaut
- urogenitale Dysfunktionen
- Osteoporose und Frakturen
- Osteoarthritis
- kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)
- kolorektales Karzinom
- ophthalmologische Veränderungen
- Morbus Alzheimer (AD)

#### 1.3.1 Atrophie von Haut und Schleimhaut

Erscheinungsbild und Qualität der Haut werden durch Umwelteinflüsse wie Nikotin, Teerstoffe und Sonnenexposition stark beeinflusst. Physiologische Alterungsprozesse der Haut werden in der Menopause verstärkt. In den ersten fünf Jahren nach der Menopause verliert die Haut ca. 30 % ihres Kollagens und es kommt zu einer Fragmentierung der Kollagenfasern. Durch eine verringerte Hyaluronsäuresynthese nehmen Dehnbarkeit der (Gesichts-)Haut pro postmenopausalem Jahr um 1 % zu, während die Elastizität um 1,5 % pro Jahr abnimmt. Die Haut wird dünn, faltig und schlaff.

Im höheren Alter nimmt die Aktivität der Talg- und Schweißdrüsen ab und damit wird die Haut trocken und vulnerabel.

#### Prävention/Therapie der Atrophisierung der Haut

Die Haut ist reich an Steroidrezeptoren. Estrogen führt zu positiven Effekten in der Epidermis und der Dermis (Tab. 3). (Evtl. sind zusätzlich weitere Faktoren von Nutzen wie die „Radikalfänger“ Vitamin A [Retinol] und

Tabelle 3: Estrogeneffekte an der Haut

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| • Epidermis                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– verminderte Atrophie</li> <li>– verstärkte Wasserspeicherkapazität im Stratum corneum</li> <li>– Stärkung der Barrierefunktion</li> </ul>   |
| • Dermis                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– stärkere Dermisdicke</li> <li>– stimulation der Synthese von Hyaluronsäure</li> <li>– Erhöhung des dermalen Wassergehalts</li> <li>– Erhöhung des Kollagengehalts</li> <li>– Erhöhung der Anzahl und Dicke der Kollagenfasern</li> </ul>  |
| • generelle Effekte an der Haut | <ul style="list-style-type: none"> <li>– stärkere Durchblutung</li> <li>– stärkere Hautdicke</li> <li>– Verbesserte Hautelastizität</li> <li>– Verminderte Dehnbarkeit</li> <li>– Verbesserte DNA-Repair-Kapazität</li> <li>– Verminderte Trockenheit und Faltenbildung</li> </ul> |

(Quelle: Wines & Willsteed, 2001)

Vitamin C, die u.a. die alterungsbedingten Veränderungen hemmen).

Die Wirksamkeit der Estrogensubstitution auf die Haut ist bei jüngeren Frauen schneller und stärker ausgeprägt, z.B. bei jungen oophorektomierten Frauen. In der Postmenopause ist eine mindestens sechsmonatige Substitution notwendig, um erste Effekte zu erzielen.

#### 1.3.2 Urogenitale Dysfunktion

##### Atrophie im Urogenitalbereich

Bei etwa 20 % der Frauen treten postmenopausal urogenitale Beschwerden auf.

Nach der Menopause lässt die Proliferation des Vaginalepithels nach. Im *zytologischen* Bild dominieren Basal- und Parabasalzellen. Leukozyten und Erythrozyten im Abstrichbild weisen auf eine Traumatisierung des dünnen und vulnerablen Vaginalepithels hin. Die Folge ist die atrophische Kolpitis, die mit Jucken und Brennen im Bereich der Vagina und Vulva einhergeht.

An erster Stelle einer Therapie sollte die Wiederherstellung des normalen pH-Wertes des Scheidensekrets und einer funktionierenden Scheidenflora stehen. Dies kann durch systemische bzw. lokale Estrogenbehandlung (z.B. Estriolsalben, -cremes, -ovula oder -suppositorien) erfolgen.

Die Dystrophien der Vulva, z. B. die Craurosis vulvae, sind therapeutisch eine Herausforderung. Auch wenn die Genese nicht oder nicht nur auf einen Estrogenmangel zurückgeführt werden kann, sind Estrogene und Androgene (2 %iges Testosteronpropionat in Vaseline, 2- bis 3- mal täglich) wirksam, wie auch Cortisol- oder Glukokortikoidapplikationen (Clobetasolbutyrat Creme/Salbe 0,5 mg).

### Harnblasenverschlussinkontinenz

Die Atrophie des Urethraepithels führt zu einer Erweiterung der Urethra. Der Estrogenmangel verhindert die Durchblutung mit der Folge des Nachlassens auch der muskulären Funktion. Die weite, schlaffe Urethra ermöglicht die bakterielle aszendierende Infektion des Harntrakts.

Etwa ein Drittel der Frauen in der Postmenopause leiden unter Harnblasenentleerungsstörungen. Typische Beschwerden sind:

- häufiger Harndrang
- Nykturie
- Dysurie
- rezidivierende Cystitis

Die Behandlung mit Estrogen ist bei dieser Symptomatik, ebenso wie bei der Dranginkontinenz, wirksam.

### Therapie

Systemische oder lokale Estrogene; Hemmung der erhöhten Detrusoraktivität mit Parasympatholytika (Detrusitol®).

Bezüglich der Behandlung der Stressinkontinenz hat sich eine operative Methode, die so genannte Tension-free-Vaginal-Tape-Prozedur (TVT), als sehr erfolgreich erwiesen. Als adju-

vante Medikation kann eine lokale Estrogenbehandlung empfohlen werden.

### 1.3.3 Osteoporose

Die Osteoporose ist eine fortschreitende Erkrankung des Skeletts mit Verminderung der Knochensubstanz, der Knochenstruktur und der Knochenfunktion.

Die Folgen sind: Instabilität des Skeletts, Frakturen, Fehlhaltung, Schmerzen, Immobilisation; es besteht ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Tab. 4)!

Tabelle 4: Morbidität und Mortalität der Osteoporose

<ul style="list-style-type: none"><li>• weltweit leiden mehr als 200 Millionen Frauen an Osteoporose</li><li>• ungefähr ein Drittel der Frauen im Alter von 80+ Jahren erleiden eine Oberschenkelhalsfraktur</li><li>• Wirbelfrakturen treten bei etwa 42 % der Frauen mit verminderter Knochendichte und im höheren Alter auf</li></ul>
→ Mortalität 20–40 % im ersten postoperativen Jahr nach Oberschenkelhalsfraktur (abhängig vom Alter)
→ etwa 30 % der Frauen werden nach Oberschenkelhalsfraktur pflegebedürftig
→ etwa 20 % der Frauen werden nach Oberschenkelhalsfraktur hilfsbedürftig

*Quelle: Hadji P., Frauenarzt 1998  
Iqbal M. M., South Med. J. 2000*

Die Osteoporoseprävention hat sowohl medizinisch (Versorgung der Folgen) als auch sozial und volkswirtschaftlich einen hohen Stellenwert.

Der Knochen ist zeitlebens kontinuierlich im Umbau („remodeling“). Von der Geburt bis zum jugendlichen Alter kommt es zu einem Wachstum des Skeletts und zur Ausprägung der Knochenqualität ohne Einfluss der Sexualhormone. In dieser Zeit erfolgt die Steuerung des Knochenwachstums durch genetische Prädisposition, adäquate körperliche Aktivität und ausreichende Ernährung (Kalziumzu-