



MEET & LEARN

„Meet and Learn“ ist eine
Fortbildungsinitiative der Keck Media mit
Unterstützung von Exeltis Germany

Herzlich willkommen!

Das Thema heute



Prof. Dr. med. Christoph Keck

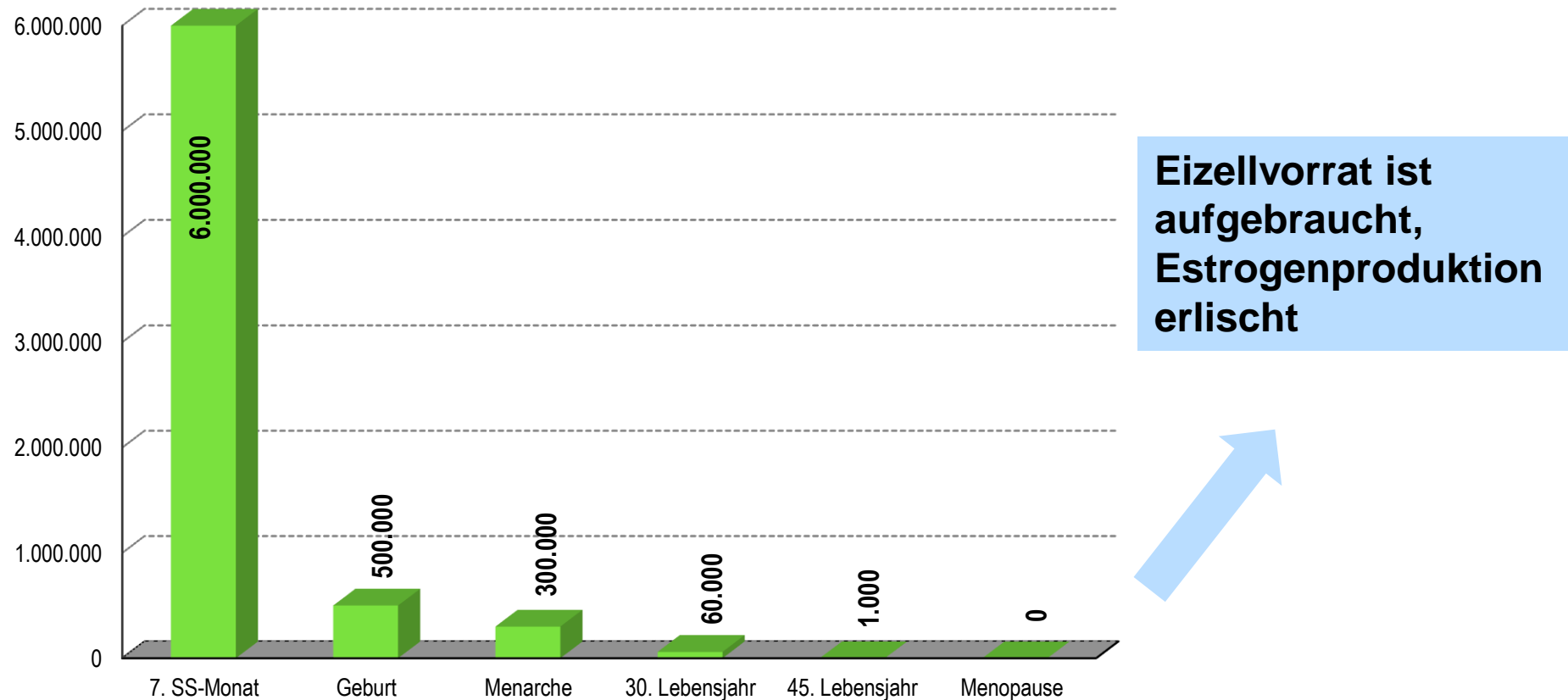
Menopausale Symptome und deren Therapie



Exeltis
Rethinking healthcare

Zwei starke Partner für Ihre Fortbildung

Alterungsprozess des Eierstocks



Zahl der Eizellen in den Ovarien in Abhängigkeit vom Alter*

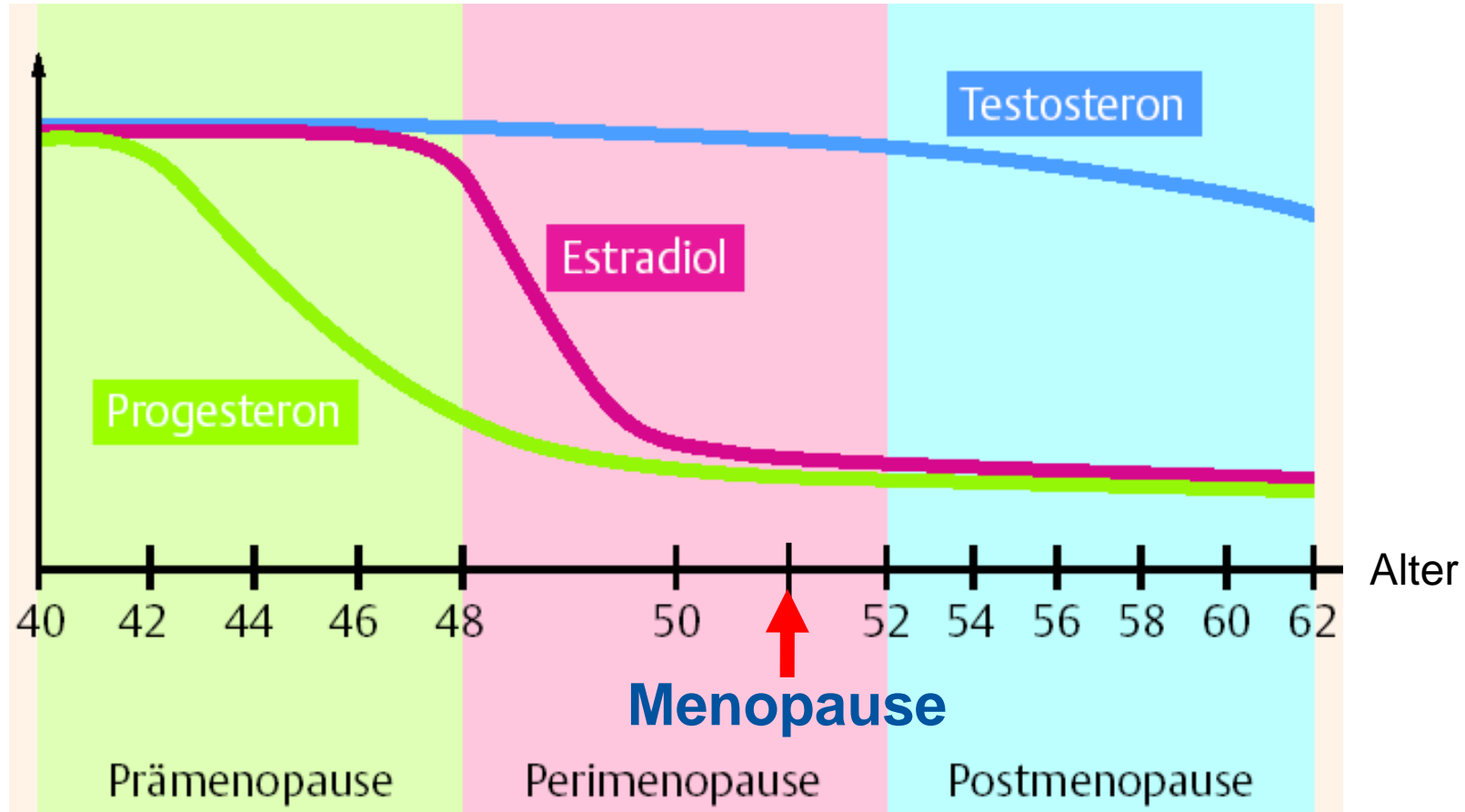
Wechseljahre - Was bedeutet das?

- längerer Zeitraum, der sich über 10 bis 15 Jahre erstreckt
 - Eizellvorrat erlischt
 - Abnahme der Estrogenproduktion
 - Ende der weiblichen Fruchtbarkeit
- Erlöschen der Estrogenproduktion hat Auswirkungen auf den gesamten Organismus ➡ zahlreiche Beschwerden unterschiedlicher Ausprägung

CAVE: die „Menopause“ ist ein Zeitpunkt, kein Zeitraum):

- letzte spontane, vom Ovar gesteuerte Menstruation/retrospektiv nach 12-monatiger Amenorrhoe feststellbar (Ø Menopausenalter 51 Jahre)

Phasen des Klimakteriums



Phasen des Klimakteriums (1)

■ Prämenopause:

- erste Phase der Wechseljahre
- Beginn etwa 5 bis 10 Jahre vor der letzten Regelblutung (Alter ca. 40-45 Jahre)
- Estradiolspiegel meist noch normal
- nachlassende Gelbkörper-Funktion sowie zunehmende anovulatorische Zyklen sind verbunden mit erniedrigten Progesteronspiegeln



➔ Blutungsstörungen/Zwischenblutungen

Phasen des Klimakteriums (2)

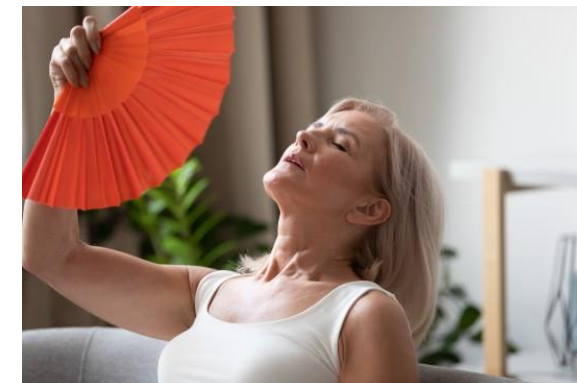
■ Perimenopause:

- zweite Phase der Wechseljahre
- beginnt mit dem Einsetzen der typischen klimakterischen Beschwerden und endet ein Jahr nach der Menopause (Alter ca. 47 - 52 Jahre)
- starke Schwankungen der FSH-, LH- und Estradiolspiegel
- zunehmende Gelbkörper-Schwäche
- Zyklen zunehmend anovulatorisch (ohne Eisprung) (Progesteron niedrig/nicht mehr nachweisbar)

Perimenopause | Beschwerden

■ Zyklusstörungen:

- Wechsel von kurzen und langen Zyklen (Polymenorrhoe, Oligomenorrhoe)
- Menorrhagie (verlängerte Blutung)
- Metrorrhagie (azyklische Blutungen)
- am Ende nur noch sporadische und meist schwache Monatsblutungen
- Auftreten von Hitzewallungen/Schlafstörungen und psychischen Beschwerden
- keine Korrelation zwischen dem Estradiolspiegel und der Schwere der Symptomatik (Schwankungen/Abfall ist in dieser Phase entscheidend)



Phasen des Klimakteriums (3)

■ Postmenopause:

- letzte Phase der Wechseljahre
- beginnt ein Jahr nach der Menopause und geht nach etwa 15 Jahren in das Senium über
- Estradiolspiegel fällt auf Minimum ab (<30 pg/ml)
- FSH-Spiegel bleibt konstant erhöht über 25 IE/l
- LH reagiert weniger empfindlich und steigt allmählich, da es nur durch Estradiol und Progesteron kontrolliert wird

Postmenopause - Symptome

- anhaltende vasomotorische und psychische Symptome, die noch über Jahre andauern können
- Zeitraum bis zum Sistieren der Symptome ist individuell sehr verschieden
- Auftreten somatischer Beschwerden bei langanhaltendem Estrogenmangel

Klimakterische Beschwerden



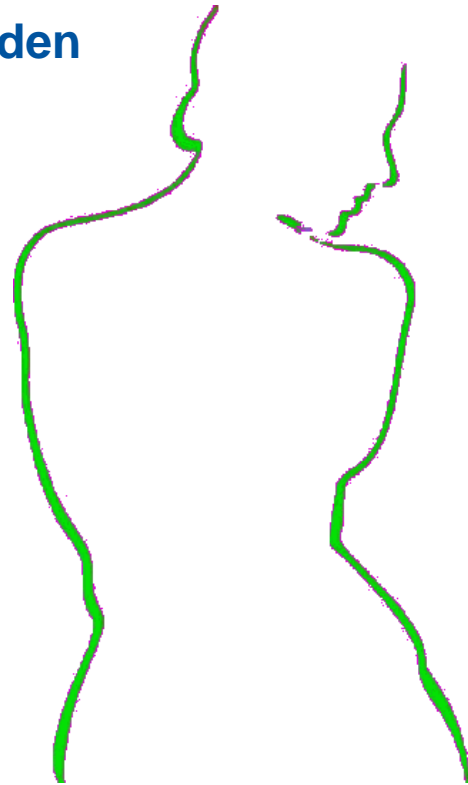
Wechseljahresbeschwerden

Vegetative Beschwerden

- Schweißausbrüche
- Hitzewallungen
- Schwindel
- Herzrasen

Psychische Beschwerden

- depressive Verstimmungen
- Schlafstörungen
- Konzentrationschwäche
- verminderte geistige Leistungsfähigkeit



Langzeitfolgen des Hormonmangels

- Osteoporose
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Morbus Alzheimer

Zyklusstörungen

- verkürzte oder verlängerte Zyklen
- verlängerte oder verstärkte Blutungen

Somatisch/trophische Beschwerden

- Trockenheit von Haut und Schleimhäuten
- trockene Scheide
- Harninkontinenz
- Muskel- und Gelenkbeschwerden

Ausprägung klimakterischer Beschwerden



- ca. 60-70 % der Frauen haben Beschwerden

➔ Die wirksamste Behandlung von Wechseljahresbeschwerden besteht in der Estrogengabe

Hormonanalytik

Bei „klassischen Symptomen“ zum typischen Zeitpunkt:

■ Beispiel

- 51-jährige Patientin, zunehmende Zyklusunregelmäßigkeiten; Leistungsabnahme/Müdigkeit
- Stark schwankende FSH-/LH- und Estradiolspiegel/schwer interpretierbar
- Eine Hormonanalyse ist nicht zwingend erforderlich, kann aber ergänzend angeboten werden, um „andere Ursachen“ der Beschwerden auszuschließen (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen)

Hormonanalytik

Bei „untypischen Symptomen“ oder „untypischem Zeitpunkt“ macht eine Hormonanalyse Sinn:

■ Beispiel

- 31-jährige Patientin, seit 1 Jahr keine Blutung, starke Hitzewallungen/Stimmungsschwankungen
- Verdacht auf prämatüre Menopause
- Labor: Estradiol, FSH, LH, AMH, TSH, Testosteron, DHEAS, SHBG, Androstendion, Prolaktin
- Erweiterte Analytik: ggf. fT3, fT4, TPO, Chromosomenanalyse, Molekulargenetik, Ovarial-Antikörper,

Hormonanalytik

Bei „untypischen Symptomen“ oder „untypischem Zeitpunkt“ macht eine Hormonanalyse Sinn:

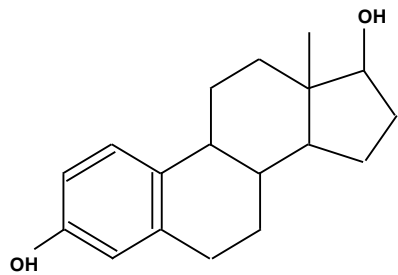
- **Beispiel:**

- 72-jährige Patientin, letzte Blutung mit 51 Jahren; nie klimakterische Symptome, nun neu aufgetretene Hitzewallungen
- Labor: TSH, Cortisol, HbA1c
- Erweiterte Analytik: ggf. fT3, fT4, HOMA-Index, Dexamethason-Hemmtest etc.

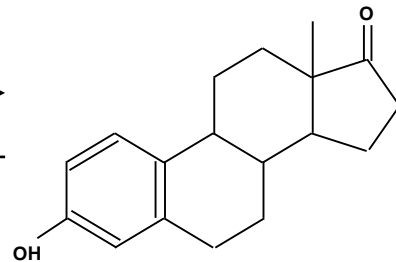
-
- Welche Estrogene werden eingesetzt?

Die natürlichen Estrogene bei der Frau

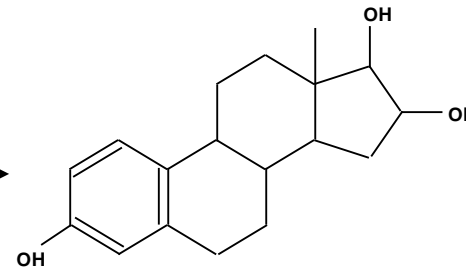
- Die natürlichen Estrogene besitzen das Grundgerüst der Steroide



Estradiol



Estrone



Estrinol

Natürliche Estrogene - übliche Dosierungen

- | | |
|---|---|
| ■ Estradiol | 1 - 2 mg |
| ■ Estradiovalerat | 1 - 2 mg |
| ■ konjugierte Estrogene
(Estradiolester) | 0,3 - 0,625 mg
(entspr. 0,76 - 1,53 mg
Estradiol) |
| ■ Estriol | |
| ■ oral | 2 mg |
| ■ vaginal | 0,03 - 0,5 mg |

Gestagene



Eigenschaften der Gestagene

- Gestagene sind die natürlichen „Gegenspieler“ von Estrogen
- gemeinsam ist allen die sekretorische Umwandlung des proliferierten Endometriums
- verfügen je nach Struktur über unterschiedliche „Nebenwirkungen“ (= gewünschte Partialwirkungen)
- Je nach individueller Symptomatik (z.B. Ödemneigung/Störung des Behaarungsmusters etc.) kann man für die HRT das entsprechende Gestagen auswählen

Gestagengruppen

Gestagen	Wirkung	estrogen	anti-estrogen	androgen	anti-androgen	gluko-kortikoid	antimineralo-kortikoid
Progesteron		-	+	-	(+)	(+)	+
Chlormadinoacetat		-	+	-	+	+	-
Cyproteronacetat		-	+	-	+	+	-
Dienogest		-	+	-	+	-	-
Desogestrel		-	+	+	-	-	-
Gestoden		-	+	+	-	+	(+)*
Levonorgestrel		-	+	+	-	-	-
Lynestrenol		(+)	+	+	-	-	-
Norethisteron		(+)	+	+	-	-	-
Norgestimat		-	+	+	-	-	-
Drospirenon		-	+	-	+	-	+

- + = Partialwirkung vorhanden
- (+) = Partialwirkung eingeschränkt vorhanden
- = keine Partialwirkung
- * in der üblichen Dosierung zu vernachlässigen

** Gudermann T. Endokrinpharmakologie.
 In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O.
 Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 4. Auflage,
 Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009b,
 S. 217-248

BITTE BEACHTEN

- Wenn eine Frau ihre Gebärmutter noch hat, muss unbedingt eine kombinierte Östrogen- und Gestagenbehandlung erfolgen;
- man darf dann Östrogene nicht allein geben sonst kommt es langfristig zu Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut bis hin zum Gebärmutterkrebs
- Eine alleinige Östrogentherapie darf nur bei Frauen nach Entfernung der Gebärmutter durchgeführt werden



-
- Welche Möglichkeiten der Hormonersatztherapie gibt es?

Applikationsmöglichkeiten (1)

- oral (Tablette, Dragee):
 - einfache Handhabung
 - können als fixe Kombination (Estrogen + Gestagen) angewendet werden
 - durch den Abbau in der Leber Effekte auf:
 - Lipidstoffwechsel (HDL□, LDL□)
 - SHBG-Produktion□
(oral verabreichte Estrogene erhöhen in der Leber die SHBG-Produktion = indirekte antiandrogene Wirkung)
 - Beachten: durch den Abbau in der Leber ist bei Frauen mit entsprechender Disposition eine Erhöhung des Thromboserisikos möglich



Applikationsmöglichkeiten (2)

- Transdermal Pflaster:
 - gute Verträglichkeit, wegen geringer Belastung von Magen, Darm, Leber und Galle (kein First-Pass-Effekt)
 - mitunter können beim Pflaster Hautreizungen (bei 10-15%), Stigmatisierung oder zu geringe Hautadhäsion die Compliance beeinträchtigen
 - hauptsächlich können jedoch medizinische Gründe den Einsatz einer transdermalen Therapie notwendig machen

CAVE: Eine transdermale Progesterontherapie ist nicht möglich!



Applikationsmöglichkeiten (2)

- Transdermal Gel:
 - Auch beim Gel muss bei Frauen mit Gebärmutter zusätzlich ein Gestagen oral verabreicht werden
 - transdermale Therapie kann günstig sein beim Vorliegen relativer Kontraindikationen:
 - Magen-, Darm-, Leber- und Galleerkrankungen
 - Hypertriglyzeridämie, Hypertonie
 - Thrombophilie, Rauchen

CAVE: Eine transdermale Progesterontherapie ist nicht möglich!

Applikationsmöglichkeiten (3)

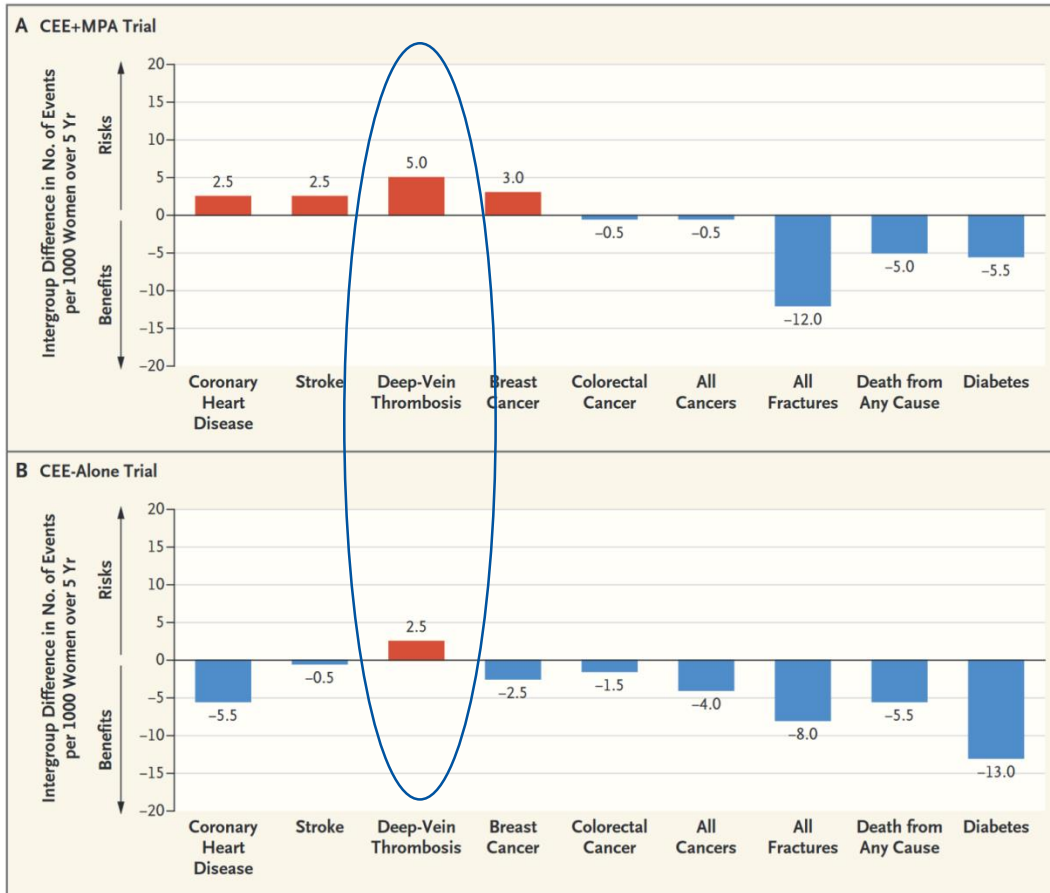
- vaginal (Creme, Zäpfchen, Ovula):
 - wird bevorzugt eingesetzt, wenn hauptsächlich lokale Wirkung erwünscht ist (atrophische Erscheinungen im Urogenitaltrakt)
 - sehr gute Resorption, deshalb nur sehr niedrige Dosierung, um systemische Wirkung zu minimieren



Nutzen einer HT

1. Linderung der vasomotorischen Symptome (Frequenz und Intensität)
2. Linderung der Symptome einer vaginalen Atrophie
3. Steigerung der Lebensqualität
4. Antidepressive Wirkung bei perimenopausalen Frauen
5. Geringeres Risiko für Diabetes mellitus Typ II
6. Verhinderung des frühen postmenopausalen Knochenverlustes sowie Frakturen
7. Senkung der Mortalität bei Therapiestart < 60 Jahre oder <10 Jahre postmenopausal

Risiken einer HT nach WHI

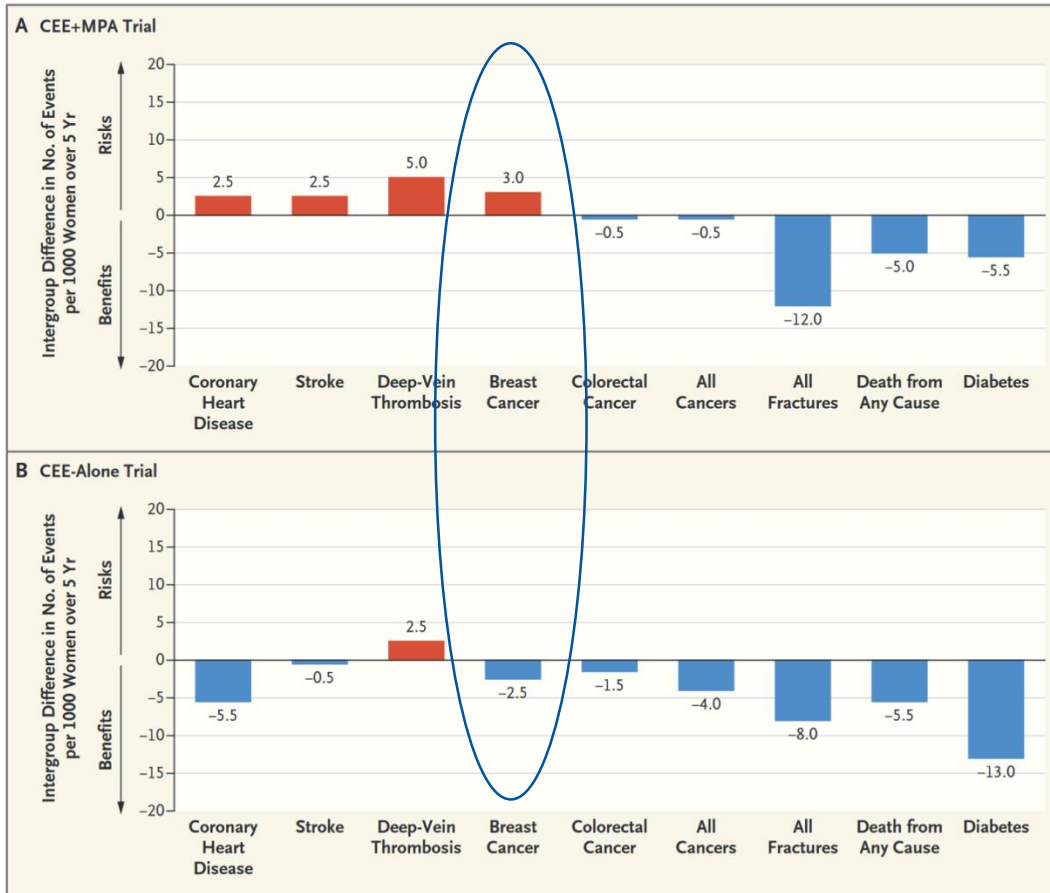


Benefits and Risks of the Two Hormone-Therapy Formulations Evaluated in the Women's Health Initiative.

Results are shown for the two formulations, conjugated equine estrogens (CEE) alone or in combination with medroxyprogesterone acetate (MPA), for women 50 to 59 years of age. Risks and benefits are expressed as the difference in number of events (number in the hormone-therapy group minus the number in the placebo group) per 1000 women over 5 years. Data are from Manson et al.⁵

- Quantitativ wichtigstes vaskuläres Risiko: **Venöse Thrombembolien**
 - ca. 5 Fälle pro 1000 behandelte Frauen pro 5 Jahre unter oraler EPT

Risiken einer HT nach WHI



Benefits and Risks of the Two Hormone-Therapy Formulations Evaluated in the Women's Health Initiative.

Results are shown for the two formulations, conjugated equine estrogens (CEE) alone or in combination with medroxyprogesterone acetate (MPA), for women 50 to 59 years of age. Risks and benefits are expressed as the difference in number of events (number in the hormone-therapy group minus the number in the placebo group) per 1000 women over 5 years. Data are from Manson et al.⁵

- Quantitativ wichtigstes vaskuläres Risiko: **Venöse Thrombembolien**
 - ca. 5 Fälle pro 1000 behandelte Frauen pro 5 Jahre unter oraler EPT

Pflanzliche Alternativen

Therapieoption	Ergebnis: Hitzewallungen	Studie
Vitamin E (400 IU/die) vs. Placebo	Minimale, signifikante Reduktion klimakterischer Beschwerden (p=0,0001)	Ziaei et al., 2007
Phytoöstrogene Isoflavone (Soja, Rotklee)	Inkonsistente Datenlage; bei leichten bis moderaten Beschwerden, möglicherweise Genistein (30mg/die)	Lethaby et al., 2013
Traubensilberkerze	Inkonsistente Datenlage (40-140mg/die), leichte Beschwerden	
Sportliche Aktivität	Keine signifikante Besserung der vasomotorischen Beschwerden	Daley et al., 2014
Akupunktur	Signifikante Reduktion der Frequenz der Hitzewallungen in einzelnen Studien (p=0,001)	Lee et al., 2009
Hypnose	Effektive, signifikante Reduktion (p<0,001)	Elkins et al., 2013

Medikamentöse Alternativen

Therapieoption	Ergebnis: Hitzewallungen	Studie
Antidepressiva (SSRI/SNRI) Paroxetin (20 mg) vs. Placebo Fluoxetin (20mg) vs. Placebo Venlafaxin (37,5 und 75mg) vs. Placebo	Paroxetin: moderate,signifikante Reduktion (p=0,002) Fluoxetin: leichte, nicht signifikante Reduktion (p=0,35) Venlafaxin: moderate, signifikante Reduktion (p=0,001);	Stearns et al., 2005 Loprinzi et al., 2002 Carpenter et al., 2007
Adrenerge Agonisten Clonidin (0,025-0,075mg, 2x/die) vs. Placebo	Moderate, signifikante Reduktion (p=0,05)	Clayden et al., 1974
Antikonvulsiva Gabapentin (900mg) vs. Placebo	Effektive, signifikante Reduktion (p=0,02)	Guttuso et al., 2003

Bioidentische Hormone



Bioidentische Hormone

■ Yamswurzel

- Dioscorea villosa: Pflanzenart aus der Gattung Dioscorea (Dioscorea) Nordamerika.
- Die wilde Yamswurzel enthält Diosgenin.
- In-vitro Studien konnten keine Bindung an Östrogen- oder Progesteronrezeptoren feststellen.
(Depypere HT et al., 2014.)
- Auch eine Umwandlung in Östrogen im menschlichen Körper ist nicht möglich.
- **keine statistisch signifikante Wirkung auf klimakterischer Beschwerden im Vergleich zu Placebo**



**NICHT
EMPFEHLENSWERT**

Bioidentische Hormone

- Hormone, die denen aus dem Eierstock chemisch ähnlich sind (ähnliche Struktur)
- **Begriffsverwirrung:** bioidentical hormone therapy, bioidenticals, compounded hormones, custom compounded hormones
- Meist aber gemeint: individuelle Hormone ohne offizielle Zulassung alle bioidentische Hormone
- Keine Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate (Endometriumschutz!)



Grundsätze der Hormontherapie

- „Bioidentisch“: schließt auch zugelassene HT-Präparate ein
- Die beste Variante: Estradiol als Hormongel plus mikronisiertem Progesteron als Kapsel (oral oder vaginal)
- Wichtig ist die standardisierte pharmakologische Herstellung
- **Therapiegrundsätze:**
 - Frühzeitig beginnen, jährlich die Indikation/Nebenwirkungen etc. prüfen
 - Nach ca. 5 Jahren Auslassversuch
 - Bei Bedarf aber auch langfristige Behandlung möglich (CAVE: Aufklärung und gute Überwachung)

Zusammenfassung

- Aufgrund der Bevölkerungsentwicklung leben in Deutschland immer mehr Frauen in den Wechseljahren („postmenopausal“)
- Ungefähr ein Drittel der Frauen hat schwere Wechseljahrs-Symptome
- Man kann sehr wohl zunächst versuchen mit pflanzlichen Mitteln oder anderen Maßnahmen (Akupunktur/Entspannung etc.) die Beschwerden zu lindern
- Wenn das alles nicht hilft: Hormontherapie

Zusammenfassung

- Frauen „mit Gebärmutter“ brauchen immer eine kombinierte Behandlung mit Östrogen + Gestagen
- Lediglich Frauen ohne Gebärmutter können mit Östrogen-Mono behandelt werden
- Es stehen verschiedene Anwendungsmöglichkeiten zur Verfügung: transdermal, oral, vaginal
- Die minimal effektive Dosis muss beachtet werden

Hormonanalysen in den Wechseljahren

- Bei Menopause zum typischen Zeitpunkt:
 - Laboranalytik nicht erforderlich
- Labor bei frühzeitiger Menopause:
 - Estradiol, FSH, LH, AMH, TSH, Testosteron, DHEAS, SHBG, Androstendion, Prolaktin
 - Erweiterte Analytik: ggf. fT3, fT4, TPO, Chromosomenanalyse, Molekulargenetik, Ovarial-Antikörper,
- Labor bei späten Wechseljahrs-Symptomen:
 - TSH, Cortisol, HbA1c
 - Erweiterte Analytik: ggf. fT3, fT4, HOMA-Index, Dexamethason-Hemmtest etc.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Zertifizierte Fortbildung



Update zur Hormonbehandlung

HRT in der Peri- und Postmenopause

Christoph Keck

Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der WHI-Studie im Jahr 2002 waren viele Frauen in den Wechseljahren medizinisch unterversorgt. Die Angst vor Risiken einer Hormonersatztherapie, allen voran Brustkrebs, überwog die klaren Vorteile. Diese Einstellung ändert sich nur langsam.

Innerhalb des Fachgebietes der gynäkologischen Endokrinologie wurde kaum ein Thema so kontrovers diskutiert, wie die Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. Die Kontroverse beginnt bereits damit, ob man die Hormonbehandlung als „Hormontherapie (HT)“ oder „Hormonersatztherapie (HRT)“ bezeichnen sollte. Die Befürworter der „Hormontherapie“ sagen zu Recht, dass der peri- und postmenopausale Hormonmangel ein physiologisches Phänomen ist und

eine Hormonbehandlung somit keinen „Ersatz“ darstellt. Das ist zwar grundsätzlich richtig, jedoch ist der Terminus „Hormonersatztherapie“ so fest etabliert, dass im vorliegenden Artikel konsequent der Begriff HRT verwendet werden soll. Bei einer Östrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung wird der aus dem englischen abgeleitete Terminus „estrogen-progestagen therapy“ (EPT) verwendet, bei einer reinen Östrogenbehandlung der Terminus „estrogen therapy“ (ET).

Während in den 1980er- und 1990er-Jahren eine HRT fast nach dem Gießkannenprinzip verordnet wurde und der Nutzen einer solchen Therapie im Verhältnis zu den potenziellen Risiken eher überbewertet wurde, stellte die Veröffentlichung der Women's Health Initiative (WHI)-Studie 2002 eine Zäsur dar [1]. Die Ergebnisse der Studie wurden in verschiedener Hinsicht überinterpretiert und es wurde fast pauschal kommuniziert, dass die HRT zu einer signifikanten Risikosteigerung für Herzinfarkt, Schlaganfall und Thrombosen führt. Diese Meldungen wurden unter anderem auch von der Laienpresse aufgenommen und entsprechend plakativ verbreitet.

Neben anderen Faktoren hat dies dazu geführt, dass die HRT-Verordnungen drastisch zurückgingen: Während vor der Jahrhundertwende circa 40 % der peri- und postmenopausalen Frauen eine HRT erhielten, sank der Anteil nach Veröffentlichung der WHI-Studie sehr rasch auf rund 10 %. Durch die deutliche Abnahme der HRT-Verordnungen wurde vielen Frauen mit signifikanten klimakterischen Beschwerden eine wohlindizierte HRT vorenthalten. Damit wurden eine Abnahme der Lebensqualität und potenzielle Langzeitfolgen des Östrogenmangels in Kauf genommen.

Zwei der maßgeblichen Autoren der WHI-Studie haben schließlich 2016 die Missinterpretation ihrer Daten und die daraus resultierenden Folgen für die Lebensqualität und die langfristige Gesundheit peri- und postmenopausaler Frauen beklagt [2]. Dieses klare Statement sowie Re-Analysen der WHI-Studie mit Differenzierung der einzelnen Subgruppen (Abb. 1) haben dazu geführt, dass sich inzwischen wieder eine differenzierte Indikationsstellung zur HRT durchgesetzt hat, die sich – unter Beachtung der individuellen Risiken – vor allem an der jeweiligen Beschwerdesymptomatik orientiert [3, 4]. Der Anteil von Frauen mit ausgeprägten klimakterischen Beschwerden, denen eine HRT vorenthalten wird, ist nun wieder rückläufig.



Circa ein Drittel der Frauen leidet stark unter ihren klimakterischen Beschwerden, was eine Indikation für eine Hormontherapie darstellt.

© SHINGET PHOTO LIBRARY



Prof. Dr. C. Keck
0151 11600482
christoph.keck@medicover.com



MEET & LEARN

„Meet and Learn“ ist eine
Fortbildungsinitiative der Keck-Media mit
Unterstützung von Exeltis Germany



Exeltis
Rethinking healthcare

Zwei starke Partner für Ihre Fortbildung

Der nächste Termin in 2024:

**Probleme mit Haut und Haaren,
was hat das mit Hormonen zu tun?**

20. November 2024 17:00 - 18:00