

## Lebensqualität nach der Menopause

# Behandlungsmöglichkeiten im Überblick

Frauen verbringen heute mehr als ein Drittel ihres Lebens in der Postmenopause, was die Bedeutung der Behandlung von damit einhergehenden Beschwerden erhöht. Dr. Lena Grubhofer, Zürich, gab im Rahmen der TOP FIVE-Veranstaltung, Luzern, einen Überblick über körperliche Veränderungen und verfügbare Therapien in dieser Lebensphase.

Die steigende Lebenserwartung hat dazu geführt, dass Frauen mittlerweile mehr als ein Drittel ihres Lebens in der Postmenopause verbringen (1). Dies unterstreicht die zunehmende Relevanz, sich mit den Beschwerden dieser Phase und deren Behandlungsmöglichkeiten auseinanderzusetzen. Dr. med. univ. Lena Grubhofer, Oberärztin an der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie am Universitätsspital Zürich, beleuchtete in ihrem Vortrag sowohl die physiologischen Veränderungen als auch die verschiedenen Behandlungsansätze, die in der postmenopausalen Phase zur Verfügung stehen.

Auf die reproduktive Phase folgt die menopausale Transition, hier herrscht meist noch ein Östrogenüberschuss und es mangelt an Gestagen, bevor dann die Postmenopause einsetzt. Die Menopause markiert das Ende der menstruellen Zyklen, sie wird durch die letzte Periodenblutung definiert. Während der perimenopausalen Phase kommt es oft zu unregelmässigen Zyklen, begleitet von Symptomen wie Brustspannen, Ödemen, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen. In der postmenopausalen Phase dominiert der Östrogenmangel, der eine Vielzahl von Beschwerden verursachen kann, darunter Hitzewallungen, Trockenheit der Schleimhäute sowie eine vorzeitige Hautalterung. «Viele Frauen klagen auch über eine Abnahme der Libido sowie Gelenkbeschwerden», wie Dr. Grubhofer anmerkte. Bis zum Auftreten von Langzeitfolgen wie Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen vergehen meist zehn Jahre. Im Durchschnitt dauern die vasomotorischen Symptome 7,4 Jahre, bei einem prä- bzw. frühperimenopausalen Beginn können sie auch länger anhalten (Median > 11,8 Jahre) (2).

### MERKPUNKTE

- Langfristige Beschwerden verlangen oft eine langjährige Therapie.
- Das «Window of Opportunity» für eine HRT liegt in den ersten zehn Jahren nach der Menopause.
- Transdermale Östrogene sind bei Risikopatientinnen zu bevorzugen.
- Alternative Therapien, nicht hormonelle und neue pharmakologische Ansätze bieten Optionen für Patientinnen, bei denen eine HRT kontraindiziert ist.

### Allgemeine und pflanzliche Massnahmen

Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung ist die Modifikation des Lebensstils, insbesondere durch eine ausgewogene Ernährung, regelmässige Bewegung und Stressbewältigung. Diese Massnahmen sind essenziell für die Knochengesundheit und die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Zusätzlich zu diesen allgemeinen Ansätzen gibt es eine Reihe von spezifischen Therapien. Unter den Phytoöstrogenen (nicht steroidale selektive Östrogenrezeptormodulatoren [SERM]) gibt es drei Haupttypen: Isoflavone, Coumestane und Lignane. Erstere sind beispielsweise in Sojabohnen, Linsen und Rotklee enthalten. Isoflavone aus Soja zeigen eine moderate Wirksamkeit bei der Reduktion von Hitzewallungen (Evidenzlevel 1a); empfohlen werden pro Tag 50–60 mg Isoflavone oder mindestens 30 mg Genistein. Sie sollten jedoch bei Patientinnen mit Brustkrebs vermieden werden, da die Sicherheit ungenügend untersucht ist, so die Expertin. Unter den Phytotherapeutika hat sich die Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) als hilfreich erwiesen (Evidenzlevel 1a), einzig damit lassen sich Hitzewallungen sowohl in der Peri- und Postmenopause als auch bei prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom unter Tamoxifen-Therapie signifikant reduzieren (3).

### Nicht hormonelle pharmakologische Therapien SSRI, SNRI sowie GABA-Agonisten

Auch nicht hormonelle pharmakologische Therapien können Hitzewallungen reduzieren, besonders dann, wenn hormonelle Ansätze kontraindiziert oder ausgereizt sind. Hierzu zählen sowohl selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) als auch Agonisten der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) (alle Evidenzlevel 1a, alle auch bei Brustkrebs einsetzbar). «Das ist sicherlich keine Erstlinientherapie bei Patientinnen ohne Risikofaktoren, kann aber eine Option bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom sein, oder wenn anderes nicht den gewünschten Erfolg gebracht hat», so Dr. Grubhofer. Gemäss der nordamerikanischen Menopause-Gesellschaft können Hitzewallungen damit um ein Viertel bis zu zwei Drittel reduziert werden (4).

### **NK3-Rezeptorantagonisten**

Eine vielversprechende Entwicklung stellen Neurokinin-3(NK3)-Rezeptorantagonisten dar, zu denen der orale nicht hormonelle selektive NK3-Rezeptorantagonist Fezolinetant zählt. In der SKYLIGHT-Studie mit 500 postmenopausalen Frauen mit mittelschweren bis schweren vasomotorischen Symptomen konnte nach zwölf Wochen unter 45 mg einmal täglich – der in der Schweiz zugelassenen Dosierung – eine Reduktion um fast zwei Drittel (64,3%) verzeichnet werden (5,6). Seit Anfang 2024 ist die Substanz unter dem Namen Veoza® auch in der Schweiz zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer vasomotorischer Symptome in der Menopause zugelassen, jedoch derzeit nicht bei Status nach Mammakarzinom, wie die Expertin anmerkte. Kontraindiziert ist der NK3-Rezeptorantagonist bei bekannter Leberzirrhose, schwerer Niereninsuffizienz sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 1A2-Hemmern. «Vor Beginn der Therapie, nach drei Monaten und bei Symptomen sollten die Transaminasen ALAT, ASAT, das Gesamtbilirubin und das direkte Bilirubin überprüft werden», erklärte Dr. Grubhofer. Die Wirkung macht sich bereits nach etwa einer Woche bemerkbar. Allerdings liegen derzeit nur eingeschränkte Langzeitdaten vor, und die Substanz ist noch nicht in der Spezialitätenliste.

### **Hormonersatztherapie**

Die Hormonersatztherapie (HRT) bleibt die effektivste Behandlungsmöglichkeit bei mittelschweren bis schweren vasomotorischen Beschwerden sowie bei unzureichender Wirkung alternativer Therapien. Zu unterscheiden ist bei der Therapie zwischen Frauen mit und ohne Gebärmutter. Erstere benötigen eine Kombination aus Östrogen und Gestagen, da ihr Risiko für ein Endometriumkarzinom bei alleiniger Östrogengabe um das 4,5-Fache erhöht ist (7). Nach Hysterektomie reicht hingegen eine reine Östrogen-therapie.

### **Ideales Zeitfenster**

Um vom kardiovaskulären Schutzeffekt einer HRT zu profitieren, muss diese innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Menopause begonnen werden, und die Frauen sollten unter 60 Jahre alt sein (8). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren zeigte sich im Follow-up der «Women's Health Initiative»-Studie nach 18 Jahren eine Senkung des Mortalitätsrisikos um 31% und ein signifikant längeres Leben (9). Verpasst man dieses Zeitfenster, steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfälle, Thrombosen und Demenzerkrankungen. Die Indikation sollte jedes Jahr überprüft werden, insbesondere aufgrund des zunehmenden Mammakarzinomrisikos nach fünf Jahren unter kombinierter Therapie. Solange keine neuen Kontraindikationen auftreten, ist die Therapie jedoch zeitlich nicht limitiert.

Frauen, bei denen die Menopause eintritt, bevor sie ein Alter von 45 Jahren erreicht haben, sollten wegen ihres erhöhten Osteoporoserisikos standardmässig eine HRT erhalten, sofern keine Kontraindikation (hormonabhängige Karzinome, Thromboembolien, koronare Herzkrankheit, Apoplex, Throm-

bophilie oder eine schwere Hepatopathie) vorliegt. In einem solchen Fall sollte die Therapie bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters (51 Jahre) fortgesetzt werden. Hormonersatz kann in Form von Östrogenen, Gestagenen und Testosteron verabreicht werden, wobei transdermale Östrogene aufgrund eines geringeren Thromboserisikos speziell bei Risikopatientinnen (Raucherinnen, bei Adipositas und Thrombophilie) und ab 60 Jahren bevorzugt werden sollten, so Dr. Grubhofer. Bei der Auswahl eines Gestagens sollte man sich deren Zusatzeigenschaften zunutze machen, zum Beispiel wirke sich mikronisiertes Progesteron positiv auf den Schlaf aus. Testosteron kann bei Libidoverlust hilfreich sein, wird jedoch nur off-label angeboten und sollte individuell evaluiert werden.

### **Nutzen und Risiken sorgfältig abwägen**

Neben den positiven Effekten einer HRT, wie der Reduktion von Osteoporose, kardiovaskulären Erkrankungen und Typ-2-Diabetes, bestehen auch Risiken. Dazu zählen ein leicht erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei längerer Anwendung (nicht bei Östrogen-Monotherapie) und ein erhöhtes Thromboserisiko bei oraler Gabe. Lokale Therapien, wie vaginale Östrogene (Estriol 0,05 mg [auch bei östrogenproduzierenden Karzinomen nicht kontraindiziert] oder Estriol 0,5 mg) oder Dehydroepiandrosteron(DHEA)-Präparate (DHEA 6,5 mg), sind eine gute Alternative bei isolierter vulvovaginaler Atrophie. Bei der Estriol-Therapie handelt es sich um eine Dauermassnahme, gegebenenfalls kann die Applikation nach zwei Wochen von einmal täglich auf zweimal wöchentlich reduziert werden.

Besonderheiten bestehen bei Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren, bei denen eine HRT und Phytoöstrogene kontraindiziert sind. Alternative Ansätze, wie Akupunktur, kognitive Verhaltenstherapie oder nicht hormonelle Pharmakotherapien, können hier hilfreich sein. Neuartige Substanzen wie NK3-Rezeptorantagonisten bieten eine hoffnungsvolle Perspektive.

### **Fazit**

Die Behandlung postmenopausaler Beschwerden erfordert eine Herangehensweise, die Symptome, Lebensphase und individuelle Risiken der Patientin berücksichtigt. Die HRT bleibt ein zentraler Pfeiler der Therapie, erfordert jedoch eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken sowie eine regelmässige Überprüfung der Indikation. □

**Christine Mücke**

Quelle: «Postmenopausale Beschwerden – Was hilft?». Vortrag im Rahmen der TOP FIVE 2024 Veranstaltung, 16. Mai 2024, Luzern

Referenzen:

1. Imthurn B: Effekte postmenopausaler Hormonveränderungen auf die Haut. *Akt Dermatol.* 2002;28:7-9.
2. Avis NE et al.: Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-539. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8063
3. Nicht-hormonelle Therapie von menopausalen Hitzewallungen, Expertenbrief SGGG No 51, 2017
4. «The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society» Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2023;30(6):573-590. doi:10.1097/GME.0000000000002200
5. Johnson KA 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):1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058
6. Lederman S 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):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5
7. Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen, S3-Leitlinie, AWMF-Registernummer 015-062
8. «The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society» Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;29(7):767-794. doi:10.1097/GME.0000000000002028
9. Manson JE et al.: Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318(10):927-938. doi:10.1001/jama.2017.11217