

Teil 1: Prävalenz und Therapie der vegetativen Störungen

Klimakterisches Syndrom

Der Symptomenkomplex der vegetativen Störungen mit vasomotorischen Beschwerden als Leitsymptom, vegetativen Herzbeschwerden, Schlafstörungen und psychischen Veränderungen bis hin zu depressiven Störungen hat als Ursache eine durch den Östrogenabfall bedingte regulatorische Dysfunktion durch Abnahme von Neurotransmittern in bestimmten Gehirnregionen, welche unter Östrogen reversibel sein kann. Es ist daher nicht erstaunlich, dass beim klimakterischen Syndrom eine Östrogengabe sowohl die vasomotorischen Beschwerden als auch Schlafstörungen und psychische Symptome und depressive Störungen erfolgreich behandelt. Umgekehrt können Psychopharmaka bei Depressionen synergistisch mit Östrogenen wirken und vasomotorische Symptome günstig beeinflussen.

+ L'ensemble des symptômes de troubles végétatifs avec des problèmes vasomoteurs comme symptôme principal, des problèmes cardiaques végétatifs, des troubles du sommeil et des changements psychologiques menant souvent à des troubles dépressifs sont causés par un dysfonctionnement régulateur suite à la baisse de certains neurotransmetteurs dans des régions spécifiques du cerveau. Lorsque ce dysfonctionnement est dû à la diminution des estrogènes, il est réversible par l'administration d'estrogènes. Ce n'est donc pas surprenant que lors d'un syndrome climatérique, les symptômes vasomoteurs ainsi que les troubles du sommeil, les symptômes mentaux et les troubles dépressifs peuvent être améliorés avec succès par un traitement hormonal ménopausique (THM). Inversement, en présence de dépressions, les médicaments psychotropes agissent en synergie avec les estrogènes et affectent les symptômes vasomoteurs de façon favorable.

Im ersten Teil der Artikelserie zum klimakterischen Syndrom werden die Prävalenz und Therapie der vegetativen Störungen mit den vasomotorischen Beschwerden als Leitsymptom, der Schlafstörungen und der psychischen Veränderungen inklusive der depressiven Störung besprochen.

Das klimakterische Syndrom: Grundlagen

Das klimakterische Syndrom umfasst sehr unterschiedliche subjektive Symptome, die jedoch alle Folgen des progressiv-schwankenden Östrogenabfalls in der menopausalen Übergangszeit sind (weiterführende Literatur: siehe 1-3):

- vasomotorische Symptome: Hitzewallungen und Schweissausbrüche (typischerweise nachts)
- Schlafstörungen (Ein- und Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)
- (vegetative) Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmung)



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel

- Stimmungsveränderungen und -schwankungen (Reizbarkeit, Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität, Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung, Ängstlichkeit, innere Unruhe, Panikattacken)
- allgemeine geistige und körperliche Erschöpfung (Leistungsverminderung, Konzentrationsschwäche, zunehmende Vergesslichkeit)
- Gelenk und Muskelbeschwerden, Rheuma-ähnliche Beschwerden
- Trockenheit oder Brennen der Scheide, Dyspareunie
- Harnwegsbeschwerden
- sexuelle Probleme
- Lebensqualität

Ein Östrogenmangel löst bei Europäerinnen in bis zu 80% vegetative Symptome aus. Diese werden durch eine negative Einstellung zur Menopause und Angstzustände verstärkt. Vasomotorische Symptome und Vaginaltrockenheit finden sich oft bereits vor dem Eintritt der Menopause, wogegen Harnwegsbeschwerden in der Regel erst einige Jahre nach der Menopause beginnen.

Die klimakterischen Beschwerden können durch eine Checkliste wie der Menopause Rating Scale II (MRS II, 4) besser erfasst und präzisiert werden (Tab. 1). Normierte Fragebögen wie der MRS II erlauben es auch, den Therapieverlauf zu objektivieren und zu quantifizieren.

Vasomotorische Beschwerden

Prävalenz, Klinik: Vasomotorische Beschwerden können zu Schlafstörungen und sekundären somatischen und psychischen Störungen bis zur allgemeinen geistigen und körperlichen Erschöpfung führen. Sie sind oft von vegetativen Herzbeschwerden begleitet (1, 2, 5). Die pathophysiologischen Grundprinzipien sind auf Abb. 1 und 2 dargestellt. Ein Östrogenmangel führt im Temperaturregulationssystem zu einer Verengung der thermoneutralen Zone. Somit kann bereits eine geringe Veränderung der Körperkerntemperatur einerseits zu Hitzegefühl und Schwitzen, andererseits zu Kältegefühl und Frösteln führen. Eine Östrogengabe stellt den früheren prämenopausalen Zustand mit breiter thermoneutraler Zone wieder her. Da bei der Thermoregulation Neurotransmitter wesentlich beteiligt sind, insbesondere Serotonin und Noradrenalin, kann die Gabe eines SSRI oder SNRI zu einer ähnlichen Besserung wie Oestradiol führen. Vegetative Störungen mit vasomotorischen Beschwerden (in Europa das Leitsymptom), vegetative Herzbeschwerden, Schlafstörungen und psychische Veränderungen bis hin zu depres-

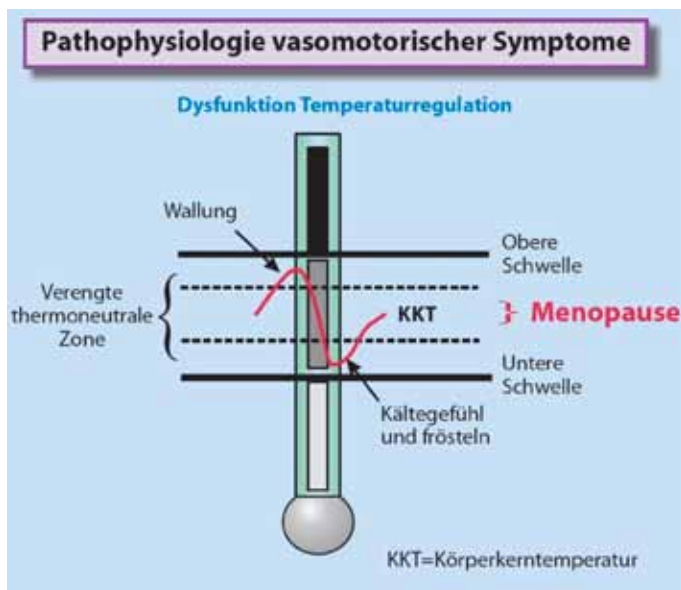


Abb. 1: Die Pathophysiologie vasomotorischer Symptome

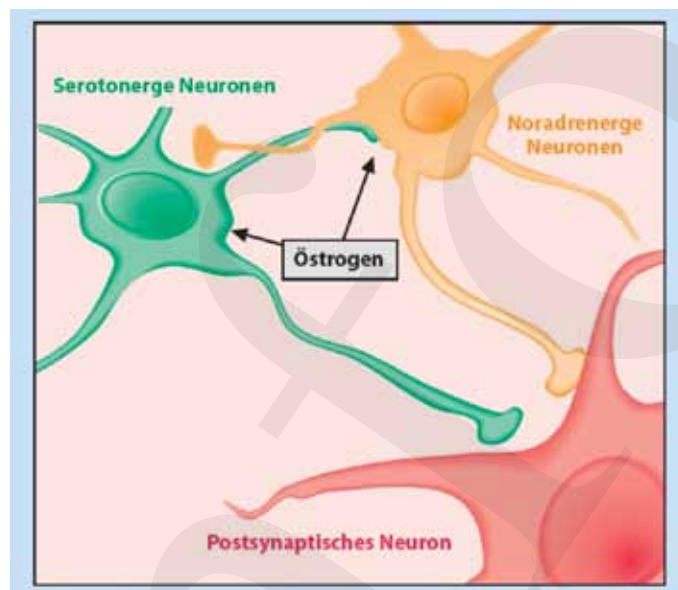


Abb. 2: Schematische Darstellung der potentiellen Östrogenwirkung auf das serotonerge und das noradrenerge System

siver Störung haben als gemeinsame Ursache eine durch den Östrogenabfall bedingte regulatorische Dysfunktion. Diese beinhaltet die Abnahme von Neurotransmittern (insbesondere Serotonin und Noradrenalin) in bestimmten Gehirnregionen wie Hypothalamus, Area praeoptica und Amygdala. Umgekehrt steigert eine Östrogengabe Synthese, Freisetzung, Rezeptor-Aktivität und die Verfügbarkeit von Serotonin und Noradrenalin in Gebieten, welche sowohl die Thermoregulation und das Einhalten der Temperaturbalance garantieren (vor allem Area praeoptica, Hypothalamus) als auch eng an der Regulation des Verhaltens und der Stimmungslage beteiligt sind. Die Zuführung von SSRI und SNRI führt somit bei dieser Symptomatik zu einem ähnlichen Effekt wie die Verabreichung von Östrogenen.

Die Angaben zu Prävalenz und Behandlungsbedarf von Wallungen variieren zwischen verschiedenen kulturellen Räumen stark. Sie schwanken aber auch innerhalb einer ethnischen und kulturellen Gruppe in Abhängigkeit von sozialen Faktoren und der Schulbildung (6–10). Während in westlichen Ländern vasomotorische Beschwerden das klimakterische Syndrom prägen (1, 5–8), sind dies in andern Kulturen Muskel-, Rücken und Gelenkschmerzen (siehe Teil 2). Die Inzidenz von vasomotorischen Symptomen beträgt in Europa 50–85% (1, 5–7), in Nordamerika (USA und Kanada, Kaukasierinnen) 37–79 % (8), in Lateinamerika 50 bis 68,9% (1,5) und in Asien 5–98% (1,9,10). Ein Sonderfall ist Japan mit seiner kulturell bedingt äusserst niedrigen Prävalenz von Wallungen zwischen

5–10% (10). Wallungen gelten in Japan als Luxuskrankheit für „egoistische und mit sich selbst beschäftigte Frauen“ und für Frauen „mit zu viel freier Zeit“.

Die subjektive Wahrnehmung und die Dauer von Wallungen sind von Frau zu Frau verschieden. Direkt nach der Menopause geben 60–85% aller Kaukasierinnen Wallungen an. 5 Jahre nach der Menopause sind es noch 30–50% und 10 Jahre nach der Menopause noch 10–20%. Die mediane Dauer beträgt 4 Jahre. Es können aber

TAB. 1 Menopause Rating Scale II nach Ref 4.					
Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zurzeit? Kreuzen Sie bitte für jede Beschwerde an und wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte «keine» an.					
Beschwerden	keine	leicht	mittel	stark	sehr stark
Punktwert	0	1	2	3	4
Wallungen, Schwitzen (aufsteigende Hitze, Schweissausbrüche)					
Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)					
Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)					
Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)					
Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)					
Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)					
Körperliche und geistige Erschöpfung (allgemeine Leistungsminde- rung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit)					
Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)					
Harnwegsbeschwerden (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, unwillkürlicher Harnabgang)					
Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)					
Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheumaähnliche Beschwerden)					
Der Fragebogen MRS II ist in Deutsch und in 8 anderen Sprachen zusammen mit dem Beurteilungsfor- mular und dem Originalartikel (Ref. 4) gratis erhältlich über: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC183844/					

auch bis 20 oder mehr Jahre nach der Menopause vasomotorische Beschwerden weiterbestehen welche die Fortführung einer hormonellen Therapie rechtfertigen (1–3, 5, 11, 12).

Vasomotorische Beschwerden treten auch ausserhalb der Menopause auf. Zu deren Ursachen gehören:

- primäre Ovarialinsuffizienz (beim Turner-Syndrom erst nach Absetzen einer zuvor verordneten Östrogeneinnahme)
- Downregulation mit GnRH-Analoga
- kompetitive Hemmung der Östrogenaktivität am Zielorgan durch SERMs
- Gabe von Aromatasehemmern
- onkologische Behandlungen mit Schädigung des Ovarialgewebes

Hormonale Therapie: Eine adäquate Menopausale Hormonale Therapie (MHT) ist die wirksamste Massnahme (Evidenzlevel I) zur Behandlung des klimakterischen Syndroms (Abb. 2; 1–3, 13, 14). Der Begriff „MHT“ schliesst Tibolon ein und ersetzt alle früheren Bezeichnungen wie Hormonersatztherapie, Hormontherapie, Östrogenersatztherapie etc. (13, 15). Die Internationale Menopausengesellschaft (IMS) belegt in ihren Empfehlungen von 2013, dass innerhalb des „günstigen Fensters“ der Nutzen einer MHT klar die Risiken überwiegt (2). Eine MHT zur Behandlung klimakterischer Beschwerden soll nach genauer Abwägung der individuellen Nutzen und Risiken nicht höher dosiert und nicht länger als nötig verordnet werden (Abb. 3; 1–3, 16, 17). Abbildung 3.1 illustriert die

gute Wirksamkeit auch niedriger Dosierungen in einer randomisierten kontrollierten Studie. Die Verabreichung konjugierter equiner Östrogene (CEE) führt in allen drei verwendeten Dosierungen (Standard-Dosis, mittlere und niedrige Dosis) im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Rückgang der Wallungen ($p < 0.05$ für alle Vergleiche zwischen den Therapiegruppen und Placebo ab Monat 3). Somit genügen beim klimakterischen Syndrom in der Regel Dosierungen unterhalb der klassischen Standarddosis (CEE: 0,625 mg per os, entsprechend 2mg 17-beta-Oestradiol per os oder 50microg 17-beta-Oestradiol transdermal) für einen ausreichenden Therapieerfolg. Gestagene können den Östrogeneffekt verstärken. Bei Risikopatientinnen (z.B. art. Hypertonie, Dyslipidämien, Verdacht auf erhöhtes Thromboembolierisiko etc.) wird empfohlen, die MHT transdermal zu verabreichen (1–3).

Nicht-hormonale Therapien: Psychopharmaka (1, 3, 18–20): Neuere Antidepressiva (selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer [SSRIs] und selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer [SNRIs]), wie vor allem Venlafaxin, eignen sich zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden bei Frauen, die eine Östrogen-Kontraindikation besitzen oder die Östrogene ablehnen. Dasselbe gilt für das Antiepileptikum Gabapentin, ein GABA-Analog. SSRIs/SNRIs und noch mehr Gabapentin besitzen allerdings relevante zentralnervöse und andere Nebenwirkungen. Paroxetin und Fluoxetin hemmen zudem die Aktivierung von Tamoxifen zum aktiven Metaboli-

TAB. 2 Pflanzliche Präparate zur Behandlung klimakterischer Beschwerden: Botanische Bezeichnung, möglicher Wirkungsmechanismus und verfügbare klinische Evidenz ihrer Wirksamkeit

Herkunft/Name	klinische Evidenz	möglicher Mechanismus	Wirksamkeit; bei Studien aktive Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo
Cimicifuga racemosa L. (Trauben-Silberkerze)	systematische Review	partieller Agonist für 5HT1A und μ -Opiat-Rezeptoren	Keine klinische Evidenz für eine Reduktion schwerer klimakterischer Beschwerden, aber Hinweise für eine Wirksamkeit auf leichte bis mittelschwere vasomotorische Beschwerden in der frühen Postmenopause
Angeica sinensis Oliv. (Dong quai)	randomisierter, doppelblinder placebo-kontrollierter Trial	Verstärkung der Oestrogenproduktion	Kein signifikanter Unterschied im Kuppermann-Index, in der Frequenz von Wallungen, bei den Oestrogenspiegeln und bei der Vaginalcytologie im Vergleich zur Placebogruppe
Humulus Lupulus L. (Hopfen)	Zwei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Trials	enthält Oestrogen-Vorstufen	Signifikanter Unterschied bei Wallungen, Nachtschweiss, Schlafstörungen, Herzbeschwerden und Irritabilität im Vergleich zur Placebogruppe
Dioscorea villosa L. (wilder Yam)	randomisierter, doppelblinder placebo-kontrollierter, cross-over Trial	enthält Diosgenin, eine Vorstufe von Progesteron	Kein signifikanter Unterschied bei Wallungen und Nachtschweiss im Vergleich zur Placebogruppe
Panax Ginseng C.A. Mey (Ginseng)	randomisierter, doppelblinder placebo-kontrollierter Trial	oestrogene Wirkung von Triterpen-Saponin oder ein direkter Effekt auf die hypothalamo-hypophysäre Achse	Keine signifikanten Unterschiede im PGWB, WHQ oder VAS oder auf die Frequenz der Episoden mit Wallungen und Nachtschweiss im Vergleich zu Placebo
Oenothera biennis L. (Nachtkerze)	randomisierter, doppelblinder placebo-kontrollierter Trial	unbekannt	Keine signifikanten Unterschiede im Kuppermann-Index und in der Frequenz von Wallungen und Nachtschweiss im Vergleich zu Placebo
Hypericum perforatum L. (Johanneskraut)	randomisierter, doppelblinder placebo-kontrollierter Trial	unbekannt	Keine signifikante Verbesserung in der Frequenz und Intensität von Wallungen und Nachtschweiss. Signifikante Verbesserung der Menopausenspezifischen Lebensqualität und von Schlafproblemen, Gedächtnis und im Vergleich zu Placebo. Wird in der Regel als Antidepressivum eingesetzt
Ginkgo biloba L. (Ginkgo)	2 randomisierte, doppelblinde placebo-kontrollierte Trials	unbekannt	Keine signifikante Verbesserung vasomotorischer Symptome, Stimmungslage, Schlafstörungen oder Gedächtnis im Vergleich zu Placebo. In einer Studie signifikante Verbesserung der mentalen Flexibilität

(nach Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. Maturitas 2010; 66, 333-343).

VAS: visuelle Analogskala; WHQ= Women's Health questionnaire; PGWB= Psychologischer genereller Wohlbefindens-Index

ten Endoxifen und sollen daher im Gegensatz zu Citalopram, Venlafaxin und Sertralin nicht gleichzeitig mit Tamoxifen verwendet werden. Dennoch ist in den USA (nicht in Europa) Paroxetin als einziger SSRI zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen zugelassen.

Phytoöstrogene (1, 3, 18, 19, 21): Isoflavone können nach einigen Daten Wallungen signifikant senken, nach andern nicht. Diese Diskrepanz könnte durch methodische und biologische Faktoren erklärt werden. So besitzen Asiatinnen eine 2–3-mal grössere Fähigkeit, Isoflavone zu Equol (aktives Prinzip) zu aktivieren als Kaukasierinnen. Die vorhandene Evidenz zu diesen und anderen Phytotherapeutica ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Cimicifuga racemosa (1, 3, 18, 19, 22) enthält keine Phytoöstrogene. Für eine Wirksamkeit bei schweren vasomotorischen Symptomen liegt keine klinische Evidenz vor, jedoch besitzen bestimmte Cimicifuga-Präparate eine Extrakt-spezifische signifikante Wirkung auf leichte bis mittelschwere Hitze-wallungen (22).

TCM (traditionelle chinesische Medizin, v.a. Kräuter und Akupunktur): für Akupunktur liegen neuere RCT mit signifikanter Besserung von klimakterischen Beschwerden vor (23), doch sind die Daten zum klinischen Nutzen der TCM bei vasomotorischen Beschwerden insgesamt noch widersprüchlich.

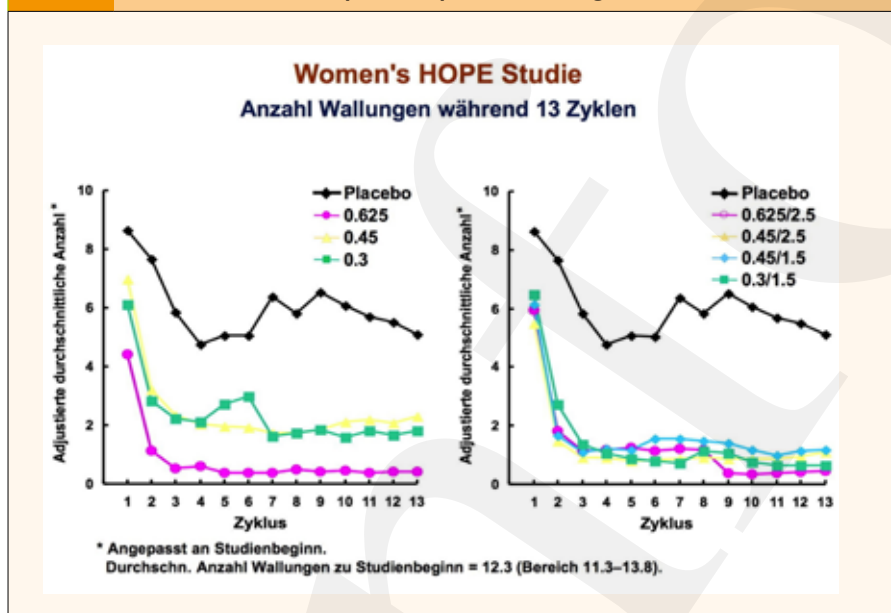
Schlafstörungen, Folgen eines chronischen Schlafmangels

Schlafstörungen sind in der Peri- und frühen Postmenopause häufig (Prävalenz circa 40%; 1–3) und eng mit nächtlichen vasomotorischen Beschwerden, mit Depressionen und mit Angststörungen verknüpft. Sie können in eine allgemeine geistige und körperliche Erschöpfung einmünden. Jede längere Schlafstörung soll auf gezielt anzugehende ursächliche Faktoren wie einerseits Östrogenabfall, andererseits chronischen Stress, Angstzustände, depressive Verstimmung, chronische Schmerzen, Probleme in Familie oder Beruf etc. abgeklärt und immer kausal behandelt werden, bevor ein Schlafmittel oder ein Tranquilizer eingesetzt wird.

- MHT: Bei Schlafstörungen mit gleichzeitigen vasomotorischen Symptomen ist eine MHT die Therapie der Wahl. Sie kann gleichzeitig zum Schlafmangel sekundäre Symptome wie Reizbarkeit, Stimmungslabilität, Aggressivität, Antriebslosigkeit, Angstzustände, depressive Verstimmung und Libidoverlust signifikant verbessern (1, 3).
- Hypnotika und Tranquilizer: Hypnotika und Tranquilizer besitzen ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko, das über demjenigen einer MHT liegt. Bei 10529 mit Schlafmitteln behandelten Frauen im Vergleich zu 23676 gepaarten Kontrollen waren die Hazard Ratios für Mortalität mit 5,3 (95% Vertrauensintervall 4,5–6,3) und für eine erhöhte Karzinom-Inzidenz mit 1,35 (1,2–1,5) signifikant erhöht (24). Lassen sich Hypnotika nicht vermeiden, so muss die niedrigste wirksame Dosierung über die kürzest mögliche Zeit eingesetzt werden (Gewöhnung!).

ABB. 3

Effekt einer normalen oder niedrig dosierten randomisierten Placebo-kontrollierten MHT-Gabe auf postmenopausale Wallungen



Modifiziert nach: Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV and Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of CEE and MPA. Fertil Steril. 2001; 75: 1065-1079

- Antidepressiva: Die Risiken eines Antidepressivums sind im Vergleich zu Hypnotika geringer. Zudem senken SSRI/SNRI z.T. gleichzeitig auch Wallungen und sind daher Hypnotika vorzuziehen (1, 3).

Depressives Zustandsbild, Angstzustände

Prävalenz, Klinik (1–3, 25, 26): Bei Frauen treten depressive Störungen und Angstzustände mit einer lebenslänglichen Prävalenz von 18%–21% doppelt so häufig auf wie bei Männern. Östrogene besitzen eine neuroprotektive Wirkung. Sie fördern Synapsenbildung und Vernetzung und modulieren die Expression und Sekretion der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin. Diese sind bei der Thermoregulation beteiligt und beeinflussen Gedächtnis, Kognition, Verhalten und Stimmungslage. In endokrin instabilen Lebensphasen wie der menopausalen Übergangszeit („window of vulnerability“) führen Schwankungen und progressiver Abfall von Oestradiol neben den vasomotorischen Symptomen auch zu Veränderungen im Verhalten und in der Stimmungslage. Das Klimakterium gilt deshalb heute als unabhängiger Risikofaktor für Depressionen. Zu deren persönlichen Risikofaktoren gehören vorausgegangene depressive Phasen, prämenstruelles Syndrom, negative Einstellung zur Menopause, Wallungen und Schlafstörungen, Partner- oder Familienprobleme, sozio-ökonomische Schwierigkeiten etc.. Depressivität steigert wiederum die allgemeine Morbidität und die kardiovaskuläre und totale Mortalität.

Behandlung in der Peri- und frühen Postmenopause: Die Perimenopause ist ein „günstiges Fenster“ für die signifikante Besserung von Angstzuständen und depressiven Störungen durch eine MHT, vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen (1, 25, 26). Östrogene potenzieren bei gleichzeitigen Wallungen synergistisch die antidepressive Wirkung von SSRI/SNRIs. Studien sprechen dafür, dass die antidepressive Wirkung von Oestradiol

transdermal grösser ist als peroral, und dass bestimmte Gestagene wie MPA oder perorales NETA die antidepressive Wirkung von Östrogenen hemmen (1, 25, 26).

Behandlung in der späten Postmenopause: Östrogene besitzen jenseits des Fensters der erhöhten Vulnerabilität keine präventive oder therapeutische antidepressive Wirkung mehr (1, 25). Deshalb sollten depressive Störungen in der Peri- und frühen Postmenopause primär mit Östrogenen, in der späteren Postmenopause mit Antidepressiva behandelt werden.

Überweisung an Spezialisten: Depressive Störungen, die auf Östrogene nicht oder nicht ausreichend ansprechen, sind ausser bei entsprechender Zusatzausbildung einem Psychiater zu überweisen. Eine Überweisungspflicht gilt immer bei Suizidalität.

Zusammenfassung

Der Symptomenkomplex der vegetativen Störungen mit vasomotorischen Beschwerden als Leitsymptom, vegetativen Herzbeschwerden, Schlafstörungen und psychischen Veränderungen bis hin zu depressiven Störung haben als gemeinsame Ursache eine durch den Östrogenabfall bedingte regulatorische Dysfunktion durch Abnahme von Neurotransmittern (insbesondere Serotonin und Noradrenalin) in bestimmten Gehirnregionen wie Hypothalamus, Area praeroptica und Amygdala, welche unter Östrogen reversibel sein kann. Es ist daher nicht erstaunlich, dass beim klimakterischen Syndrom eine Östrogengabe sowohl die vasomotorischen Beschwer-

den als Folge der Thermoregulation als auch Schlafstörungen und psychische Symptome und depressive Störungen erfolgreich behandelt, sofern letztere eine direkte oder indirekte Folge des Östrogenmangels sind. Umgekehrt können Psychopharmaka bei Depressionen synergistisch mit Östrogenen wirken und vasomotorische Symptome günstig beeinflussen. Es ist somit differentialdiagnostisch und therapeutisch entscheidend, klimakterisch bedingte psychische Störungen von psychischen Veränderungen zu unterscheiden, welche die Folge von nicht-endokrinen Ursachen sind.

Kürzlich errechneten Sarrel et al. (27), dass in den USA die allzu restriktive Verschreibung einer Östrogengabe zwischen 2002 und 2011 zu einer vermeidbaren zusätzlichen Mortalität von 40 292–48 835 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren geführt hatte. Dies bestätigt das Statement der IMS (2), dass bei einer innerhalb des „günstigen Fensters“ (erste 10 Jahre nach der Menopause, Alter bis 60 Jahre) begonnenen MHT der Nutzen die Risiken übersteigt. Somit soll nach Abwägung von Nutzen und Risiken bei Bedarf als wirksamste Behandlungsoption eine individualisierte MHT zur Behandlung von störenden klimakterischen Beschwerden eingesetzt werden. Für Frauen mit Kontraindikationen liegen - allerdings etwas geringer wirksame - nicht-hormonale Alternativen vor.

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Gartenstrasse 67, 4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Innerhalb des klimakterischen Syndroms besitzen vegetative Symptome mit Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und Herzbeschwerden, Schlafstörungen und psychischen Störungen bis zur Depression einen gemeinsamen pathophysiologischen und therapeutischen Nenner: eine zentrale vor allem Neurotransmitter-gesteuerte Dysfunktion der entscheidenden Hirnregionen als Folge des klimakterischen Östrogenabfalls
- ◆ Die klimakterischen Beschwerden können durch eine Checkliste wie der Menopause Rating Scale II (MRS II) besser erfasst und präzisiert und der Therapieverlauf zuverlässig objektiviert und quantifiziert werden
- ◆ Eine adäquate Menopausale Hormonale Therapie (MHT) ist die wirksamste Massnahme zur Behandlung des klimakterischen Syndroms
- ◆ Durch Östrogenmangel bedingte depressive Störungen sprechen in der Peri- und frühen Postmenopause auf Östrogene an. In der späteren Postmenopause sind Antidepressiva zu bevorzugen
- ◆ Innerhalb des „günstigen Fensters“ überwiegt bei der Behandlung des klimakterischen Syndroms der Nutzen einer MHT klar die Risiken
- ◆ Jede individualisierte MHT zur Behandlung klimakterischer Beschwerden soll nur so hoch wie nötig dosiert werden. Bei Risikopatientinnen (z.B. mit art. Hypertonie, Dyslipidämien, Verdacht auf erhöhtes Thromboembolierisiko etc.) wird empfohlen, die MHT transdermal zu verabreichen (1–3)
- ◆ Besteht eine Kontraindikation gegen eine MHT, so können nicht-hormonale Alternativen eingesetzt werden. Die Evidenz für eine Wirksamkeit beim klimakterischen Syndrom ist gesichert für SSRI, SNRI, Gabapentin und teilweise gesichert für Cimicifuga racemosa, Hopfen und Akupunktur

Message à retenir

- ◆ Dans le syndrome climatérique, les symptômes végétatifs associés à des bouffées de chaleur, des sueurs et des problèmes cardiaques, des troubles du sommeil et des troubles mentaux, allant jusqu'à la dépression, ont un dénominateur physiopathologique et thérapeutique commun. Une conséquence de la chute des estrogènes en péri- et postménopause est un dysfonctionnement de certaines régions clés du cerveau dû à des changements de l'activité de neurotransmetteurs essentiels
- ◆ Les symptômes de la ménopause peuvent être mieux saisis et clarifiés et le cours de la thérapie peut être objectivé et quantifié de façon plus fiable et précisée grâce à une liste de contrôle telle que la Ménopause Rating Scale II (MRS II)
- ◆ Un traitement hormonal ménopausique (THM) individualisé adéquat est la mesure la plus efficace pour le traitement du syndrome climatérique
- ◆ Dans la péri- et la postménopause, les troubles dépressifs causés par la carence en estrogènes sont traités avec succès par une administration hormonale. Dans la postménopause tardive, les antidépresseurs sont plus efficaces et donc préférables
- ◆ Dans la „fenêtre favorable“ du traitement du syndrome climatérique, les avantages de le THM l'emportent sur les risques
- ◆ Le dosage de chaque THM individualisé pour le traitement des symptômes de la ménopause ne doit pas être plus élevé que nécessaire. Chez les patientes à haut risque (par exemple, avec hypertension artérielle, dyslipidémie, soupçon à risque accru de thromboembolie, etc.), il est recommandé d'administrer le THM par voie transdermique (1–3)
- ◆ En cas d'une contre-indication au THM, des alternatives non-hormonales peuvent être utilisées. L'efficacité dans le syndrome de la ménopause est assurée par des études cliniques pour SSRI, SNRI, Gabapentin et partiellement pour Cimifuga racemosa, houblon et acupuncture

Literatur:

1. Birkhäuser M. Präventionskonzepte und aktuelle Therapieempfehlungen in der Peri- und Postmenopause (2. vollständig überarbeitete Auflage). UNI-MED Verlag AG Bremen - London - Boston 2013 ISBN 978-3-8374-2181-1
2. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
3. Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B et al. 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt? *J Gynäkol Endokrinol* 2013; 23 (4) (in press)
4. Heinemann LAJ, Polthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 28.
5. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011; 14: 515–28.
6. Oldenhave A, Jazmann LJ, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–80.
7. Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 442–8.
8. Williams RE, Kalilani L, Di Benedetti DB, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*. 2008; 11: 32–43.
9. Haines CJ, Xing SM, Park KH, et al. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.
10. Lock M. Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 23–46.
11. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010; 13: 419 – 428.
12. Genazzani AR, Schneider HP, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 369 – 375.
13. de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.
14. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (COCHRANE Review). Copyright © 2008. Issue 1. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd <http://www.thecochranelibrary.com>
15. Biglia N, Maffei S, Lello S, et al. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 804–14.
16. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–31.
17. Stevenson JC, Nicholas Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas* 2013; 76 10-21.
18. Guttuso T Jr. Effective and clinically meaningful non-hormonal hot flash therapies. *Maturitas* 2012; 72: 6–12.
19. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010; 66, 333-343
20. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2012; 15: 12–20.
21. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms (COCHRANE Review). Copyright © 2008. Issue 1. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd <http://www.thecochranelibrary.com>
22. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs V, et al. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a doubleblind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397–404.
23. Nedeljkovic M, Tian L, Ji P, et al. Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial. *Menopause* 2013 [Epub ahead of print].
24. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012 Feb 27;2(1):e000850.
25. Birkhäuser M. Depression und Östrogene. *Gynäkologische Endokrinologie* 2010; 8: 82–8.
26. Studd J, Panay N. Are oestrogens useful for the treatment of depression in women? *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 63–71.
27. Sarrel PM, Njike Y, Vinante V, et al. Mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess death among hysterectomized women age 50 to 59. *Am J Pub Health* 2013; 103: 1583–8.